





**UNIVERSIDAD DE SALAMANCA**

**FACULTAD DE PSICOLOGÍA**

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



**TESIS DOCTORAL**

**UTILIDAD CLÍNICA DE LA VERSIÓN ESPAÑOLA DE LA ESCALA DE  
DEMENCIA DE MATTIS-2 EN LA DETECCIÓN TEMPRANA DE LA  
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y EL DETERIORO COGNITIVO LEVE  
DE SUBTIPO AMNÉSICO**

**SPANISH VERSION OF THE MATTIS DEMENTIA RATING SCALE-2  
FOR EARLY DETECTION OF ALZHEIMER'S DISEASE AND MILD  
COGNITIVE IMPAIRMENT OF THE AMNESTIC SUBTYPE**

**ELINA LYUBOMIROVA BOYCHEVA**

**2016**







**UTILIDAD CLÍNICA DE LA VERSIÓN ESPAÑOLA DE LA ESCALA DE  
DEMENCIA DE MATTIS-2 EN LA DETECCIÓN TEMPRANA DE LA  
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y EL DETERIORO COGNITIVO LEVE DE  
SUBTIPO AMNÉSICO**

**SPANISH VERSION OF THE MATTIS DEMENTIA RATING SCALE-2 FOR  
EARLY DETECTION OF ALZHEIMER'S DISEASE AND MILD COGNITIVE  
IMPAIRMENT OF THE AMNESTIC SUBTYPE**

**TESIS DOCTORAL**

Realizada por:

Elina Lyubomirova Boycheva

Dirigida por:

Prof. Dr. Israel Contador Castillo  
Prof. Dr. Francisco Ramos Campos

Universidad de Salamanca

2016





El Dr. D. FRANCISCO RAMOS CAMPOS, Profesor Titular del Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológicos de la Facultad de Psicología de la Universidad de Salamanca y el Dr. D. ISRAEL CONTADOR CASTILLO, Profesor del Departamento de Psicología Básica, Psicobiología y Metodología de las Ciencias del Comportamiento de la Facultad de Psicología de la Universidad de Salamanca

CERTIFICAN QUE:

La presente Tesis Doctoral titulada “Utilidad clínica de la versión española de la Escala de Demencia de Mattis-2 en la detección temprana de la enfermedad de Alzheimer y el Deterioro Cognitivo Leve de subtipo amnésico”, realizada por Dña. ELINA LYUBOMIROVA BOYCHEVA, licenciada en Psicología, se ha desarrollado bajo nuestra dirección y supervisión y reúne, a nuestro juicio, los méritos suficientes de originalidad y rigor científico para que la autora pueda optar con ella al título de Doctor.

Y para que conste, los directores firman la presente en Salamanca, a uno de Octubre de dos mil dieciséis.

Fdo.: Dr. D. Francisco Ramos Campos

Fdo.: Dr. D. Israel Contador Castillo

**ILMO. SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE DOCTORADO**



*A Lyubomír y Maya, Dímona y Lyubomíra,  
con mucho cariño.*



*“No creas lo que tus ojos te dicen. Todo lo que muestran son limitaciones.  
Mira con tu comprensión, encuentra lo que ya sabes y verás el camino  
para volar.”*

Richard Bach  
*Juan Salvador Gaviota*

*“Don't believe what your eyes are telling you. All they show is  
limitation. Look with your understanding. Find out what you already  
know and you will see the way to fly.”*

Richard Bach  
*Jonathan Livingstone Seagull*









## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría expresar mi más sincera gratitud a los directores de esta tesis, el Dr. Israel Contador Castillo y el Dr. Francisco Ramos Campos, por sus valiosas e imprescindibles orientaciones y por toda la ayuda brindada durante el desarrollo de este trabajo. Gracias a su paciencia, disponibilidad y constante apoyo a lo largo de estos años, he podido finalizar con éxito la presente tesis doctoral. Son, sin duda alguna, dos grandes profesionales de la neuropsicología y les estoy agradecida de todo corazón.

También me gustaría expresar mi agradecimiento al equipo de Neurología del Hospital 12 de Octubre de Madrid, especialmente al Dr. Félix Bermejo, por sus consejos y reflexiones, al Dr. Alberto Villarejo, el Dr. Jesús Hernández Gallego y Rocío Trincado por su compañerismo, cordialidad y por toda la ayuda prestada durante mi estancia en el hospital.

Me gustaría igualmente dar las gracias a la Dra. Verónica Puertas Martín, sus conocimientos y su experiencia clínica en la neuropsicología me han ayudado mucho en la realización de la parte empírica de esta investigación.

También quiero agradecer al Dr. Anthony Martyr y la Dra. Aleksandra Kudlicka de la Universidad de Exeter, por recibirme tan cordialmente en su grupo durante tres meses y hacerme sentir parte de su equipo, para mí ha sido un placer formar parte de él y aprender de todos ellos.

Querría dar las gracias a Ana Dolly Cifuentes por su amabilidad y por ayudarme con la digitalización de una parte importante de las evaluaciones clínicas, durante su estadía en el hospital.

Igualmente, me gustaría agradecerle a David Lora Pablos, por sus orientaciones y explicaciones en algunas cuestiones de estadística.

Quiero expresar mi más profunda gratitud a mis padres y mis hermanas, pilares fundamentales en mi vida, por su amor incondicional, su comprensión y por la confianza depositada en mí.

A todos los amigos y amigas que han estado presentes durante estos años y lo siguen estando, muchos de ellos desde la distancia. Especialmente a Laura, Teodora y Simon por su cariño e incesante apoyo. Gracias.

A todos los pacientes y sus familiares que han aceptado participar en el estudio y han hecho posible la realización de esta tesis doctoral. El dolor y las dificultades por las que pasan estas familias son grandes y estoy enormemente agradecida por su colaboración y por su paciencia para completar las entrevistas y las evaluaciones.

A todos vosotros, ¡muchas gracias!

**ÍNDICE GENERAL**

Agradecimientos	ii
Índice general	iv
Índice de tablas	viii
Índice de figuras	x
Abreviaturas, siglas y acrónimos	xii
Resumen	2
Abstract	8
Introducción	12

**PARTE I. MARCO CONCEPTUAL**

Capítulo 1. El proceso de envejecimiento	20
1.1. Introducción	22
1.1.1. Modelos teóricos del envejecimiento	23
1.2. Cambios en el envejecimiento	24
1.2.1. Cambios psicológicos	24
1.2.2. Cambios biológicos	27
1.2.3. Cambios cognitivos	30
Capítulo 2. Trastornos neurocognitivos en personas mayores	36
2.1. Introducción	38
2.2. Deterioro cognitivo leve	39
2.2.1. Definición y subtipos	39
2.2.2. Criterios diagnósticos	43

## Índice general

2.2.3. Prevalencia e incidencia	47
2.2.4. Conversión de deterioro cognitivo leve a demencia	53
2.3. Demencia y enfermedad de Alzheimer	55
2.3.1. Demencia: definición, criterios diagnósticos, prevalencia e incidencia	55
2.3.2. Enfermedad de Alzheimer	63
2.3.2.1. Definición	63
2.3.2.2. Perfil neuropsicológico de la enfermedad de Alzheimer leve	65
2.3.2.3. Comparación de la demencia tipo Alzheimer con otros tipos de demencia	68
2.3.2.4. Criterios diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer	71
2.3.2.5. Factores protectores de la enfermedad de Alzheimer	80
2.3.2.6. Factores de riesgo de la enfermedad de Alzheimer	83
Capítulo 3. Detección temprana de las demencias	86
3.1. Tests cognitivos breves validados en población española	89
3.2. Baterías neuropsicológicas validadas en población española	92
3.3. Escala de Demencia de Mattis-2 (DRS-2)	95
3.3.1. Subescalas de la escala DRS-2	97
3.3.2. Aspectos de fiabilidad de la escala DRS-2	99
3.3.3. Aspectos de validez de la escala DRS-2	100
3.3.4. Datos normativos de la escala DRS-2	101
3.3.5. La escala DRS-2 en la enfermedad de Alzheimer	102
3.3.6. La escala DRS-2 en el deterioro cognitivo leve	103

## PARTE II. ESTUDIO EMPÍRICO

Capítulo 4. Estudio empírico	106
------------------------------	-----

## Índice general

4.1. Planteamiento del problema	108
4.2. Objetivos	114
4.2.1. Objetivo general	114
4.2.2. Objetivos específicos	114
4.3. Hipótesis	115
Capítulo 5. Método	120
5.1. Participantes	122
5.2. Instrumentos	124
5.3. Procedimiento	135
5.4. Análisis estadísticos	136
Capítulo 6. Resultados	142
6.1. Descripción de la muestra	144
6.2. Análisis de fiabilidad	145
6.3. Validez de criterio	148
6.4. Efecto de las variables sociodemográficas sobre la escala DRS-2	148
6.4.1. Análisis de regresión lineal y puntuación ajustada de la escala DRS-2	149
6.5. Rendimiento neuropsicológico de los grupos	152
6.6. Análisis de curvas ROC	155
6.6.1. Demencia tipo Alzheimer leve vs. sujetos control	155
6.6.2. Deterioro cognitivo leve vs. sujetos control	157
6.6.3. Demencia tipo Alzheimer leve vs. deterioro cognitivo leve	158
6.7. Comparación entre las áreas bajo la curva de la puntuación DRS-2 ajustada vs. puntuación DRS-2 no ajustada	160
6.8. Pacientes con deterioro cognitivo leve convertidores vs. pacientes con deterioro cognitivo leve no convertidores	161
Capítulo 7. Discusión	164

## Índice general

Capítulo 8. Conclusiones	178
Capítulo 9. Conclusions	182
Referencias bibliográficas	186

**ÍNDICE DE TABLAS**

Tabla 1. Teorías sobre los cambios biológicos del envejecimiento.	27
Tabla 2. Evolución de la definición del deterioro cognitivo leve.	42
Tabla 3. Estudios poblacionales de prevalencia de deterioro cognitivo leve.	50
Tabla 4. Estudios poblacionales de incidencia de deterioro cognitivo leve.	52
Tabla 5. Criterios diagnósticos clínicos para la demencia.	57
Tabla 6. Población total mayor de 60 años y prevalencia estimada de demencia en el mundo por región.	63
Tabla 7. Comparación entre los criterios diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer: Dubois et al., NIA-AA y DSM-V.	80
Tabla 8. Factores que influyen en el riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer.	85
Tabla 9. Items que componen la escala DRS-2.	98
Tabla 10. Características sociodemográficas y clínicas de la muestra.	144
Tabla 11. Análisis de los ítems de la escala DRS-2.	146
Tabla 12. Correlaciones de la DRS-2 (total y subescalas) con los tests neuropsicológicos.	148
Tabla 13. Correlación entre las variables sociodemográficas y la escala DRS-2 (global y subescalas).	149
Tabla 14. Resumen del modelo de regresión jerárquica múltiple en el grupo de sujetos sanos control.	150
Tabla 15. Tabla de ajuste de la puntuación total de la escala DRS-2 por edad, sexo y nivel de lectura.	151
Tabla 16. Rendimiento (media y desviación típica) y comparaciones de los tres grupos en los tests neuropsicológicos.	153

## Índice de tablas

Tabla 17. Rendimiento (media y desviación típica) y comparaciones de los tres grupos en la escala DRS-2 (total y subescalas).	154
Tabla 18. Puntos de corte óptimo para los grupos de demencia tipo Alzheimer vs. sujetos control.	156
Tabla 19. Puntos de corte óptimo para los grupos de deterioro cognitivo leve vs. sujetos control.	158
Tabla 20. Puntos de corte óptimo para los grupos de demencia tipo Alzheimer vs. deterioro cognitivo leve.	159
Tabla 21. Áreas bajo la curva de la escala DRS-2 ajustada y no ajustada para los distintos grupos.	160
Tabla 22. Características sociodemográficas y clínicas de los sujetos con deterioro cognitivo leve convertidores y no convertidores.	162



**ÍNDICE DE FIGURAS**

Figura 1. Población mundial de 60 años o más.	39
Figura 2. Clasificación y subtipos de deterioro cognitivo leve.	43
Figura 3. Área bajo la curva de la DRS-2 (total y subescalas) para los grupos de demencia tipo Alzheimer vs. sujetos control.	156
Figura 4. Área bajo la curva de la DRS-2 (total y subescalas) para los grupos de deterioro cognitivo leve vs. sujetos control.	157
Figura 5. Área bajo la curva de la DRS-2 (total y subescalas) para los grupos de demencia tipo Alzheimer vs. deterioro cognitivo leve.	159



**ABREVIATURAS, SIGLAS Y ACRÓNIMOS**

ABC	Área bajo la curva
ACE	Addenbrooke's Cognitive Examination
AD	Alzheimer's disease
ADAS	Alzheimer's Disease Assessment Scale
AUC	Area under the curve
CAMCOG	Examen cognitivo de Cambridge
DAT	Dementia of the Alzheimer's type
DCL	Deterioro Cognitivo Leve
DCL-a	Deterioro Cognitivo Leve de tipo amnésico
DCL-na	Deterioro Cognitivo Leve de tipo no amnésico
DCL-md	Deterioro Cognitivo Leve multidominio
DCL-CN	Pacientes con deterioro cognitivo leve convertidores
DCL-noCN	Pacientes con deterioro cognitivo leve no convertidores
DTA	Demencia tipo Alzheimer
ACV	Accidente cerebro-vascular
AIVD	Actividades instrumentales de la vida diaria
ANCOVA	Análisis de la covarianza
ANOVA	Análisis de la varianza
AP	Atención primaria
APA	American Psychological Association
AT	Subescala de Atención
AVD	Actividades de la vida diaria
CIE	Clasificación Internacional de Enfermedades
CP	Subescala de Conceptualización

## Abreviaturas, siglas y acrónimos

CP-/+	Cociente de probabilidad negativo/positivo
CT	Subescala de Construcción
DC	Deterioro cognitivo
DCND	Deterioro cognitivo-no demencia
DFT	Demencia frontotemporal
DLE	Demencia por cuerpos de Lewy
DMAE	Deterioro de la memoria asociado a la edad
DRS-2	Dementia Rating Scale-2 (Escala de Demencia de Mattis-2)
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DT	Desviación típica
DTA	Demencia tipo Alzheimer
DV	Demencia vascular
EA	Enfermedad de Alzheimer
EP	Enfermedad de Parkinson
FAQ	Functional Abilities Questionnaire (Cuestionario de actividad funcional)
FAS	Test de fluidez verbal fonológica
GDS	Global Deterioration Scale (Escala global de deterioro)
GDS-15	Geriatric Depression Scale (Escala de depresión geriátrica de 15 ítems)
I/P	Subescala de Iniciación/Perseveración
LCR	Líquido cefalorraquídeo
MCI	Mild cognitive impairment
ME	Subescala de Memoria
MMSE	Mini-Mental State Examination
NEDICES	Neurological Disorders in Central Spain
NIA-AA	National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup
OMS	Organización Mundial de la Salud

## Abreviaturas, siglas y acrónimos

OSC	Modelo de optimización selectiva con compensación
PCO	Punto de corte óptimo
PET	Tomografía por emisión de positrones
RM	Resonancia magnética
ROC	Receiver Operating Characteristic
Se	Sensibilidad (Sensibility)
Sp	Especificidad (Specificity)
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TAC	Tomografía axial computarizada
TAP	Test de Acentuación de Palabras
TCE	Traumatismo craneal encefálico
TDB	Test de denominación de Boston
TIC	Tratamiento con inhibidores de acetilcolinesterasa
TRVS	Test de recuerdo verbal selectivo
VPP	Valor predictivo positivo
VPN	Valor predictivo negativo
WHO	World Health Organization



## *RESUMEN*





## Resumen

El objetivo del presente trabajo de investigación es analizar la utilidad clínica de la Escala de Demencia de Mattis-2 (DRS-2) para la detección temprana de la enfermedad de Alzheimer (EA) y el deterioro cognitivo leve (DCL) de tipo amnésico en una muestra de personas mayores de 60 años en España. Un total de 125 participantes (edad =  $75.12 \pm 6.83$ , años de educación =  $7.08 \pm 3.57$ ) fueron clasificados en tres grupos diagnósticos: 45 pacientes con EA leve, 37 pacientes con DCL de tipo amnésico uni- y multi-dominio y 43 sujetos cognitivamente sanos (SC). Se han analizado la fiabilidad, la validez de criterio y la precisión diagnóstica de la DRS-2 (escala global y subescalas). Se han calculado las puntuaciones de la escala global ajustadas por variables sociodemográficas utilizando el análisis de regresión jerárquica múltiple. La escala global obtuvo una consistencia interna adecuada ( $\alpha=0.736$ ) y una buena validez de criterio ( $r = 0.760$ ,  $p < .001$ ) con el Mini-Mental State Examination. El punto de corte óptimo (PCO) para diferenciar entre pacientes con EA y SC fue 124/144 con una sensibilidad (Se) de 97% y especificidad (Sp) de 95%, mientras que el PCO entre los sujetos con DCL y SC fue de 131.5/144 (Se=89%, Sp=81%). El PCO de 123.5/144 obtuvo una alta Se (97%), pero baja Sp (56%) para la discriminación entre los grupos de EA y DCL. Las subescalas de Memoria e Iniciación/Perseveración obtuvieron la mejor capacidad discriminativa para diferenciar entre los grupos diagnósticos. La escala DRS-2 es un instrumento válido y fiable para la evaluación del deterioro cognitivo de las personas mayores en España, demostrando una capacidad óptima para la detección de la enfermedad de Alzheimer y el deterioro cognitivo leve de tipo amnésico.

*Palabras clave:* demencia, deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer, detección temprana, evaluación neuropsicológica, utilidad clínica, escala DRS-2.







*ABSTRACT*



## Abstract

We aimed to analyse the clinical utility of the Dementia Rating Scale-2 (DRS-2) for early detection of Alzheimer's disease (AD) and amnesic mild cognitive impairment (MCI) in a sample of Spanish older adults. A total of 125 participants (age =  $75.12 \pm 6.83$ , years of education =  $7.08 \pm 3.57$ ) were classified in three diagnostic groups: 45 patients with mild AD, 37 with amnesic MCI -single and multiple domain-, and 43 cognitively healthy controls (HCs). Reliability, criterion validity and diagnostic accuracy of the MDRS-2 (total and subscales) were analysed. The DRS-2 scores, adjusted by socio-demographic characteristics, were calculated through hierarchical multiple regression analysis. The global scale had adequate reliability ( $\alpha=0.736$ ) and good criterion validity ( $r = 0.760$ ,  $p < .001$ ) with the Mini-Mental State Examination. The optimal cut-off point between AD patients and HCs was 124 (sensitivity [Se] = 97% and specificity [Sp] = 95%), whereas 131.5 (Se=89%, Sp=81%) was the best cut-off point between MCI and HCs. An optimal cut-off point of 123.5 had good Se (0.97), but poor Sp (0.56) to differentiate AD and MCI groups. The Memory and Initiation/Perseveration subscales had the highest discriminative capacity between the groups. The DRS-2 is a reliable and valid instrument for the assessment of cognitive impairment in Spanish older adults. In particular, optimal capacity emerged for the detection of early AD and MCI.

*Key words:* mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, early detection; neuropsychological assessment, clinical validity, older adults.





## *INTRODUCCIÓN*



## Introducción

La demencia es un síndrome clínico frecuente en la población adulta mayor y una de las principales causas de discapacidad y mortalidad (Ritchie & Lovestone, 2002). La demencia tipo Alzheimer (DTA) es el subtipo más frecuente y representa alrededor del 60-70% de todos los casos (Chapman, Williams, Strine, Anda, & Moore, 2006). Con el progresivo aumento de la esperanza de vida, el número de personas que sufren demencia se ha visto incrementado, constituyendo así un importante problema de salud con una creciente carga socio-económica asociada (Misiak et al., 2013). El estudio de Olesen et al. (2012) mostró que el coste total de las enfermedades mentales y neurológicas en Europa para el año 2010 era de 798 billones de euros, convirtiéndolos de este modo en uno de los mayores desafíos a la salud pública del siglo XXI.

Sin embargo, la demencia es aún una entidad infradiagnosticada (Gifford & Cummings, 1999). De acuerdo con el Informe Mundial sobre Alzheimer del año 2010, la demencia afecta a un total de 35,6 millones de personas en el mundo, de las cuales 28 millones no han recibido un diagnóstico adecuado (Misiak et al., 2013). Estudios internacionales reflejan una demora media de 8 a 32 meses entre el comienzo de los síntomas y el diagnóstico clínico, debido a la dificultad de distinguir la demencia (en la mayoría de los casos de instauración gradual) de entidades como el envejecimiento normal, la depresión o la baja inteligencia previa, al tiempo limitado en las consultas de atención primaria (AP) y la necesidad de disponer de tests de cribado estandarizados, rápidos y de fácil aplicación, así como a la demora entre las primeras sospechas por parte del cuidador y la búsqueda de ayuda profesional (Bond et al., 2005; Wilkinson, Stave, Keohane, & Vincenzino, 2004). En este sentido, la detección de casos de riesgo en AP (p. ej., quejas de memoria, declive cognitivo o funcional), es de gran importancia para establecer el tratamiento farmacológico y psicosocial más adecuado, para facilitar la planificación personal y familiar y reducir los costes asociados al uso de servicios

## Introducción

especializados (Contador, Fernández-Calvo, Ramos, Tapias-Merino, & Bermejo-Pareja, 2010).

El deterioro cognitivo leve (DCL) generalmente se considera una etapa intermedia entre el envejecimiento normal y la demencia (Petersen et al., 1999) y se conoce que los pacientes con DCL presentan un alto riesgo de desarrollar demencia (Cooper, Li, Lyketsos & Livingstone, 2013). La distinción entre el DCL y la DTA es de gran relevancia para establecer el tratamiento más adecuado y, en este contexto, la neuropsicología es una herramienta útil en la detección precoz de la demencia y el diagnóstico diferencial con sujetos que padecen DCL (Contador & Ramos, 2009). Las baterías neuropsicológicas suelen ofrecer una evaluación detallada y exhaustiva de todas las áreas cognitivas, sin embargo, presentan un inconveniente importante que es el elevado coste de tiempo frente a los test de cribado. En este sentido, el MMSE (Folstein et al., 1975) se ha convertido en el test de cribado cognitivo más conocido internacionalmente y está siendo ampliamente utilizado en el ámbito clínico y de investigación. No obstante, presenta algunas limitaciones importantes como son la poca sensibilidad en estadios incipientes de la demencia, el bajo nivel de dificultad de los ítems, asociado a un efecto techo, el rango limitado de dominios cognitivos evaluados y la gran influencia de las variables sociodemográficas como edad, sexo y nivel educativo en sus puntuaciones (Llamas, Llorente-Ayuso, Contador, & Bermejo-Pareja, 2015).

La Escala de Demencia de Mattis-2 (DRS-2; Jurica, Leitten & Mattis, 2001) es una prueba ampliamente utilizada en el ámbito de la neuropsicología que permite evaluar el estado cognitivo global de los sujetos y establecer un perfil neuropsicológico en función del tipo de demencia (Chan, Choi & Salmon, 2001). Se ha demostrado que la escala tiene una buena capacidad para detectar DTA y para diferenciar ésta de otros tipos de demencia (Cahn-Weiner, Grace, Ott, Fernandez, & Friedman, 2002; Monsch et

## Introducción

al., 1995; Rascovsky, Salmon, Hansen, & Galasko, 2008); sin embargo, los estudios que analizan la capacidad de la escala para detectar DCL o para discriminar esta condición de la demencia, son muy escasos en la literatura. En España, la validez clínica de la DRS-2 para la detección de la demencia es casi desconocida y hasta la fecha no existen estudios publicados en sujetos con DCL, por lo que el objetivo del presente trabajo de investigación es analizar las propiedades psicométricas de la escala DRS-2 y examinar su utilidad clínica en la detección de DTA leve y DCL de tipo amnésico frente a los ancianos cognitivamente sanos. Además, comprobaremos la capacidad de la DRS-2 para diferenciar entre sujetos con DTA leve y DCL de tipo amnésico.



*PARTE I. MARCO CONCEPTUAL*





*CAPÍTULO 1. EL PROCESO DE ENVEJECIMIENTO*



### 1.1. Introducción

Aumentar la calidad de vida en las personas mayores es un tema que ha adquirido un significado especial como consecuencia del aumento de la esperanza de vida en la población mundial. Científicos, profesionales y clínicos que trabajan actualmente en este ámbito se plantean como objetivo principal mejorar la calidad de vida en la población adulta mayor. Se trata de evitar que la prolongación de la vida se convierta en la prolongación de un estado de salud deficiente, caracterizado por el sufrimiento asociado con el desarrollo de enfermedades crónicas.

El envejecimiento se define como un proceso continuo, heterogéneo, universal e irreversible que se asocia con una disminución progresiva de las respuestas homeostáticas adaptativas del organismo (Timiras, 1997). Este proceso provoca cambios en la estructura y en la función de los diferentes sistemas, aumentando de esta forma la vulnerabilidad del individuo al estrés ambiental y las enfermedades. Así, se conoce que el desarrollo evolutivo depende de las interacciones de tres sistemas de influencias que son: 1) las influencias normativas asociadas a un rango de edad cronológica (fenómenos esperables tendencialmente para un estadio específico); 2) las influencias normativas que se relacionan con los acontecimientos históricos y culturales de un contexto social y que la mayoría de las personas experimentan al mismo tiempo; y por último, 3) las influencias no normativas asociadas a los acontecimientos biográficos y aleatorios experimentados por un individuo específico y que no son necesariamente presentes en la vida de la mayoría de las personas (Segal, Qualls & Smyer, 2011). Estos sistemas interactúan continuamente entre sí a lo largo de la vida y son los responsables de que las diferencias individuales entre las personas se incrementen con la edad, por lo que deben ser tomados en consideración por los profesionales del campo a la hora de desempeñar su labor.

## El proceso de envejecimiento

### 1.1.1. Modelos teóricos del envejecimiento

Existen diferentes modelos teóricos sobre el envejecimiento humano. El modelo de optimización selectiva con compensación (OSC: Baltes y Baltes, 1990) se basa en el concepto de vejez con éxito y contribuye a definir el proceso de adaptación en la edad avanzada. Una de las premisas de este modelo es que en el proceso de desarrollo evolutivo las personas experimentan tanto ganancias como pérdidas, sin embargo, a medida que la edad avanzada las pérdidas empiezan a tomar prevalencia. El modelo defiende la existencia de ciertas estrategias (selección, optimización y compensación) a las que el individuo no suele recurrir bajo unas circunstancias normales y de las que empezaría a hacer uso a medida que se va haciendo mayor, con el objetivo de aumentar sus posibilidades de envejecer con éxito. La selección se refiere al proceso de especialización de competencias y de concentrarse sobre aquellos dominios cuyo alto funcionamiento es mantenido y permitirían al individuo continuar desarrollándose a lo largo de la vida. La optimización es una estrategia que se centra sobre aquellos comportamientos que no sólo pueden aumentar los años de vida de las personas mayores, sino que también pueden potenciar su calidad de vida. Por último, la compensación hace referencia al proceso que se activa cuando las habilidades de una persona se deterioran como consecuencia de la edad o bien cuando las demandas del contexto aumentan de forma sustancial y no es posible alcanzar el nivel de ejecución requerido.

El modelo ecológico del envejecimiento (Lawton & Nahemow, 1973) es un modelo ambiental basado en la interacción existente entre la persona y su entorno. Este modelo postula que la conducta es una función de la competencia del individuo y de la presión ambiental que supone la situación (Lawton y Nahemow, 1973). Si la demanda ambiental es excesiva para el nivel de competencia del individuo, el resultado sería la

## El proceso de envejecimiento

aparición del estrés y sus consiguientes efectos negativos; si por el contrario, la demanda fuera escasa, eso provocaría una disminución de la competencia debida a la falta de práctica de la misma. Por lo tanto, el ambiente más favorable sería aquel cuyo nivel de exigencia se sitúa en el límite del máximo nivel de competencia del individuo.

El modelo de la congruencia (Kahana, 1975) está basado en la congruencia entre las características ambientales y las necesidades individuales de las personas mayores. Este modelo postula que la conducta de un individuo varía según la interacción existente entre sus necesidades personales y la capacidad del ambiente para promover la satisfacción de tales necesidades. Según este modelo, los individuos buscarán ambientes congruentes con sus propias necesidades. La incongruencia entre presión ambiental y necesidad daría como resultado la modificación de la presión o el abandono del ambiente por parte del individuo si tuviera la oportunidad de elegir. Si, por el contrario, la elección fuera imposible y el sujeto tuviera que permanecer en el mismo ambiente, esto daría lugar al estrés y al malestar. Por lo tanto, el medio óptimo es aquel en el que se observa un máximo grado de congruencia entre las características ambientales y las necesidades específicas del individuo.

### **1.2. Cambios en el envejecimiento**

El proceso del envejecimiento acarrea una serie de cambios tanto físicos, como cognitivos, psicológicos y sociales.

#### **1.2.1. Cambios psicológicos**

La conducta psicosocial está compuesta por una serie de factores como son las experiencias personales, el entorno familiar, el contexto económico y las relaciones sociales. El Modelo de Crisis Normativa describe el desarrollo psicosocial en términos

## El proceso de envejecimiento

de una secuencia definida de cambios relacionados con la edad, basándose en la premisa de que a lo largo de su vida el individuo pasa por diferentes fases o etapas. En el marco del Modelo de Crisis Normativa, se han desarrollado múltiples teorías de distintos autores, sin embargo en el presente trabajo se van a describir dos de las más importantes: la teoría de Erikson y la teoría de Peck.

### *Teoría de Erikson*

La teoría de Erikson (Erikson, Paul, Heider, & Gardner, 1959) destaca por ser una de las primeras que presenta el desarrollo desde una perspectiva que incluye todo el ciclo vital humano. Según Erikson, existen ocho crisis psicosociales en la vida de un individuo que se corresponden con los cambios de etapa vital. Las cuatro primeras se corresponden a la infancia mientras que las cuatro siguientes se corresponden con la etapa adulta y la vejez. El sujeto debería ir superando cada una de las fases con sus respectivas dificultades con el objetivo de definir y completar su identidad personal. Los estadios se deben ir completando uno a uno y no existe la posibilidad de pasar al siguiente sin haber completado el anterior. Las ocho crisis sociales que propone Erikson son las siguientes:

- Confianza/desconfianza
- Autonomía/vergüenza
- Iniciativa/culpa
- Diligencia/inferioridad
- Identidad/disgregación
- Intimidad/aislamiento
- Fecundidad/estancamiento

## El proceso de envejecimiento

### - Integración del yo/desesperación

En la última etapa el individuo analiza exhaustivamente su vida y realiza un balance, es cuando se produce la necesidad de aceptar el modo de vida que el sujeto ha llevado (integración y satisfacción), de lo contrario se llega a la desesperación.

### *Teoría de Peck*

Este autor relaciona el desarrollo con el entorno y las circunstancias de la persona y no con la edad biológica (Peck, 1968). Por lo tanto, los estadios no se ordenan en función de la edad sino que dependen del individuo y de sus circunstancias particulares, lo que constituye la principal diferencia con la teoría de Erikson. Se proponen cuatro fases de adultez y tres de vejez. Etapas de la adultez:

- 1) La sabiduría y los factores mentales predominan sobre las facultades físicas
- 2) Socialización/sexualización
- 3) Flexibilidad afectiva/empobrecimiento afectivo
- 4) Flexibilidad mental/rigidez mental

Las fases descritas anteriormente se tienen que superar con éxito para pasar a las siguientes tres fases correspondientes a la vejez:

- 1) Diferenciación del ego/preocupación laboral: necesidad de redefinir el valor personal más allá de los roles laborales
- 2) Transcendencia del cuerpo/preocupación por el cuerpo: plantea superar la preocupación por la condición física
- 3) Transcendencia del ego/preocupación por el ego: dificultad de aceptación de la muerte

## El proceso de envejecimiento

### 1.2.2. Cambios biológicos.

A diferencia de los cambios psicológicos, que pueden incluir tanto pérdidas como ganancias, los cambios biológicos implican el declive continuo y gradual de las capacidades y la aparición de diferentes cambios físicos (estructurales y funcionales) que se desarrollan a lo largo de la vida de un individuo y que finalmente llevan a su muerte. En este contexto existen dos categorías: envejecimiento primario y envejecimiento secundario (Erber, 2013). El envejecimiento primario se refiere a aquellos procesos biológicos que ocurren inevitablemente y por lo tanto tienen un carácter universal, es decir todos los miembros de la especie serán afectados por ellos. El envejecimiento secundario hace referencia a los procesos experimentados por gran parte de los miembros de una especie, pero no necesariamente por todos ellos, por lo tanto, no es inevitable y tampoco es universal. El envejecimiento secundario está asociado a los defectos en el funcionamiento biológico causados por la presencia de influencias ambientales hostiles, tales como el abuso de drogas, el consumo excesivo de alcohol, los malos hábitos alimenticios o la exposición prolongada al sol o a ruidos fuertes.

Las teorías relacionadas con los cambios biológicos del envejecimiento se clasifican en dos grandes grupos: teorías deterministas y teorías estocásticas (Tabla 1).

Tabla 1. Teorías sobre los cambios biológicos del envejecimiento.

Teorías deterministas	Teorías estocásticas
Teoría evolucionista	Teoría del error catastrófico
Teoría de Hayflick	Teoría del entrecruzamiento
Teoría inmunológica	Teoría del desgaste natural
	Teoría de la restricción calórica
	Teoría de los radicales libres

Fuente: Erber, J. T. (2013). *Aging and older adulthood*. Chichester, West Sussex: Wiley-Blackwell.



## El proceso de envejecimiento

### *Teorías deterministas o del envejecimiento programado*

Según estas teorías el envejecimiento estaría predeterminado y dependería de variables conocidas e innatas que están programadas en el genoma del individuo. Estas teorías se asocian más con el envejecimiento primario. Se incluyen las siguientes teorías:

- Teoría evolucionista: el proceso del envejecimiento es una característica común de todas las especies animales. Una vez que los miembros de una especie hayan procreado y criado a sus hijos hasta que sean independientes, habrán cumplido con su deber de procrear a la especie y la vulnerabilidad a las enfermedades aumentaría.
- Teoría de Hayflick: esta teoría defiende que la capacidad replicativa de las células es finita y que existe un número limitado de duplicaciones que puede sufrir una célula eucariota antes de entrar en senescencia.
- Teoría inmunológica: se basa en la premisa de que con la edad disminuye la capacidad del sistema inmunitario a reproducir anticuerpos en cantidades adecuadas y de la clase indicada. Es más, postula que el sistema inmunitario senescente se puede equivocar produciendo anticuerpos contra proteínas normales del cuerpo produciendo de esta forma las llamadas enfermedades autoinmunes.

### *Teorías estocásticas*

Defienden que el envejecimiento es la consecuencia de alteraciones que ocurren de forma aleatoria y se acumulan a lo largo del tiempo, por lo tanto pertenecen a la categoría de envejecimiento secundario. Se incluyen las siguientes:

## El proceso de envejecimiento

- Teoría del error catastrófico: propone que con el paso del tiempo se produciría una acumulación de errores en la síntesis proteica que provocaría daño en la función celular. Esto conlleva un error catastrófico de la homeostasis celular que en último término provocaría la muerte celular.
- Teoría del entrecruzamiento: postula que ocurrirían enlaces o entrecruzamientos entre las proteínas y otras macromoléculas celulares, lo que llevaría al envejecimiento y al desarrollo de enfermedades dependientes de la edad.
- Teoría del desgaste natural: propone que los organismos están compuestos de partes irremplazables y la acumulación de daño en éstas últimas, por desgaste o por estrés, llevaría a la muerte de las células, tejidos, órganos y finalmente del organismo.
- Teoría de la restricción calórica: se basa en la premisa de que adoptar una dieta con todos los nutrientes necesarios, pero baja en calorías, aumentaría la longevidad.
- Teoría de los radicales libres: es una de las teorías estocásticas más populares. Postula que el envejecimiento sería el resultado de una inadecuada protección contra el daño producido en los tejidos por los radicales libres. Los radicales libres son moléculas inestables y altamente reactivas con uno o más electrones no apareados, que intentan unirse con otras moléculas de su entorno, las cuales podrían quedar desactivadas u obligadas a actuar defectuosamente. Se ha demostrado el importante papel que juega el daño producido por la liberación de radicales libres en ciertas patologías relacionadas con el envejecimiento, tales como las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y la Enfermedad de Alzheimer (EA), entre otras. Sin embargo, se ha comprobado que el radical libre

## El proceso de envejecimiento

es uno de los componentes del proceso de envejecimiento, pero no el único, ni el más importante.

### 1.2.3. Cambios cognitivos

En este apartado se pueden diferenciar dos grandes tipos de envejecimiento: el envejecimiento cognitivo normal y el envejecimiento cognitivo patológico. El primero se refiere al envejecimiento libre de patologías neurodegenerativas que experimenta gran parte de la población. El envejecimiento cognitivo normal es resultado de los cambios que se producen en un cerebro asociados a la edad. Por otro lado, el envejecimiento patológico es caracterizado por la presencia de enfermedades neurodegenerativas y/o un declive cognitivo de mayor gravedad que el esperable por la edad del individuo.

A continuación se describirán los principales cambios que se producen en las diferentes funciones cognitivas como consecuencia del envejecimiento normal.

#### *Velocidad del procesamiento*

Una característica principal del envejecimiento normal es el enlentecimiento que se produce de forma más o menos generalizada a nivel sensorial, motor y cognitivo (Fisher y Glaser, 1996; Salthouse, 1996). Se han planteado las posibilidades de que dicho enlentecimiento sea la causa o la consecuencia del cambio observado en otras funciones cognitivas durante el envejecimiento normal (Finkel & Pedersen., 2004). Salthouse (1996) sugiere que la velocidad de procesamiento podría afectar de forma significativa a los demás procesos cognitivos como resultado de una codificación deficiente de los estímulos y defiende que el deterioro observado en el rendimiento en tareas que evalúan otras funciones cognitivas se debe a dicho enlentecimiento. Otra

## El proceso de envejecimiento

consideración a tener en cuenta es si dicha lentitud afecta por igual a todas las funciones cognitivas o a unas más que a otras. Como consecuencia se han propuesto dos tipos de modelos: por un lado, el modelo del enlentecimiento general que postula que todas las funciones cognitivas presentan el mismo grado de enlentecimiento y, por otro lado, el modelo del dominio específico el cual postula que el grado de enlentecimiento es el mismo para todas las tareas específicas de un dominio (e.g. verbal, atencional, etc.), variando dicho enlentecimiento de un dominio a otro.

### *Atención y funciones ejecutivas*

En la actualidad, no existe una única definición de la atención, la cual lejos de ser un proceso unitario, está constituida por diferentes sistemas y procesos. Se ha demostrado que las funciones atencionales básicas (las que están asociadas con las distintas modalidades sensoriales y dependen de estructuras parieto-occipitales) se mantienen relativamente preservadas durante el envejecimiento en comparación con las funciones atencionales más complejas que tienen un componente frontal (Andrés, Parmentier, & Escera, 2006).

Los resultados respecto al componente selectivo de la atención son ambiguos. Se ha demostrado que los cambios de la atención selectiva en el envejecimiento normal está más asociada al componente de inhibición (disminución de la capacidad para inhibir los estímulos irrelevantes) que al componente de distinción de los estímulos relevantes (Kramer y Madden, 2008). Por otro lado, existe un consenso generalizado respecto a la disminución del rendimiento en tareas de atención dividida en el proceso del envejecimiento normal (Krammer & Madden, 2008; Salthouse, Fristoe, Lineweaver, y Coon, 1995).

Las funciones ejecutivas comprenden las capacidades mentales necesarias para

## El proceso de envejecimiento

formular metas, planificar el modo de lograrlas y ejecutar el plan de manera eficaz (Lezak, 1982). Se ha comprobado que estas funciones sufren cambios importantes durante el proceso del envejecimiento. Así, los adultos mayores sanos presentan dificultades en la capacidad de inhibición, traducidos en dificultades para interrumpir una respuesta no deseada y para suprimir estímulos distractores (Lusitg, Hasher, & Tonev, 2001), como en la flexibilidad mental (Ridderinkhof, 2002) y la formación de nuevos conceptos (Cronin-Golomb, 1990).

### *Memoria*

La memoria es una de las funciones cognitivas que más afectada se ve por el proceso de envejecimiento, existiendo en la actualidad un amplio cuerpo de investigaciones sobre la memoria y su relación con el envejecimiento cognitivo normal y patológico. Las quejas subjetivas de memoria son frecuentes en las personas mayores y hacen referencia al olvido de nombres de objetos y personas conocidas, hechos recientes y la localización de objetos familiares, entre otros.

Se ha comprobado que la afectación de la memoria en el envejecimiento normal no es generalizada, sino que se da de forma específica en algunos de sus sistemas y componentes (Nilson, 2003). Parece que la memoria episódica es la que más afectada se ve en el proceso de envejecimiento cognitivo. Se ha demostrado que los cambios mnésicos que ocurren en el envejecimiento normal se deben al declive en los procesos de adquisición y evocación y no tanto a la afectación del proceso de consolidación de la información (Luo & Craik, 2008). Esta hipótesis se ha respaldado también por el hecho de que con la administración de ayudas y claves semánticas el rendimiento de los adultos mayores en tareas de adquisición y evocación es similar al obtenido por adultos jóvenes.

### *Lenguaje*

La capacidad lingüística es la que menos afectada se ve durante el envejecimiento cognitivo normal, observándose incluso con la edad una mejora del vocabulario y del componente léxico (Kemper & Summer, 2001). Las personas mayores suelen presentar algunas dificultades en tareas de decisión léxica o denominación (el fenómeno llamado “punta de la lengua”), asociadas con un posible declive en el acceso a las redes léxicas (Cooper, 1990), una disminución de la fluidez verbal, y más concretamente de la fluidez verbal semántica, así como una afectación del discurso en edades más avanzadas, asociada con dificultades para describir objetos comunes (Huff, 1990).

### *Capacidades visoespaciales, visoperceptivas y visoconstructivas*

Las funciones visoespaciales se refieren a la capacidad para distinguir la posición, dirección o movimientos de objetos en el espacio. Se ha demostrado que durante el envejecimiento aparece cierto declive en estas funciones (Iachini, Iavarone, Senese, Ruotolo, & Ruggiero, 2009). El rendimiento en tareas visoperceptivas simples en las que se manejan características visuales básicas (forma, color, etc.) se ve menos afectado con el avance de los años (Iachini, Iavarone, Senese, Ruotolo, & Ruggiero, 2009), mientras que las capacidades visoconstructivas, que implican la integración de las funciones visoperceptivas y visoespaciales con la actividad motora (copiar dibujos complejos, construir diseños con cubos, etc.), se ven influenciadas con la edad (Ardila, Ostrosky-Solis, Rosselli, & Gómez, 2000).







*CAPÍTULO 2. TRASTORNOS NEUROCOGNITIVOS EN  
PERSONAS MAYORES*



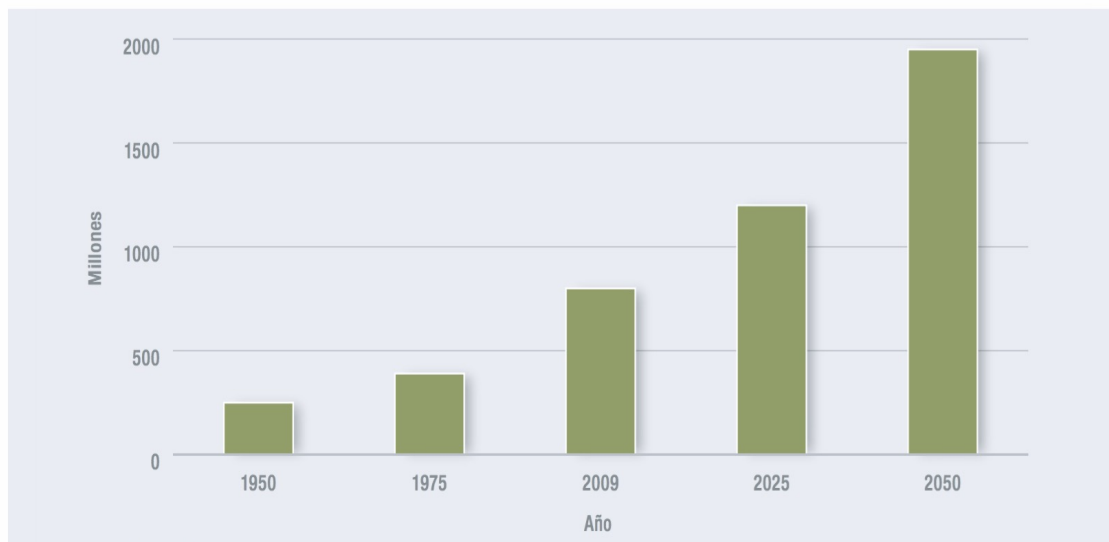
### 2.1. Introducción

Se estima que para el año 2050, dos mil millones de personas serán mayores de 60 años en todo el mundo (World Health Organization & Alzheimer's Disease International, 2012; Figura 1). En España, el porcentaje de población mayor de 65 años en el año 2014 se situaba en el 18.2% de la población, pasaría a ser del 24.9% en el 2029 y del 38.7% en el 2064. La tasa de dependencia (la relación existente entre la población dependiente y la población productiva) se elevaría desde 52.1% en el año 2014 hasta 59.2% en 2029, alcanzando el 95.6% en 2064 (Instituto Nacional de Estadística, 2014). Las mejoras en la atención de la salud del último siglo han contribuido a que las personas vivan más años y tengan vidas más saludables. Sin embargo, esto ha producido un aumento en el número de personas que sufren demencia. Tanto en países de ingresos altos, como en países de ingresos bajos y medianos, la demencia es la causa principal de dependencia y discapacidad entre las personas mayores. En 2011, a nivel mundial, alrededor de 35.600 millones de personas padecían demencia y se estima que esta cifra casi se duplique cada 20 años, calculando unos 65.7 millones en 2030 y 115.4 millones en 2050 (World Health Organization & Alzheimer's Disease International, 2012).

Por lo tanto, el estudio del funcionamiento cognitivo en el envejecimiento, así como de los cambios neuroanatómicos y neurofisiológicos subyacentes, es de especial relevancia en la sociedad actual. La neuropsicología del envejecimiento es una disciplina que tiene como objetivo principal estudiar los cambios y las alteraciones que se producen en la cognición como consecuencia de los cambios cerebrales que ocurren durante el envejecimiento. En los apartados anteriores, hemos hablado del envejecimiento normal, mientras que en este vamos a centrarnos en los trastornos cognitivos que, a diferencia del primero, se asocian con el desarrollo de enfermedades

## Trastornos neurocognitivos en personas mayores

neurodegenerativas y van acompañados de un cambio cognitivo superior al esperable por la edad del sujeto. En la última edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-V; APA, 2013) se introducen los trastornos neurocognitivos, que sustituyen a los trastornos mentales orgánicos de ediciones anteriores y se dividen en tres tipos: delirium, trastorno neurocognitivo menor (DCL) y trastorno neurocognitivo mayor (demencia). Las diferencias entre los dos últimos radican en la intensidad de los síntomas y el grado en el que la realización de las AVD se ve afectada.



*Figura 1.* Población mundial de 60 años o más.

Fuente: World Health Organization & Alzheimer's Disease International (Eds.). (2012). *Dementia: a public health priority*. Geneva.

## 2.2. Deterioro cognitivo leve

### 2.2.1. Definición y subtipos

El diagnóstico de DCL implica la presencia de déficits de memoria superiores a los esperables para la edad y el nivel educativo del sujeto. Las personas que padecen DCL no cumplen criterios de demencia y son capaces de realizar de forma

independiente o con mínimas limitaciones sus actividades de la vida diaria. Hay autores que consideran el DCL como la fase prodrómica de la demencia, es decir como una condición de curso progresivo que termina evolucionando a demencia (Albert et al., 2011; Dubois et al., 2010). Sin embargo, se ha demostrado que no todos los sujetos con DCL progresan a demencia, dado que algunos casos se mantienen estables a lo largo del tiempo y otros incluso presentan un carácter transitorio pudiendo revertir a la normalidad cognitiva (Alexopoulos, Grimmer, Pernecky, Domes, & Kurz, 2006; Ganguli, Dodge, Shen, y DeKosky, 2004; Loewenstein et al., 2009).

El concepto de DCL ha sido estudiado y discutido en la literatura científica durante años y muchos autores han tratado de definir esta condición clínica, que se caracteriza por la aparición de alteraciones cognitivas y puede predecir la demencia. En el año 1962 Kral introdujo el término de *olvido benigno y maligno asociado al envejecimiento* para distinguir las quejas de memoria asociadas al envejecimiento normal frente a los déficits de memoria que podrían ser un indicio temprano de la aparición de una enfermedad. Más tarde Crook, Bartus y Ferris (1986) introducen el concepto de *deterioro de la memoria asociado a la edad* (DMAE) para referirse a las personas mayores de 50 años que presentan quejas de memoria y puntúan al menos una desviación estándar por debajo de la media establecida para adultos jóvenes en los tests estandarizados de memoria. En 1989, Blackford y La Rue proponen algunas mejoras y modificaciones en los criterios de DMAE propuestos por Crook, Bartus y Ferris (1986), incluyendo nuevos tests que evalúan la memoria con puntos de corte recomendados. En la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10, WHO, 1992) se propuso el término de *trastorno cognitivo leve* que se refería a las alteraciones de la memoria o la concentración objetivadas mediante tests neuropsicológicos. Se excluía la presencia de demencia, síndrome amnésico, conmoción cerebral o síndrome postencefalítico. En el

DSM-IV (APA, 1994) apareció el concepto de *declive cognitivo relacionado con la edad* para poner de manifiesto que otros dominios cognitivos aparte de la memoria podrían estar afectados. En el Estudio Canadiense sobre Salud y Envejecimiento (Ebly, Hogan, & Parhad, 1995) se propuso el término de *deterioro cognitivo-no demencia* para describir una condición clínica con alteraciones en diferentes funciones cognitivas sin llegar al diagnóstico de demencia.

Finalmente, en 1999 Petersen et al. propusieron el término Deterioro Cognitivo Leve (DCL) como un estado transitorio entre el envejecimiento normal y la demencia (Petersen, 2004). Inicialmente el DCL fue definido como un déficit de memoria aislado, manteniéndose las demás funciones cognitivas preservadas. Sin embargo, en una revisión posterior los autores hablaron de la presencia de deterioro en otras funciones cognitivas aparte de la memoria e introdujeron otros tipos de DCL según los dominios cognitivos afectados (Petersen et al., 2001). En concreto, los autores propusieron tres subtipos diferentes: 1) DCL de subtipo amnésico: déficit aislado de la memoria, el funcionamiento cognitivo global y el desempeño de las AVD están preservados. Es el subtipo más frecuente y con alto riesgo de conversión a DTA (Petersen, 2010); 2) DCL de subtipo multidominio: alteración de dos o más funciones cognitivas como lenguaje, funciones ejecutivas, capacidad visuoconstructiva y visuoespacial, con o sin alteración de la memoria. Este subtipo puede progresar a DTA y demencia vascular; y 3) DCL no amnésico unidominio: alteración de una única función cognitiva diferente de la memoria. Este subtipo evolucionará hacia la demencia fronto-temporal, demencia por cuerpos de Lewy, demencia vascular o enfermedad de Parkinson (EP). Posteriormente, Petersen (2004) propuso cuatro subtipos de DCL según la presencia de déficit de la memoria (amnésico o no amnésico) y según el número de dominios cognitivos

afectados (uni- o multidominio). La clasificación de los cuatro subtipos se puede observar en la Figura 2.

Tabla 2. Evolución de la definición de el deterioro cognitivo leve.

Concepto	Autor
Olvido maligno asociado al envejecimiento	Kral, 1962
Deterioro de la Memoria Asociado a la Edad (DMAE)	Crook, Bartus y Ferris, 1986
Trastorno cognitivo leve	WHO, 1992 (CIE-10)
Deterioro cognitivo relacionado con la edad	DSM-IV, 1994
Deterioro cognitivo - no demencia (DCND)	Ebly, Hogan, & Parhad, 1995
Deterioro cognitivo leve (DCL)	Petersen, 1999

Sin embargo, algunos autores ponen en duda la clasificación de los tipos de DCL propuesta por Petersen, así como su frecuencia. López et al. (2003) proponen dos tipos de DCL, el amnésico y el difuso. Por su parte, Rosenberg et al. (2011) basan su clasificación de el DCL en la presencia de disfunción ejecutiva proponiendo tres tipos distintos: DCL de tipo amnésico, DCL de tipo no-amnésico y DCL disfuncional ejecutivo. Por otra parte, aunque Petersen (2010) describe al DCL-a como el tipo de DCL más frecuente, hay autores que defienden que el tipo difuso es el más frecuente frente al tipo amnésico (López, 2003; Mulet et al., 2005).

Por lo tanto, se puede decir que el DCL es una entidad clínica heterogénea situada entre el envejecimiento cognitivo normal y la demencia (Petersen et al., 1999), cuyos límites, evolución y niveles de gravedad aún no están del todo claros (Mora-

Simón et al., 2012). Hoy en día el diagnóstico adecuado de esta condición y su diferenciación del envejecimiento normal y de los estadios iniciales de la demencia sigue siendo un reto importante en la práctica clínica.

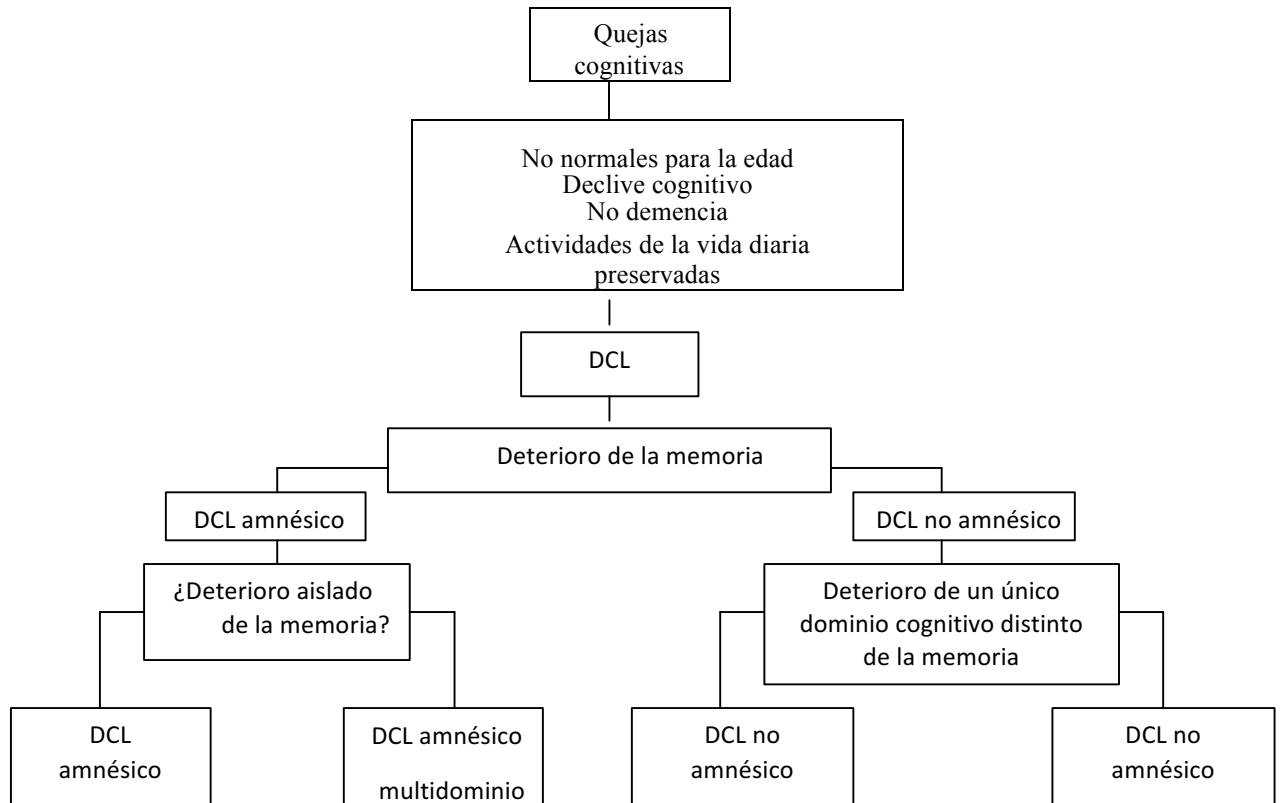


Figura 2. Clasificación y subtipos de deterioro cognitivo leve.

Fuente: Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 183-194.

### 2.2.2. Criterios diagnósticos

Los elevados índices de conversión a demencia de los sujetos con DCL y sus altas probabilidades de padecer enfermedades neurodegenerativas revelan la necesidad de una adecuada conceptualización de esta condición que hoy en día sigue siendo difícil de delimitar. Los diferentes subtipos de DCL dan lugar a diferentes formas de evolución, por lo que la aplicación de criterios uniformes para su diagnóstico es de suma importancia. En los últimos años se han hecho grandes avances para consensuar



los criterios diagnósticos de el DCL y a continuación se resumen los principales criterios clínicos para el DCL.

### *Criterios diagnósticos del DSM-V*

En la última edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-V; APA, 2013) el término DCL está englobado en el apartado de Trastornos Neurocognitivos y recibe el nombre de Trastorno Neurocognitivo Menor. Los criterios diagnósticos propuestos son los siguientes:

- Evidencias de un declive cognitivo moderado comparado con el nivel previo de rendimiento en uno o más dominios cognitivos. Estas evidencias están basadas en: 1) una preocupación en el propio individuo, en un informador fiable o en el clínico; y 2) un deterioro moderado del rendimiento cognitivo documentado por un test neuropsicológico estandarizado o por otra evaluación clínica cuantitativa
- Independencia en las actividades cotidianas: conserva las actividades instrumentales complejas, pero necesita hacer un mayor esfuerzo o recurrir a estrategias de compensación
- Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un delirium
- Los déficits cognitivos no se explican mejor por otro trastorno mental (depresión mayor, esquizofrenia, etc.)

### *Criterios diagnósticos propuestos por la Clínica Mayo*

Estos criterios clínicos fueron expuestos por Petersen et al. en el año 1999:

- Quejas subjetivas de memoria referidas por el paciente o por un informador

## Trastornos neurocognitivos en personas mayores

fiable

- Alteración objetiva de la memoria ajustada a la edad y el nivel educativo de la persona
- Funcionamiento cognitivo global normal
- Actividades de la vida diaria intactas
- Ausencia de criterios diagnósticos de demencia

### *Criterios diagnósticos propuestos por la International Working Group*

Las recomendaciones propuestas en relación con los criterios generales para el DCL por el Grupo Internacional de DCL (Winblad et al., 2004) son los siguientes:

- Quejas subjetivas cognitivas reportadas por el propio paciente o por un informante
- Alteración cognitiva objetivada mediante pruebas cognitivas y/o evidencias de deterioro en el tiempo medido con pruebas neuropsicológicas (1.5 DT por debajo de la media)
- Las actividades básicas de la vida diaria están preservadas, puede haber afectación mínima en la realización de las AIVD
- No se cumplen criterios diagnósticos para la demencia (DSM-IV o CIE-10)

## Trastornos neurocognitivos en personas mayores

*Criterios diagnósticos propuestos por el Grupo de Neurología de la Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología (SEN; Robles, Del Ser, Alom, & Peña-Casanova, 2002)*

En la reunión del Grupo de Neurología de la Conducta y Demencias de la SEN del año 2001, se propusieron los siguientes criterios clínicos para el DCL:

- Presencia de deterioro en una o más de las siguientes áreas cognitivas: lenguaje, atención/concentración, gnosias, praxias, memoria, funciones ejecutivas, funciones visoespaciales
- El deterioro es adquirido, referido por el paciente o un informador fiable, es objetivado en la exploración neuropsicológica y tiene una duración de meses en un sujeto con un nivel de conciencia normal
- La alteración cognitiva afecta mínimamente a las actividades instrumentales y avanzadas de la vida diaria
- La alteración cognitiva no se asocia con un trastorno del nivel de conciencia

*Criterios diagnósticos del Consorcio Europeo sobre la Enfermedad de Alzheimer (CEEA)*

Portet et al. (2006) realizaron una revisión del concepto de DCL. Los criterios expuestos por este grupo se describen a continuación:

- Quejas cognitivas reportadas por el paciente o sus familiares
- Declive en el funcionamiento cognitivo respecto a las habilidades previas durante los últimos 12 meses, informado por el paciente o un informador

## Trastornos neurocognitivos en personas mayores

- Alteración cognitiva objetivada mediante evaluación clínica (afectación de la memoria y/o de otro dominio cognitivo)
- Ausencia de repercusiones en la vida diaria (puede haber dificultades para la realización de algunas AIVD)
- Ausencia de demencia

*Criterios diagnósticos propuestos por el National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroups (NIA-AA)*

Albert et al. (2011) proponen los siguientes criterios diagnósticos para el DCL:

- Cambio en el estado cognitivo en comparación con el estado previo del sujeto objetivado por el propio paciente, por un informador fiable o a través de la observación de un clínico
- Deterioro en uno o más dominios cognitivos (memoria, atención, función ejecutiva, lenguaje o habilidades visoespaciales) respecto a lo esperado para la edad y el nivel educativo del sujeto
- Funcionamiento cognitivo general preservado
- Actividades de la vida diaria intactas
- Ausencia de demencia

### 2.2.3. Prevalencia e incidencia

Las tasas de prevalencia e incidencia de el DCL presentan grandes variaciones entre los estudios realizados debido en parte a los diferentes criterios diagnósticos

aplicados, así como a la metodología utilizada, el tamaño muestral, el período de seguimiento y los instrumentos neuropsicológicos empleados (Petersen et al., 2001; Ward, Arrighi, Michels, & Cedarbaum, 2012). De esta forma, hay estudios que informan de unos índices de prevalencia que oscilan entre el 3% y el 10.7%, mientras que en otros la tasa de prevalencia es mucho mayor oscilando entre el 20% y el 42% (Tabla 3). Según Petersen et al. (2010) la prevalencia de DCL aumenta con la edad y con el nivel educativo bajo. Los mismos autores reportaron una mayor prevalencia de DCL en los hombres sugiriendo que las mujeres, en edades más avanzadas, pasan por una transición abrupta de un estado cognitivo normal a un estado de demencia. Sin embargo, otros estudios han reportado tasas más altas de prevalencia de DCL en las mujeres que en los hombres (Lara et al., 2016; Ma et al., 2016; Su et al., 2014).

Sachdev et al. (2012) encontraron una gran variabilidad en las tasas de prevalencia de DCL (del 5.0% al 36.7%) en 11 estudios poblacionales realizados en Estados Unidos, Europa, Asia y Australia. Los autores explicaron la elevada variabilidad en la prevalencia existente entre los estudios como consecuencia de las diferentes definiciones y criterios diagnósticos empleados; además, informaron de un índice de prevalencia global más armonizado (5.9%) tras aplicar criterios uniformes de diagnóstico. Del mismo modo, Alexander et al. (2015) realizaron un análisis de los estudios poblacionales de prevalencia de DCL y demencia en Europa para el período 1985-2014 y encontraron una gran variabilidad en los resultados debido a la falta de unos criterios consensuados para el DCL. Los autores informaron de que el índice de prevalencia fue dos veces mayor utilizando los criterios del DSM-IV que aplicando los criterios de Petersen en las mismas muestras poblacionales. En España, Bermejo-Pareja et al. (2015) encontraron una tasa de prevalencia en una muestra de 3.411 participantes que oscilaba entre el 4.3% y el 31.8% utilizando dos tipos de criterios cognitivos para la

clasificación del DCL.

Estos datos ponen de manifiesto que la falta de consenso para la elección y la puesta en práctica de los criterios diagnósticos del DCL es la principal causa de la heterogeneidad existente entre los resultados de los estudios publicados sobre la prevalencia de esta condición. En la Tabla 3, se resumen los datos de los principales estudios poblacionales sobre prevalencia de DCL en distintas partes del mundo. Como se puede observar, las tasas de prevalencia varían sensiblemente dependiendo del tamaño muestral, así como de la definición y los criterios diagnósticos para DCL aplicados en cada caso.

## Trastornos neurocognitivos en personas mayores

Tabla 3. Estudios poblacionales de prevalencia de deterioro cognitivo leve.

Autores	País	Definición de DCL	N	Edad de los participantes	Prevalencia DCL %
DiCarlo et al., 2000	Italia	DCND	3425	65-84	10.7
Kumamoto et al., 2000	Japón	DCND	945	72.5	10.8
Kivipelto et al., 2001	Finlandia	DCL-a	1449	74	4.8
Unverzagt et al., 2001	Estados Unidos	DCND	457	≥65	22.9
Baiyewu et al., 2002	Nigeria	DCND	423	77.7	35.9
Busse et al., 2003	Alemania	DCL-a	1045	≥75	3.1
Fisk et al., 2003	Canadá	DCL-a	1790	≥65	1.0
Ganguli et al., 2004	Estados Unidos	DCL-a	1248	74.6	3.2
Meguro et al., 2004	Japón	DCL-a	1501	≥65	4.9
Jungwirth et al., 2005	Austria	DCL-a	592	75	0.5
Kumar et al., 2005	Australia	DCL-a	2551	60-64	3.7
Dubois & Hebert, 2006	Canadá	DCND	10263	≥65	8.7
Verghese et al., 2006	Estados Unidos	DCL-a	488	75-85	10.5
Das et al., 2007	India	DCL-a	745	66.8	6.0
DeRonchi et al., 2007	Italia	DCND	7930	72.6	5.1
Fish et al., 2008	Reino Unido	DCND	1209	65-84	15.6

## Trastornos neurocognitivos en personas mayores

Artero et al., 2008	Francia	DCL	6892	≥65	42.0
Choi et al., 2008	Korea	DCL	1215	≥65	32.9
Sachdev et al., 2012	Australia	DCL	757	74.5-82.5	39.1
Li et al., 2013	China	DCL	1020	>55	15.7
Su et al., 2014	China	DCL	815	≥60	18.5
Jia et al., 2014	China	DCL	10276	≥65	20.8
Ma et al., 2016	China	DCL	5214	≥65	11.33
Knopman et al., 2016	Estados Unidos	DCL	10713	69-88	21.0
Lara et al., 2016	España	DCL	3625	≥50	9.6

Fuente: Adaptado de Ward, A., Arrighi, H. M., Michels, S., & Cedarbaum, J. M. (2012). Mild cognitive impairment: disparity of incidence and prevalence estimates. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 8(1), 14-21.

DCL: deterioro cognitivo leve; DCL-a: deterioro cognitivo leve de tipo amnésico; DCND: deterioro cognitivo-no demencia.

Los estudios sobre la incidencia de DCL son escasos y de nuevo se hace difícil comparar los índices de incidencia obtenidos debido a las diferencias en los criterios diagnósticos empleados, en las definiciones del concepto, las cohortes seleccionadas, los criterios de inclusión y exclusión, el período de seguimiento y las pruebas neuropsicológicas utilizadas (Chertkow et al., 2007; Ward, Arrighi, Michels, & Cedarbaum, 2012).

En la Tabla 4, se resumen los principales resultados de los estudios poblacionales de incidencia de DCL desde el año 2002 hasta la actualidad. Se incluyen los datos de 14 estudios de distintos países en los que se observa un amplio rango de incidencia de DCL (1000 personas/año) que va desde 5.1 hasta 168. Los principales



## Trastornos neurocognitivos en personas mayores

factores de riesgo descritos en la mayoría de los estudios son la edad avanzada, la baja educación y el alelo APOE  $\epsilon$ 4. Las enfermedades cardiovasculares, así como el ictus y las quejas subjetivas de memoria también han sido asociados con la incidencia de DCL.

Tabla 4. Estudios poblacionales de incidencia de deterioro cognitivo leve.

Autores	País	Años de seguimiento	N	Participantes	Incidencia (1000 personas/año) ó frecuencia%	Factores de riesgo
Larrieu et al., 2002	Francia	5	1265	$\geq 65$	9.9/1000 (DCL-a)	Sexo femenino Nivel educativo alto
Busse et al., 2003	Alemania	NR	684	$\geq 75$	8.5/1000 (DCL-a)	NR
Tervo et al., 2004	Finlandia	3.3	747	60-76	25.9/1000 (DCL-a)	Edad avanzada, baja educación, enfermedad cardiovascular, hipertensión, APOE $\epsilon$ 4
Solfrizzi et al., 2004	Italia	3.5	2963	65-84	21.5/1000	Edad avanzada, baja educación
Palmer et al., 2008	Suecia	3.4	379	$\geq 75$	52/1000 (total) 168/1000 (DCL-a) 34/1000 (DCL-na) 82/1000 (DCL-md)	NR
Caracciolo et al., 2008	Suecia	9	1070	$\geq 75$	11.4/1000 (DCL-a)	Edad avanzada, sexo masculino
Manly et al., 2008	Estados Unidos	4.7	1800	$\geq 65$	5.1% (total) 2.3% (DCL-a) 2.8% (DCL-na)	Edad avanzada, hipertensión, etnicidad negra
Ravaglia et al., 2008	Italia	3.8	685	$\geq 65$	76.8/1000	NR

## Trastornos neurocognitivos en personas mayores

Luck et al., 2010	Alemania	8	732	$\geq 75$	76.5/1000 (total) 27.9/1000 (DCL-a) 48.6/1000 (DCL-na)	Edad avanzada, quejas subjetivas de memoria
Roberts et al., 2012	Estados Unidos	3.4	1450	$\geq 70$	63.6/1000 (total) 37.7/1000 (DCL-a) 14.7/1000 (DCL-na)	Edad avanzada, sexo masculino
Luck et al., 2010	Alemania	3	2331	$\geq 75$	56.5/1000 (total) 12.3/1000 (DCL-a) 49.8/1000 (DCL-na)	Edad avanzada, ictus, APOE $\epsilon 4$ , quejas subjetivas de memoria
Bae et al., 2014	Korea	3.5	460	$\geq 65$	28.1/1000	Depresión
Hughes et al., 2015	Estados Unidos	3	864	$\geq 65$	8.3%	Actividad cognitiva y actividad física reducidas
Alhurani et al., 2016	Estados Unidos	4.4	1895	$\geq 70$	27.6%	Pérdida de peso

NR: no reportado; DCL-a: deterioro cognitivo leve de tipo amnésico; DCL-na: deterioro cognitivo leve de tipo no amnésico; DCL-md: deterioro cognitivo leve multidominio.

### 2.2.4. Conversión de deterioro cognitivo leve a demencia

La prevalencia de sujetos con DCL en el ámbito clínico es mucho mayor que en la población general, por lo que se espera que la tasa de progresión a demencia en estos ámbitos sea más alta también. Así, los índices de conversión a demencia en los estudios clínicos oscila entre el 7.5% y el 16.5% al año, mientras que la tasa de progresión anual informada en estudios epidemiológicos varía del 5.4% al 11.5% (Mitchell & Shiri-Feshki, 2009; Ward, Tardiff, Dye, & Arrighi, 2013). Los sujetos con DCL pueden permanecer estables a lo largo del tiempo sin progresar a demencia, pueden revertir a un

estado cognitivamente normal o evolucionar a DTA u otros síndromes demenciales (Gauthier et al., 2006; Petersen et al., 1999). Distintos estudios que reportan datos de estabilidad o reversibilidad cognitiva en sujetos con DCL (Ganguli, Dodge, Shen, & DeKosky, 2004; Loewenstein et al., 2009; Manly et al., 2008; Tokuchi et al., 2014) explican este hecho con la presencia de algunos factores socio-ambientales, psicológicos y de comorbilidad que podrían estar influyendo en el rendimiento cognitivo. De este modo, factores como la presencia de enfermedades asociadas, los efectos de la medicación y la fatiga, entre otros, pueden facilitar una decisión diagnóstica incierta. Sin embargo, existe un consenso generalizado en que los sujetos con DCL presentan un alto riesgo de evolucionar a demencia frente a la población general (Bermejo, Villanueva, Castillo, & Sánchez, 2003). Se conoce que los pacientes con DCL de tipo amnésico tienen un riesgo elevado de desarrollar DTA, mientras que los sujetos con DCL-na presentan un mayor riesgo de evolucionar a otros síndromes de demencia diferentes de la EA (Busse, Hensel, Gühne, Angermeyer, & Riedel-Heller, 2006).

Los pacientes con DCL de tipo amnésico uni- o multi-dominio son los que presentan tasas más altas de conversión a demencia frente a los no amnésicos, en diferentes intervalos de seguimiento, sobre todo a DTA (Tabert et al., 2006; Serrano, Dillon, Leis, Taragano, & Allegri, 2013). La tasa de progresión a DTA en los sujetos con DCL de tipo amnésico varía desde el 27% a los 10 años de seguimiento (Ganguli, Dodge, Shen y DeKosky, 2004) hasta el 48.7% a los dos años y medio (Fischer et al., 2007) y el 10% a los tres años de seguimiento (Tabert et al., 2006). Estos resultados, sin embargo, dependen del contexto en el que se ha realizado el estudio: poblacional o clínico, así como de los criterios clínicos utilizados. McGuinness et al. (2015) siguieron a 139 pacientes con DCL a lo largo de dos años y encontraron que el tipo de DCL

amnésico multidominio es el que presenta las tasas más altas de progresión a DTA (63%). En el estudio de Tifratene, Robert, Metelkina, Pradier, & Dartigues (2015) se encontró una tasa anual de conversión a DTA del 13.7% en una muestra de 23.676 pacientes con DCL, siendo los sujetos con DCL-a los que obtuvieron una tasa de progresión más alta (18.2%) que los sujetos con DCL-na (9.5%). De forma parecida, Quaranta et al. (2014) hicieron un seguimiento de cinco años a un total de 67 pacientes con DCL y encontraron que los sujetos con DCL de tipo amnésico multidominio fueron los que obtuvieron la tasa más alta de progresión a demencia (68.5%) seguidos por los sujetos con DCL-a que presentaron un índice de conversión del 48.3% en cinco años.

### **2.3. Demencia y enfermedad de Alzheimer**

#### 2.3.1. Demencia: definición, criterios diagnósticos, prevalencia e incidencia

La demencia es un síndrome clínico gravemente incapacitante y suele ser devastadora para los familiares y los cuidadores de las personas que la padecen. Es una de las patologías más frecuentes en la población adulta mayor siendo una de las principales causas de discapacidad y mortalidad (Ritchie & Lovestone, 2002). El elevado número de personas que sufren demencia se ha convertido en un importante problema de salud con una creciente carga socio-económica asociada (Misiak et al., 2013). Datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sugieren que los trastornos cerebrales causan una tercera parte de la carga de todas las enfermedades (Olesen & Leonardi, 2003). El estudio de Olesen et al. (2012) mostró que el coste total de los trastornos cerebrales (enfermedades mentales y neurológicas) en Europa para el año 2010 era de 798 billones de euros, convirtiéndolos de este modo en uno de los mayores desafíos a la salud pública del siglo XXI.

Hoy en día, existen múltiples definiciones del concepto de demencia, sin

embargo todas ellas comparten ciertos aspectos comunes que representan el núcleo del síndrome y son los siguientes: 1) la demencia es adquirida y es de carácter progresivo (presencia de un declive cognitivo en relación con el nivel de funcionamiento previo del sujeto); b) alteración de varios dominios cognitivos (permite diferenciarla de los síndromes neuropsicológicos focales); c) tiene una causa orgánica; d) el nivel de conciencia es normal (al menos hasta etapas finales de la enfermedad); e) causa una alteración en la capacidad de realizar de forma independiente las AVD (Perea y Ladera, 2005). Las alteraciones cerebrales que provocan la demencia pueden ser muy variadas (e.g. infecciosas, vasculares, degenerativas, endocrinas, nutricionales, traumáticas), pero las más frecuentes son las que están asociadas a procesos neurodegenerativos que afectan al sistema nervioso central, con especial atención a la EA que por sí sola es responsable de un 60-70% de los casos de demencia (Chapman, Williams, Strine, Anda, & Moore, 2006).

Los métodos actuales utilizados para la detección de la demencia incluyen procedimientos invasivos (biomarcadores) que aplicados en combinación con marcadores de neuroimagen ayudan a aumentar la certeza diagnóstica. Sin embargo, aunque los marcadores tienen un rol importante en la detección temprana de la demencia y el desarrollo de nuevas terapias, actualmente su presencia no es criterio suficiente para el diagnóstico (Rostgaard, Waldemar, Nielsen, & Simonsen, 2015). El diagnóstico de la demencia es clínico y está basado en la historia clínica, un examen físico y neurológico, evaluación neuropsicológica, técnicas de neuroimagen y marcadores bioquímicos. Dicho diagnóstico clínico, se debe establecer mediante el uso de criterios estandarizados. Los principales criterios diagnósticos clínicos para la demencia están descritos en la Tabla 5.

Tabla 5. Criterios diagnósticos clínicos para la demencia.

<b>CIE-10 (WHO, 1992)</b>
<p>G1. Presencia de:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Deterioro de la memoria: afectación de la capacidad para aprender información nueva o evocar información previamente aprendida</li><li>2. Déficit en otras capacidades cognitivas respecto al nivel de función previo: razonamiento, planificación, organización y procesamiento general de la información</li></ol> <p>G2. Nivel de conciencia normal: ausencia de obnubilación de la conciencia durante un período prolongado que permita la inequívoca demostración de los síntomas del criterio G1. Si se presentan períodos de delirium superpuestos, el diagnóstico debe ser aplazado</p> <p>G3. Deterioro del control emocional, la motivación o un cambio en el comportamiento social que se manifiesta al menos por uno de los siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Labilidad emocional</li><li>2. Irritabilidad</li><li>3. Apatía</li><li>4. Vulgarización del comportamiento social</li></ol> <p>G4. Los síntomas de G1 deben haber estado presentes durante al menos 6 meses</p>
<b>DSM-IV (APA, 1994)</b>
<p>A. Desarrollo de alteración cognitiva múltiple que se manifiesta por:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Deterioro de la memoria</li><li>2. Una o más de las siguientes alteraciones cognitivas: apraxia, agnosia, afasia, alteración de las funciones ejecutivas</li></ol> <p>B. Las alteraciones previas representan un deterioro con respecto a las capacidades previas del paciente y producen dificultades importantes en la función social y ocupacional</p> <p>C. El curso se caracteriza por un inicio gradual y un deterioro cognitivo continuo</p> <p>D. Los déficits expresados en A1 y A2 no se deben a:</p>

## Trastornos neurocognitivos en personas mayores

1. Otras enfermedades del sistema nervioso central que provocan deterioro progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas (EP, enfermedad de Huntington, tumor cerebral, etc.)
  2. Enfermedades sistémicas que pueden provocar demencia (hipotiroidismo, deficiencia de vitamina B12, SIDA, etc.)
  3. Enfermedades inducidas por sustancias
- E. Los déficits no ocurren exclusivamente en el transcurso de un delirium
- F. El trastorno no se explica mejor por la presencia de una alteración psiquiátrica (esquizofrenia, trastorno depresivo mayor, etc.)

### **DSM-V (APA, 2013)**

#### Trastorno neurocognitivo mayor

- A. Evidencias de un declive cognitivo significativo comparado con el nivel previo en uno o más dominios cognitivos (atención, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidad perceptiva motora o cognición social) basadas en:
1. Preocupación en el propio individuo, en un informador fiable o en el clínico
  2. El deterioro cognitivo es documentado preferiblemente por un test neuropsicológico estandarizado o, en su caso, por otra evaluación clínica cuantitativa
- B. El deterioro cognitivo interfiere en la autonomía del individuo en las actividades cotidianas
- C. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un delirium
- D. Los déficits cognitivos no se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental (e.g. trastorno depresivo mayor, esquizofrenia)

### **National Institute on Aging–Alzheimer's Association (McKhann et al., 2011)**

El diagnóstico de demencia implica la presencia de síntomas cognitivos o conductuales que:

- A. Interfieren en la capacidad de llevar a cabo las actividades habituales en la vida diaria y en el trabajo
- B. Suponen un deterioro con respecto al nivel de rendimiento previo
- C. No se explican por la presencia de un delirium o de un trastorno psiquiátrico mayor

D. Se diagnostican por la combinación de la historia clínica obtenida en la entrevista con el paciente y un informador fiable y la evaluación objetiva del estado cognitivo, a través de una evaluación neuropsicológica formal u otra evaluación clínica

E. La alteración cognitiva o conductual implica al menos dos de los siguientes aspectos:

1. Capacidad alterada para adquirir y recordar nueva información
2. Alteración en el razonamiento o la capacidad de juicio
3. Alteración en las capacidades perceptivas y visoespaciales
4. Alteración del lenguaje
5. Cambio de personalidad o en el comportamiento

Las proyecciones sobre la prevalencia e incidencia indican que el número de personas con demencia continuará creciendo particularmente entre los mayores más mayores. Se estimó que, a nivel mundial, 35.6 millones de personas padecían demencia en el año 2010, y se prevé que esta cifra se duplique cada 20 años: 65.7 millones en 2030 y 115.4 millones en el año 2050 (World Health Organization & Alzheimer's Disease International, 2012). El número total de nuevos casos de demencia a nivel mundial es de casi 7.7 millones, lo que se traduce en un nuevo caso de demencia cada cuatro segundos (World Health Organization & Alzheimer's Disease International, 2012). En la Tabla 6 se resumen los datos de la población mayor de 60 años y de la prevalencia estimada de demencia a nivel mundial para los años 2010, 2030 y 2050. Como se puede observar, en el año 2010 Europa presentó el mayor número de personas mayores de 60 años (160.18 millones) después de Asia (406.55 millones) y se posicionó en segundo lugar en prevalencia de demencia (6.2%) después de Estados Unidos de América y América Latina en conjunto (6.5%).

En cuanto a la prevalencia de demencia en Europa, el proyecto EURODEM



(Euro-Demencia) fue una investigación epidemiológica multicéntrica europea sobre las demencias y el primero en realizar un meta-análisis sobre la prevalencia de demencia incluyendo 11 investigaciones de 8 países europeos (Lobo et al., 2000). Todos los estudios incluidos abordaron un enfoque de dos fases (una primera fase de cribado y una fase posterior de diagnóstico) y la prevalencia de demencia estandarizada por edad encontrada fue de un 6.4%. Lobo et al. (2000) revisaron los estudios de prevalencia de demencia en Europa publicados en los años 90 (11 estudios poblacionales) con un total de 2346 casos de demencia. Los autores reportaron una tasa de prevalencia general de la demencia de 6.4% y una prevalencia de 4.4% para la EA.

En los años posteriores a las publicaciones del grupo EURODEM (2000-2010), un gran número de estudios epidemiológicos han tenido lugar. Sin embargo, las estimaciones de prevalencia de demencia reportadas han sido ampliamente cuestionadas, debido a las limitaciones metodológicas encontradas (Misak et al., 2013). Igualmente, es importante destacar la ausencia de datos de prevalencia en un gran número de países europeos, así como la escasez de estudios nacionales sobre la prevalencia de demencia en Europa en los años posteriores al 1999. Misiak et al. (2013) analizaron los resultados de prevalencia de demencia de los estudios epidemiológicos publicados entre los años 2000 y 2012 en veinte países europeos. La prevalencia de demencia en las personas mayores de 65 años reportada en dichos estudios fue entre el 4.3% y el 11.8% y en las personas mayores de 80 años entre el 4.8% y el 30.3%, siendo el número de mujeres con demencia superior al número de hombres en la gran mayoría de los estudios. Las principales limitaciones encontradas fueron las altas tasas de atrición (pérdida de sujetos en el transcurso de la investigación) y la falta de información sobre los sujetos perdidos, la inconsistencia en el uso de pruebas neuropsicológicas estandarizadas y la ausencia de consenso en los procedimientos

diagnósticos.

En España, Bermejo-Pareja et al. (2009) estimaron las tasas de prevalencia de demencia en tres áreas del centro de España dentro del estudio epidemiológico NEDICES (acrónimo inglés: Neurological Disorders in Central Spain). De los 5,278 participantes que completaron la fase de cribado, un 5.8% tuvieron demencia (un 4.3% de los hombres y un 6.9% de las mujeres). La primera causa de demencia encontrada por los investigadores fue la EA (un 63.2% de todos los participantes), seguida por la demencia vascular y la demencia mixta (18.6%) como el segundo tipo de demencia más común y por la demencia asociada a la EP ocupando el tercer lugar (3.9%).

En el estudio de Pedro-Cuesta et al. (2009) se ha estimado la prevalencia de diferentes tipos de demencia en España, analizando los datos de los estudios poblacionales de prevalencia realizados en el país hasta la fecha. Los autores concluyeron que la prevalencia de demencia y EA en el centro y el noreste de España es mayor en las mujeres, aumenta con la edad y muestra una importante variación geográfica debido a la falta de consistencia metodológica entre los estudios realizados. Se estimó que unas 600,000 y cerca de 400,000 personas tenían demencia y EA, respectivamente, sin embargo estos resultados deben ser interpretados con cautela, dada la falta de datos de prevalencia provenientes del sur de España. Los mismos autores llevaron a cabo otro estudio (Virués-Ortega et al., 2011) en el que estimaron la prevalencia de demencia en la población española mayor de 75 años, analizando los datos de varios estudios poblacionales realizados en el país. Se ha estimado que un 3.2% de las personas entre 75 y 79 años de edad padecían demencia, en comparación con el 23.4% de personas mayores de 90 años con la condición. Los autores concluyeron que aproximadamente unos 290,000 y 214,000 individuos en el país padecían demencia y EA, respectivamente.

## Trastornos neurocognitivos en personas mayores

Se han demostrado que la tasa de incidencia de la EA aumenta de manera consistente con la edad desde un 0.5% entre las personas con 65-70 años, hasta aproximadamente un 6-8% entre los individuos mayores de 85 años (Mayeux & Stern, 2012). En una revisión sistemática reciente realizada por Fiest et al. (2016) se analizaron los datos de prevalencia e incidencia de la EA en un total de 146 estudios poblacionales a nivel mundial y se informaron unas tasas de prevalencia e incidencia de EA en personas mayores de 60 años iguales a 30.4 por 1000 personas/año y 34.1 por 1000 personas/año, respectivamente.

Bermejo-Pareja, Benito-León, Vega, Medrano y Román (2008) realizaron un estudio de incidencia y subtipos de demencia con datos de la cohorte NEDICES y encontraron un índice de incidencia de demencia de 12.8 por 1000 personas/año en la población mayor de 65 años. Los autores informaron que la incidencia incrementa con la edad y que la EA es el tipo de demencia más frecuente en la población española mayor de 65 años. La falta de datos de prevalencia e incidencia de demencia en el sur de España pone de manifiesto la necesidad de poner en marcha estudios poblacionales en estas zonas para obtener una visión más completa de la situación actual en el país.

## Trastornos neurocognitivos en personas mayores

Tabla 6. Población total mayor de 60 años y prevalencia estimada de demencia en el mundo por región.

Región	Población mayor de 60 años (millones, 2010)	Prevalencia estimada (% 2010)	Número estimado de personas con demencia (millones)		
			2010	2030	2050
ASIA	406.55	3.9	15.94	33.04	60.92
EUROPA	160.18	6.2	9.95	13.95	18.65
Europa Occidental	97.27	7.2	6.98	10.03	13.44
Europa Central	23.61	4.7	1.10	1.57	2.10
Europa del Este	39.30	4.8	1.87	2.36	3.10
LAS AMÉRICAS	120.74	6.5	7.82	14.78	27.08
ÁFRICA	71.07	2.6	1.86	3.92	8.74
EL MUNDO	758.54	4.7	35.56	65.69	115.38

Fuente: World Health Organization, & Alzheimer's Disease International (Eds.). (2012). *Dementia: a public health priority*. Geneva.

### 2.3.2. Enfermedad de Alzheimer

#### 2.3.2.1. Definición

La EA es la demencia neurodegenerativa más frecuente que representa alrededor del 60-70% de los casos de demencia (Chapman, Williams, Strine, Anda, & Moore, 2006). Se caracteriza por un inicio insidioso y un curso lentamente progresivo siendo la

pérdida de memoria episódica el síntoma más característico de la enfermedad. A medida que la EA avanza, se deterioran otras funciones cognitivas, además puede aparecer sintomatología psiquiátrica y de conducta que agrava el cuadro. Muchas veces la sintomatología pasa desapercibida en las fases incipientes de la enfermedad y es después de un acontecimiento repentino y/o llamativo (e.g. perderse en la calle, desorganización doméstica, confusión aguda) cuando se descubre el problema, normalmente por los familiares de la persona afectada. Se considera que antes de la aparición de los primeros síntomas, el proceso patológico lleva hasta diez años presente en el cerebro del afectado (Sperling et al., 2011).

El diagnóstico definitivo de la DTA se realiza mediante el análisis histológico postmortem. Las características neuropatológicas de la EA son los ovillos neurofibrilares y las placas seniles que inicialmente afectan al sistema límbico y a núcleos de integración, para extenderse posteriormente a la corteza temporal y a las regiones frontal y parietal, conservando las áreas motoras primarias hasta etapas más tardías de la enfermedad. Braak y Braak propusieron en el año 1991 un modelo de la progresión de la neuropatología de la EA describiendo seis estadios diferentes. Según el modelo propuesto por estos autores, los primeros ovillos neurofibrilares aparecerían en la región transentorrinal del cerebro (estadio I) junto con la corteza entorrinal y la región CA1 del hipocampo (estadio II). Los estadios III y IV son llamados límbicos y afectarían principalmente a estructuras límbicas como el claustrum, la amígdala y el tálamo. Por último, los ovillos neurofibrilares se expandirían a las regiones neocorticales afectando primero y con mayor severidad a las áreas de asociación (estadio V) y finalmente a las áreas primarias sensoriales y motoras (estadio VI). Las técnicas de neuroimagen estructural como la tomografía axial computarizada (TAC) o la resonancia magnética (RM) revelan atrofia cortical de intensidad leve a severa (según el

estadio clínico) con reducción de la corteza de los lóbulos frontales, temporales y parietales, así como reducción del volumen del hipocampo y dilatación ventricular, mientras que las técnicas de neuroimagen funcional obtenidas por tomografía de emisión de positrones con flúorodesoxiglucosa (FDG-PET) suelen revelar una hipoperfusión de predominio temporo-parietal (Reitz, Brayne, & Mayeux, 2011). Los criterios anatomopatológicos de la DTA se han ido precisando con el tiempo, sin embargo, la presencia de placas y ovillos son encontrados en personas sin demencia y no existe una correlación directa entre la gravedad de las lesiones y la gravedad clínica presentada por los pacientes.

### 2.3.2.2. Perfil neuropsicológico de la enfermedad de Alzheimer incipiente

Dado que los primeros cambios patológicos de la EA tienen lugar en estructuras del lóbulo temporal medial que son críticas para la memoria episódica, no es de extrañar que los déficits en la memoria episódica representan la característica más temprana y resaltante de la DTA. El déficit mnésico se caracteriza por una alteración de la capacidad para almacenar la información, con marcada dificultad para recordar la información reciente, aunque también se ha demostrado la existencia de problemas de adquisición y/o codificación de la información en personas que padecen la condición, tanto en tareas de recuerdo libre, como de reconocimiento (Contador-Castillo, Fernández-Calvo, Ramos, Cacho, & Rodríguez, 2009). Numerosos estudios han analizado la utilidad clínica de diferentes pruebas de memoria episódica en la detección temprana de la DTA y han encontrado algunos patrones de rendimiento importantes para la distinción entre la demencia incipiente y el envejecimiento cognitivo normal (Salmon, 2000). Se ha comprobado que los pacientes con DTA inicial obtienen un rendimiento bajo en pruebas de recuerdo diferido (presentan un olvido anormalmente rápido) y que la información que debe ser recordada no es accesible para los pacientes

después de un período de demora, incluso si la complejidad de la prueba es reducida por el uso de tareas de reconocimiento (Delis et al., 1991). Además, los pacientes con EA inicial presentan un efecto de posición serial anormal caracterizado por una atenuación del efecto de primacía (la tendencia a recordar los primeros elementos de una lista), lo que sugiere una incapacidad para transferir la información de la memoria a corto plazo a la memoria a largo plazo en estos pacientes (Bayley et al., 2000). También se ha comprobado que la codificación semántica no mejora el rendimiento de las personas con DTA en pruebas de memoria episódica, a diferencia de las personas cognitivamente sanas y presentan una tendencia marcada para cometer errores de intrusión (interferencia de la información previamente aprendida sobre el nuevo material) en pruebas de memoria verbal y no verbal, probablemente debido a su mayor sensibilidad a la interferencia y/o una alteración de los procesos inhibitorios (Jacobs, Salmon, Tröster, & Butters, 1990).

A medida que la neuropatología de la EA se extiende más allá del lóbulo temporal medial y llega a las áreas de asociación (Braak & Braak, 1991), también se empiezan a ver afectadas algunas habilidades cognitivas de orden superior. De este modo aparecen los déficits en la memoria semántica que se manifiestan con una pérdida de los conocimientos generales del sujeto y un deterioro de las capacidades lingüísticas (e.g. anomia o la dificultad para encontrar las palabras). Los pacientes a menudo presentan un rendimiento bajo en pruebas de denominación por confrontación visual, en pruebas de fluidez verbal y tienen una capacidad reducida para recordar hechos sobreaprendidos (e.g. la tabla de multiplicación, número de días en un año, etc.) (Hodges & Patterson, 1995). La afectación del lenguaje en los pacientes con DTA leve también se caracteriza por la menor calidad, cantidad y el contenido pobre del discurso espontáneo (Lezak et al., 2012).

Se ha comprobado también que la alteración de las funciones ejecutivas en sujetos con DTA ocurre en las fases iniciales de la enfermedad e incluso en las etapas preclínicas de la misma (Albert, Moss, Tanzi, & Jones, 2001). Los pacientes con la condición suelen obtener un bajo rendimiento en tareas de abstracción, inhibición, conceptualización y planificación, con un déficit marcado en la capacidad para realizar tareas que requieren una manipulación simultánea de la información (Salmon & Bondi, 2009).

De forma parecida, se ha comprobado que los déficits en la capacidad visoconstructiva pueden ocurrir en diferentes momentos del desarrollo de la DTA e incluso en etapas preclínicas de la misma (Johnson, Storandt, Morris, & Galvin, 2009). La apraxia constructiva en pacientes con DTA se caracteriza por una disminución progresiva de la capacidad para copiar desde figuras complejas, en los primeros estadios de la enfermedad, hasta elementos más sencillos, un círculo o una cruz, en las fases más avanzadas. Sin embargo, la apraxia constructiva generalmente no es un síntoma inicial de la EA y suele aparecer en etapas más tardías de la enfermedad cuando el deterioro alcanza regiones temporo-parietales. En cuanto a la atención, se ha demostrado que los pacientes con EA leve a menudo presentan un bajo rendimiento en pruebas de procesamiento dual o memoria de trabajo (Perry y Hodges, 1999).

Finalmente, se ha encontrado una correlación significativa entre el deterioro cognitivo y la alteración funcional en pacientes con DTA, siendo las AIVD como hacer la compra, el control de la medicación y la gestión de las finanzas, entre otras, las primeras en verse afectadas, así como algunas actividades avanzadas de la vida diaria como son el trabajo, las aficiones y la participación social. En las fases más avanzadas de la enfermedad, las actividades básicas como vestirse, asearse y alimentarse también se ven alteradas. En las fases terminales de la DTA aparece la incontinencia (urinaria y



fecal) y se pierden las capacidades psicomotoras básicas (Reisberg, Ferris, León, & Crook, 1982). Cabe destacar también que las personas que padecen DTA a menudo no tienen conciencia de la presencia de enfermedad, y suelen minimizar sus problemas o negar su existencia. Este hecho, clásicamente denominado anosognosia, se relaciona con la alteración de la metacognición (Lezak, 2012), considerando la falta de actualización de la información personal por el deterioro de la memoria una posible hipótesis explicativa (Mograbi, Brown & Morris, 2009).

### 2.3.2.3. Comparación de la demencia tipo Alzheimer con otros tipos de demencia

Aunque la EA es la causa principal de demencia en las personas mayores, ésta puede surgir de una gran variedad de trastornos etiológica- y neuropatológicamente distintos. A continuación se describen las principales similitudes y diferencias entre los déficits cognitivos asociados a la DTA y los de otros tipos de demencia, como la demencia por cuerpos de Lewy (DLE), la demencia frontotemporal (DFT) y la demencia vascular (DV).

#### - *Demencia tipo Alzheimer vs. demencia por cuerpos de Lewy*

La DLE es un síndrome neurodegenerativo y progresivo que se caracteriza por la deposición de unas estructuras proteicas (cuerpos de Lewy) en las neuronas del cerebro afectado con un patrón subcortical similar al de la EP. La distribución de los cambios neuropatológicos en la DLE y la EA es bastante similar, por lo que no es de extrañar que los dos trastornos dan lugar a síndromes de demencia similares. Los déficits mnésicos son el síntoma inicial más característico de ambos trastornos, por lo que las personas con DLE son diagnosticadas de EA con frecuencia en la práctica clínica (Merdes et al., 2003). Sin embargo, varias características clínicas se producen con mayor prevalencia en la DLE que en la EA y éstas son: las alteraciones motrices del

parkinsonismo (bradicinesia o lentitud en los movimientos, rigidez de las extremidades, etc., sin temblor de reposo), la fluctuación en la manifestación de los síntomas cognitivos, la presencia de alucinaciones visuales vívidas y los episodios de confusión sin causa aparente. Múltiples estudios han demostrado de manera consistente que la diferencia más sobresaliente a nivel neuropsicológico entre las dos entidades son los déficits visoespaciales y visoconstructivos desproporcionadamente severos en los pacientes con DLE (Salmon & Hamilton, 2006). Las personas con DLE también presentan déficits severos en las funciones ejecutivas y la atención, obteniendo peor rendimiento que las personas con EA en tareas como el subtest de cancelación del WAIS, la subescala I/P de la DRS-2, pruebas de fluidez verbal fonológica y razonamiento abstracto (Salmon & Hamilton, 2006). Sin embargo, los déficits mnésicos son generalmente menos acentuados en los pacientes con DLE que en las personas con EA, existiendo algunas diferencias cualitativas en los procesos afectados. Tanto en las personas con DLE, como en las personas con DTA la capacidad para aprender nueva información está alterada, sin embargo se ha comprobado que los pacientes con DLE presentan una capacidad de retención y una memoria de reconocimiento mejor preservadas que aquellos que padecen DTA (Hamilton et al., 2004).

### - *Demencia tipo Alzheimer vs. demencia frontotemporal*

La DFT es una condición clínico-patológica que principalmente afecta a la personalidad y la cognición de la persona que la padece y es causada por una atrofia del lóbulo frontal y temporal del cerebro afectado. Por lo general la DFT comienza con la aparición de cambios graduales en la personalidad y el comportamiento (apatía, conducta social inapropiada, desinhibición, etc.), seguidos o acompañados por déficits cognitivos como alteraciones en las funciones ejecutivas, el lenguaje y la atención, con

una relativa preservación de la memoria y las capacidades visoespaciales (Boxer & Miller, 2005). Numerosos estudios han demostrado que las personas con DFT obtienen peor rendimiento en pruebas que evalúan función ejecutiva (sobre todo en tareas de fluidez verbal) que las personas que padecen DTA, y presentan menor alteración en la memoria y las capacidades visoespaciales en comparación con éstas últimas (Salmon & Bondi, 2009).

### - *Demencia tipo Alzheimer vs. demencia vascular*

La demencia vascular se refiere al declive cognitivo causado por daño en los vasos sanguíneos del cerebro afectado (múltiples infartos estratégicos, lesiones isquémicas o hemorrágicas). La presentación clínica y neuropatológica de la DV es muy heterogénea y existen distintas condiciones que se pueden diferenciar tres grandes categorías: la demencia multi-infarto asociada a la presencia de múltiples infartos corticales, la demencia por infarto estratégico (presencia de infartos localizados en áreas cerebrales de gran valor estratégico) y DV isquémica subcortical caracterizada por la presencia de lesiones extensas en la sustancia blanca e infartos lacunares múltiples, producidos por alteraciones de los pequeños vasos (Hodges & Graham, 2001). Existen diferentes estudios que se han centrado en la diferenciación entre la DV subcortical y la DTA, coincidiendo en que las personas con DV subcortical están más afectadas en pruebas de función ejecutiva y capacidades visoespaciales y visoperceptivas en comparación con las personas con DTA, mientras que éstas últimas rinden peor en pruebas de memoria episódica (tests de recuerdo libre y reconocimiento), presentando un mayor número de intrusiones que los sujetos con DV subcortical (Graham, Emery, & Hodges, 2004; Lafosse et al., 1997). Los autores sugieren que la disfunción ejecutiva es el déficit más prominente de la DV subcortical, dado que la patología asociada a esta condición interrumpe los circuitos fronto-subcorticales implicados en la función

ejecutiva.

#### 2.3.2.4. Criterios diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer

El objetivo de la presente sección es describir los principales criterios clínicos de la EA. Como hemos visto anteriormente, en la última edición del DSM (DSM-V) se introduce el concepto de trastorno neurocognitivo que sustituye a los trastornos mentales orgánicos de ediciones anteriores. Los trastornos neurocognitivos se dividen en tres tipos: delirium, trastorno neurocognitivo menor (DCL) y trastorno neurocognitivo mayor (demencia), siendo las diferencias entre los dos últimos la intensidad de los síntomas y el grado de afectación sobre la realización de las AVD. La clasificación de los trastornos neurocognitivos del DSM-V incluye distintos subtipos etiológicos, uno de los cuales es el trastorno neurocognitivo (menor o mayor) debido a EA. A continuación se presentan los principales criterios diagnósticos de la EA empezando por la última edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. En la Tabla 7 se puede observar una comparación entre los criterios diagnósticos actuales de la EA: DSM-V (APA, 2013), Dubois et al. (2007) y NIA-AA (McKhann et al., 2011).

##### *Criterios diagnósticos del DSM-V (APA, 2013)*

- A. Se cumplen los criterios de un trastorno neurocognitivo mayor (pág. 57)
- B. Presenta un inicio insidioso y una progresión gradual del trastorno en al menos dos dominios cognitivos
- C. Se cumplen los criterios de la EA probable o posible:

Se diagnostica EA probable en caso de que se cumpla algo de lo siguiente (en caso

contrario se debe diagnosticar la EA posible):

1. Evidencias de una mutación genética causante de la EA en los antecedentes familiares o en pruebas genéticas

2. Aparecen los tres siguientes:

- Evidencias de un declive de la memoria y el aprendizaje, y por lo menos de otro dominio cognitivo (basada en una anamnesis detallada o en evaluaciones neuropsicológicas seriadas)

- Declive progresivo, gradual y constante de la capacidad cognitiva sin mesetas prolongadas

- Sin evidencias de una etiología mixta (otras enfermedades neurológicas o sistémicas que pueden contribuir al declive cognitivo)

*Criterios diagnósticos de NINCDS-ADRDA (McKhann et al., 1984)*

En 1984, el National Institute of Neurological and Communicative Disorders y la Alzheimer's Disease and Related Disorders Association presentaron los primeros criterios NINCDS-ADRDA de EA:

EA probable:

A. Demencia, diagnosticada mediante examen clínico y documentada con el miniexamen del estado mental, la escala de demencia de Blessed, u otras similares, y confirmada con tests neuropsicológicos

B. Evidencia de déficits en dos o más áreas cognitivas

C. Empeoramiento progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas

## Trastornos neurocognitivos en personas mayores

- D. No hay alteración del nivel de conciencia
- E. Comienzo entre los 40 y los 90 años, con mayor frecuencia después de los 65 años
- F. Ausencia de enfermedades sistémicas u otras enfermedades cerebrales que pudieran provocar los trastornos cognitivos

Factores que hacen incierto el diagnóstico de EA probable:

- A. Comienzo súbito
- B. Signos neurológicos focales como hemiparesia, déficit del campos visual o trastornos de la coordinación en las fases tempranas de evolución
- C. Convulsiones o alteraciones de la marcha en las fases iniciales de la enfermedad

EA posible:

- A. Demencia establecida, pero con una instauración, manifestación y patrón evolutivo diferentes de los expuestos para EA probable
- B. Presencia de enfermedad sistémica o de otra enfermedad cerebral capaz de producir demencia, pero que no es considerada por el clínico como la causa de la misma

EA definitiva:

- A. Cumple criterios clínicos de EA probable
- B. Comprobación histopatológica obtenida por biopsia o autopsia

*Criterios diagnósticos de Dubois et al. (2007)*

En el año 2007 Dubois et al. introducen los criterios de diagnóstico de la EA, en cuyo núcleo se encuentra la alteración gradual y progresiva de la memoria episódica objetivada mediante tests neuropsicológicos y acompañada por la presencia de biomarcadores:

EA probable: A más uno o varios rasgos de soporte (B, C, D o E):

Criterio central:

A. Presencia de alteración de la memoria episódica inicial y significativa que incluye los

siguientes rasgos:

1. Cambio gradual y progresivo en la función mnésica referida por el paciente o el informador durante más de 6 meses.

2. Evidencia objetiva de alteración significativa de memoria episódica en la evaluación neuropsicológica: generalmente consiste en un déficit de recuerdo diferido que no mejora significativamente o no se normaliza con pistas o evaluación del reconocimiento, habiendo controlado previamente que la codificación haya sido efectiva.

3. La alteración de memoria episódica puede ser aislada o asociada a otras alteraciones cognitivas

Rasgos de soporte:

## Trastornos neurocognitivos en personas mayores

B. Presencia de atrofia en el lóbulo temporal medial: pérdida de volumen del hipocampo, la amígdala y la corteza entorrinal, evidenciada por resonancia magnética utilizando medidas visuales directas o por técnicas de volumetría

C. Alteraciones de biomarcadores en líquido cefalorraquídeo: disminución de A $\beta$ 42 o aumento de la concentración de tau total o tau fosforilada, o combinaciones de ellos.

Otros posibles marcadores futuros

D. Alteraciones características de neuroimagen funcional con tomografía por emisión de positrones: hipometabolismo de glucosa bilateral en regiones temporales y parietales

Otras alteraciones con radioligandos que sean validadas tal y como se prevé con el compuesto B de Pittsburgh (PIB) o el FDDNP

E. Evidencia de una mutación autosómica dominante en un familiar de primer grado

Criterios de exclusión:

Por datos de historia clínica:

- Inicio súbito
- Presentación temprana de los siguientes síntomas: trastornos de la marcha, convulsiones, trastornos de la conducta

Por datos de exploración:



## Trastornos neurocognitivos en personas mayores

- Datos focales en la exploración neurológica
- Signos extrapiramidales precoces

Otras enfermedades de suficiente intensidad como para explicar los déficits de memoria y signos asociados.

- Demencia no Alzheimer
- Depresión mayor
- Enfermedad cerebrovascular
- Enfermedades tóxicometabólicas
- Anomalías en la neuroimagen (T2W o FLAIR) del lóbulo temporal consistentes con lesiones infecciosas o vasculares

### *Criterios diagnósticos NIA-AA (McKhann et al., 2011)*

En 2011 se llevó a cabo la actualización de los criterios iniciales de NINCDS-ADRDA del 1984 que fueron revisados y en la actualidad constituyen los denominados criterios NIA-AA (National Institute of Aging-Alzheimer's Association). Los autores propusieron diagnósticos para la demencia en general (descritos en la sección anterior, pág. 58) y para la EA en especial. El grupo propuso la siguiente terminología para clasificar a los sujetos con demencia provocada por la EA:

- Demencia debida a EA probable
- Demencia debida a EA probable con un nivel de certeza incrementado
- Demencia debida a EA posible

## Trastornos neurocognitivos en personas mayores

- Demencia debida a EA probable o posible con evidencia de proceso fisiopatológico de EA

### Demencia debida a EA probable

#### Criterios centrales:

La demencia debida a EA probable es diagnosticada cuando el sujeto cumple con los criterios de demencia generales y además presenta las siguientes características:

- A. Comienzo insidioso.
- B. Historia de empeoramiento de la cognición obtenida mediante informe u observación.
- C. Déficits cognitivos iniciales y más prominentes en las siguientes categorías:
  - Presentación amnésica: es la presentación más común de la demencia debida a EA. Los déficits deberían incluir deterioro en el aprendizaje y en el recuerdo de información aprendida recientemente. También debería haber evidencia de disfunción cognitiva en al menos otro dominio cognitivo.
  - Presentaciones no amnésicas
  - Presentación en el lenguaje
  - Presentación visuoespacial
  - Disfunción ejecutiva

#### Criterios de exclusión:

- A. Enfermedad cerebrovascular sustancial concomitante.

## Trastornos neurocognitivos en personas mayores

- B. Características centrales de demencia con cuerpos de Lewy distintas de la demencia en sí.
- C. Características prominentes de la variante conductual de la demencia frontotemporal.
- D. Características prominentes de la variante semántica de la afasia progresiva primaria o de la variante no fluente/agramática de la afasia progresiva primaria.
- E. Evidencia de otra enfermedad neurológica activa concurrente, o de una comorbilidad médica no neurológica, o del uso de medicación, que pudieran tener un efecto sustancial sobre la cognición.

### Demencia debida a EA probable con un nivel de certeza incrementado

- A. Demencia debida a EA probable con declive documentado: evidencia de declive cognitivo progresivo en evaluaciones subsiguientes
- B. Demencia debida a EA probable en un portador de una mutación genética causante de EA: en los genes de la proteína precursora de amiloide APP, de la presenilina 1 PSEN1 o de la presenilina 2 PSEN2

### Demencia debida a EA probable con evidencia de proceso fisiopatológico de EA

- A. Biomarcadores del depósito de proteína  $\beta$ -amiloide ( $\beta$ A): niveles bajos de proteína  $\beta$ A42 en líquido cefalorraquídeo y positividad en la neuroimagen de amiloide en tomografía de emisión de positrones (PET).
- B. Biomarcadores de lesión o degeneración neuronal descendente: niveles elevados de proteína tau ( $\tau$ ) en el líquido cefalorraquídeo; captación disminuida de

## Trastornos neurocognitivos en personas mayores

fluorodesoxiglucosa en el córtex temporoparietal en la PET; atrofia evidenciada a través de resonancia magnética en los lóbulos temporales medio, basal y lateral y del lóbulo parietal medio.

### Demencia debida a EA posible

Se debería establecer en cualquiera de las circunstancias siguientes:

- A. Curso atípico: comienzo súbito del deterioro cognitivo o el deterioro progresivo no está suficientemente documentado en la historia
- B. Presentación etiológicamente mixta. Existe evidencia de:
  - Enfermedad cerebrovascular concomitante
  - Características de la demencia con cuerpos de Lewy distintas de la demencia en sí
  - Evidencia de otra enfermedad neurológica o de comorbilidad médica no neurológica, o de uso de medicación, que pudieran tener un efecto sobre el estado cognitivo

### Demencia debida a EA posible con evidencia de proceso fisiopatológico de EA

- A. Esta categoría es para aquellos individuos que cumplen los criterios de una demencia no EA, pero que bien presentan evidencia de biomarcadores de EA, o bien cumplen con los criterios neuropatológicos de EA. Este diagnóstico no descarta la posibilidad de que esté presente, aparte de la EA, una segunda condición fisiopatológica.

Tabla 7. Comparación entre los criterios diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer: Dubois et al., NIA-AA y DSM-V.

	Dubois et al.	NIA-AA	DSM-V
Alteración de la memoria imprescindible	Sí	No	No
Reconocimiento de la EA asintomática	Sí	Sí	No
DCL como paso previo a la EA	No	Sí	Sí
Presencia de presentaciones atípicas	Sí	No	Sí
Requirimiento de evaluación neuropsicológica para el diagnóstico	Sí	No	No
Requirimiento de biomarcadores para el diagnóstico	Sí	No	No
Biomarcadores diferenciados de amiloidosis y neurodegeneración	No	Sí	Sí
Presencia de orden en la aparición de los biomarcadores	No	Sí	No

#### 2.3.2.5. Factores protectores de la enfermedad de Alzheimer

##### *Reserva cognitiva: educación, ocupación y actividades de ocio*

Las personas que mantienen una vida intelectualmente activa, como los que presentan un alto nivel educativo y ocupacional, tienen menor riesgo de desarrollar EA (Stern et al., 1994; Contador, Bermejo-Pareja, Puertas-Martín, & Benito-León, 2015). La reserva cognitiva es un constructo que se define como la capacidad de activación progresiva de redes neuronales en respuesta a demandas crecientes de las tareas y la capacidad para hacer frente a los efectos de los procesos neurodegenerativos, minimizando o retrasando la manifestación clínica de la patología (Siedlecki et al.,

2009).

Numerosos estudios han investigado la relación entre las actividades recreativas y la incidencia de demencia. La participación en actividades de ocio consideradas como intelectuales, tales como leer, participar en juegos, visitar museos y asistir a clases, entre otras, están asociadas con un menor riesgo de padecer demencia (Scarmeas et al., 2001; Wilson et al., 2002). Se ha demostrado también que realizar actividades en la comunidad y la jardinería tienen un papel protector para la incidencia de demencia en China (Zhang, Li & Zhang, 1999). Tener una red social extensa también disminuye el riesgo de padecer EA en edades avanzadas (Fratiglioni, Paillard-Borg, & Winblad, 2004).

En algunos estudios, se ha demostrado que los pacientes con EA que tienen un mayor nivel educativo y/o ocupacional mueren antes (Stern, 2012). Del mismo modo, una educación y actividad ocupacional más altas, así como una mayor participación en actividades recreativas y mayor actividad cognitiva a lo largo de la vida han sido asociadas con un declive cognitivo más rápido en pacientes diagnosticados con EA (Contador, Fernández-Calvo, Ramos, & Olazarán, 2016; Wilson et al., 2010). Estos datos, aunque parezcan contradictorios, apoyan la teoría de la reserva cognitiva. Se ha demostrado que la neuropatología de la EA está más avanzada en pacientes con mayor reserva cognitiva a la hora de presentar los primeros síntomas de la enfermedad, por lo que el inicio de la EA es más tardío en estos pacientes (Stern, 2012; Tucker & Stern, 2011). Por lo tanto, una reserva cognitiva alta actúa como factor protector contra la expresión clínica de la demencia, pero no detiene el proceso neurodegenerativo y no es un factor de protección contra la patología de la EA en sí misma.

### *Dieta*

Las dietas hipercalóricas y la obesidad suponen un factor de riesgo documentado para la EA, mientras que las dietas hipocalóricas, sin llegar a la malnutrición, incrementan la resistencia a las enfermedades neurodegenerativas. Se ha comprobado que una dieta rica en ácidos grasos insaturados procedentes del pescado y los vegetales es un factor protector para la EA, mientras que la ingesta elevada de colesterol y ácidos grasos saturados constituye un factor de riesgo para la misma (Morris et al., 2003). También se ha demostrado que la adherencia a la dieta mediterránea se asocia con un menor riesgo de padecer EA o DCL, así como de conversión de DCL a EA (Scarmeas et al., 2009).

El aminoácido hiperhomocistinemia se ha asociado con un mayor grado de atrofia cerebral en sujetos sanos y es un factor de riesgo para el desarrollo de la EA (Ravaglia et al., 2005). El aumento de los niveles de homocisteína es frecuente en edades avanzadas y suele ser consecuencia de un déficit de ácido fólico y vitaminas del grupo B, especialmente la vitamina B12, por lo que la administración de estas vitaminas corrige el déficit. Por el contrario, una mayor ingesta dietética de vitamina E también ha sido asociada con un menor riesgo de desarrollar EA por su acción antioxidante (Devore et al., 2010).

### *Actividad física*

Se ha demostrado que la actividad física mejora la capacidad de aprendizaje, activa los mecanismos de plasticidad cerebral, ayuda para la reestructuración de los circuitos neuronales en el cerebro y estimula la neurogénesis (Cotman & Berchtold, 2002). Han sido numerosos los estudios que han estudiado la asociación beneficiosa entre la actividad física y el riesgo de padecer demencia (Larson et al., 2006; Llamas-

Velasco, Contador, Villarejo-Galende, Lora-Pablos, & Bermejo-Pareja, 2015; Wang, Larson, Bowen, & van Belle, 2006).

#### 2.3.2.6. Factores de riesgo de la enfermedad de Alzheimer

##### *Hipertensión*

La patología vascular y la hipertensión arterial, en particular, influyen de forma decisiva sobre la neuropatología de la EA y en muchos pacientes se observa una coexistencia y cierta interacción entre accidente cerebrovascular (ACV) y EA (Schneider & Bennett, 2010). Los mecanismos implicados propuestos por los que un ACV podría dar lugar a un deterioro cognitivo incluyen la destrucción del parénquima cerebral con atrofia (Fein et al., 2000), daños en zonas cerebrales estratégicas que conducen a síndromes mnésicos como un infarto en el tálamo, un aumento en la deposición de beta amiloide y la combinación de patología vascular con patología causante de EA (Blennow, de Leon, & Zetterberg, 2006).

##### *Diabetes tipo II*

La diabetes tipo II es un trastorno metabólico crónico que se caracteriza por la presencia de hiperglucemia o niveles elevados de azúcar en la sangre y supone alrededor del 80-90% de los casos de diabetes. Se ha demostrado que la presencia de diabetes tipo II multiplica aproximadamente dos veces el riesgo de padecer EA (Arvanitakis, Wilson, Bienias, Evans, & Bennett, 2004; Peila, Rodriguez, & Launer, 2002). En un meta-análisis de estudios longitudinales sobre la diabetes tipo II y otros trastornos relacionados con los niveles de glucosa o insulina se encontró un tamaño de efecto de la diabetes de 1.54 (95% IC: 1.33 - 1.79,  $p < .001$ ) para el riesgo de EA (Profenno, Porsteinsson, & Faraone, 2009). Se conoce que ambas patologías comparten



algunos mecanismos, moleculares y biológicos, y que la hiperinsulinemia que acompaña la diabetes tipo II afecta directamente la acumulación de Ab en el cerebro (Farris et al., 2003); sin embargo, los procesos biológicos subyacentes no están del todo claros y hoy día existen diferentes teorías (véase...XXX. Ref).

### *Tabaco*

En los estudios de casos incidentes realizados en el marco del proyecto EURODEM se ha demostrado que en las personas fumadoras o las que han fumado en alguna etapa de su vida el riesgo de padecer EA es cinco veces mayor que en las personas no fumadoras (Launer et al., 1999). Varios estudios epidemiológicos han apoyado la hipótesis de que el tabaco es un importante factor de riesgo para la EA y para el deterioro cognitivo (Almeida et al., 2002; Cervilla, Prince, & Mann, 2000). Este hecho se puede deber al elevado estrés oxidativo producido por el tabaquismo jugando el primero un papel importante en la patogenia de la EA.

### *Traumatismo craneo-encefálico (TCE)*

En comparación con las personas que no tienen historia de traumatismo craneal, los que han sufrido un TCE presentan un mayor riesgo de padecer demencia, especialmente los adultos que llevan el alelo de APOE-e4 (Koponen et al., 2004). Los estudios con análisis histológico post-mortem han demostrado que después de sufrir un TCE, incrementa tanto la deposición de beta amiloide en los cerebros afectados como la agregación intraneuronal de la proteína tau, incluso en individuos jóvenes (Hartman et al., 2002; Smith, Graham, Murray, & Nicoll, 2003).

En la Tabla 8 se resumen los principales factores protectores y de riesgo en la EA.

## Trastornos neurocognitivos en personas mayores

Tabla 8. Factores que influyen en el riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer.

Factor	Riesgo	Posibles mecanismos implicados
Enfermedades vasculares e hipertensión	Incrementado	<p>Destrucción del parénquima cerebral</p> <p>Aumenta los niveles de beta amiloide</p> <p>Daño en áreas cerebrales estratégicas</p>
Diabetes tipo II	Incrementado	Efecto cerebrovascular; afecta a la acumulación de beta amiloide en el cerebro
Tabaco	Incrementado	<p>Estrés oxidativo</p> <p>Efecto cerebrovascular</p>
Traumatismo craneo-encefálico	Incrementado	Incrementa los niveles de beta amiloide y tau
Educación alta	Reducido	Asociada a la reserva cognitiva
Dieta mediterránea	Reducido	Efecto antioxidante y antiinflamatorio
Actividad física	Reducido	Activa la plasticidad cerebral, promueve la irrigación cerebral
Actividades recreativas y de ocio	Reducido	Reserva cognitiva; Mejora el metabolismo lipídico cerebral,

*CAPÍTULO 3. DETECCIÓN TEMPRANA DE LAS DEMENCIAS*



## Detección temprana de las demencias

La detección de las alteraciones cognitivas en personas mayores puede ayudar a establecer un diagnóstico más preciso y temprano de la demencia. Esto ayudaría a establecer un programa de intervención adecuado, retrasando el avance de la enfermedad y mejorando la calidad de vida del paciente y la familia, así como facilitar la planificación y proporcionar acceso a medidas sociales de apoyo (Contador, Fernández-Calvo, Ramos, Tapias-Merino, & Bermejo-Pareja, 2010; Villarejo & Puertas-Martín, 2011). Para ello es imprescindible disponer de instrumentos de cribado válidos, de fácil administración y corrección y que sean bien aceptados por los pacientes. Los tests de cribado cognitivo representan el primer paso en la detección temprana de casos bajo sospecha de demencia. Son instrumentos útiles para distinguir entre personas con envejecimiento cognitivo normal y patológico, para valorar la gravedad y el perfil de los problemas cognitivos, así como para evaluar la respuesta al tratamiento (de Vugt & Verhey, 2013; Rosselli & Ardila, 2010). Como su propio nombre indica, los tests cognitivos breves requieren poco tiempo y por lo tanto son especialmente útiles en el ámbito de AP donde el tiempo en las consultas es muy limitado (Villarejo & Puertas-Martín, 2011), sin embargo hay que tener en cuenta que no son un método diagnóstico y con frecuencia son aplicados por personal no experto, por lo que los resultados se deben interpretar con cuidado. El siguiente paso, después del cribado cognitivo, es la evaluación más detallada y completa de las diferentes capacidades cognitivas para cuyo fin se utilizan las baterías neuropsicológicas. Éstas permiten obtener un perfil neuropsicológico comprehensivo del sujeto evaluado y son instrumentos útiles en el proceso de rehabilitación y elección de técnicas de intervención, sin embargo su principal desventaja son su extensión y elevado coste del tiempo. A continuación se describen brevemente algunos de los tests cognitivos breves

y baterías neuropsicológicas comúnmente utilizados y validados con población española:

### **3.1. Tests cognitivos breves validados en población española**

- *Mini-Mental State Examination*

El Mini-Mental State Examination (MMSE; Folstein et al., 1975) es uno de los tests de cribado más frecuentemente utilizado en la evaluación del estado mental y la detección de demencia, tanto en la práctica clínica como en el ámbito de la investigación. Otra ventaja que presenta este instrumento es el gran número de funciones cognitivas que evalúa en comparación con otros tests cortos de cribado: orientación, atención, concentración y cálculo, memoria, lenguaje y praxias constructivas. Sin embargo, el test presenta algunas desventajas como son la gran influencia de las variables sociodemográficas en las puntuaciones del test y la baja sensibilidad para las personas con demencia incipiente o deterioro cognitivo leve. En España, existen varias versiones del MMSE, entre las cuales se encuentran el MEC de 35 puntos (Lobo, Ezquerra, Gómez, Sala, & Seva, 1979), la adaptación al castellano más extendida, la versión incluida en la subescala cognitiva CAMCOG del CAMDEX (Vilalta, Llinás, López-Pousa, Amiel, & Vidal, 1990), así como la versión del MMSE de 37 puntos (MMSE-37; Baldereschi et al., 1994) diseñada para poblaciones de escasa educación. Sin embargo, estas versiones no coinciden con el test original y presentan diferencias tanto cualitativas como cuantitativas con el MMSE de Folstein, un hecho que dificulta la equiparación de los estudios obtenidos.

## DetECCIÓN TEMPRANA DE LAS DEMENCIAS

### - *Test del reloj*

El Test del reloj (Goodglass & Kaplan, 1972) es una prueba ampliamente utilizada para el cribado de la demencia por su fácil y rápida aplicación (Shullman, 2000). Proporciona información sobre varias áreas cognitivas tales como planificación, memoria visual, abstracción, capacidad visuoconstructiva y ejecución motora. La única versión española para la aplicación y la corrección del test (Cacho, García, Arcaya, Vicente, & Lantada, 1999) está basada en la propuesta de Sunderland y Roleau (Freedman et al., 1994) y ha demostrado tener buena Se (92.8%) y Sp (93.5%) para el cribado de la DTA. Sin embargo, la eficacia del test en personas con DCL y demencia leve es dudosa (Pinto y Peters, 2009). El principal problema con este test es la variedad de métodos de aplicación y puntuación, existiendo hasta ocho sistemas distintos, un hecho que crea cierta confusión entre los profesionales clínicos a la hora de interpretar los resultados. Otra desventaja que presenta el test es que tiene poca aceptación y escasa validez en personas analfabetas o de bajo nivel educativo que no están acostumbradas a tareas de papel y lápiz y que no realizan la prueba de forma correcta (Villarejo & Puertas-Martín, 2011).

### - *Test de los 7 minutos*

El test de los 7 minutos (Solomon & Pendlebury, 1998) se compone de una serie de subpruebas independientes que evalúan: orientación temporal, memoria episódica, fluidez verbal y test del reloj. La principal desventaja de este instrumento es la complejidad de su corrección y el tiempo real en que se tarda en administrar. Se ha comprobado que el tiempo de aplicación puede ascender a más de 15 minutos en pacientes con DTA leve, además su Se y Sp disminuyen en personas con demencia leve (Meulen et al, 2004). En España, Del Ser et al. (2004) aportaron los datos normativos de

## Deteccción temprana de las demencias

la prueba en una muestra de 416 sujetos mayores de 70 años, presentando unos valores óptimos de Se (95%) y Sp (99%) para la detección de demencia. Sin embargo, el nivel educativo de los participantes fue bajo, el estadio de demencia se encontraba en el rango de moderado-grave y en la actualidad no existen datos normativos en población española para personas mayores con edades inferiores a 70 años.

### - *Eurotest*

El Eurotest (Carnero-Pardo & Montoro-Rios, 2004) es un test cognitivo breve que se basa en la evaluación del conocimiento y la habilidad del sujeto para manejar las monedas y los billetes de curso legal. Incluye tareas de lenguaje, memoria, cálculo, capacidad de abstracción y función ejecutiva. Su aplicación, rápida y fácil, pretende evitar las influencias lingüísticas y sociodemográficas en el test, facilitando así su aplicación en analfabetos y personas de bajo nivel educativo. Carnero-Pardo et al. (2006) presentaron unos valores satisfactorios de Se (91%) y Sp (82%) para la demencia con un punto de corte de 20/21, mientras que el PCO para discriminar pacientes con DCL fue 22/23 con una Se de 81% y Sp de 84% (Carnero-Pardo, 2005).

### - *Montreal Cognitive Assessment*

La Evaluación Cognitiva Montreal (Nasreddine et al., 2005) es una prueba de aplicación breve (10 minutos) diseñada como instrumento de cribado de el DCL, que evalúa múltiples dominios cognitivos: memoria episódica, capacidad visuoespacial, función ejecutiva, atención-concentración, lenguaje y orientación espaciotemporal. Lozano et al. (2009) analizaron las propiedades psicométricas del test en España en una muestra de 103 participantes, aportando unos valores adecuados de fiabilidad y una buena capacidad discriminativa para la demencia (89%), sin embargo la versión



castellana resultó ser menos eficaz que la versión original para la detección de el DCL (69% frente a 90%).

- *Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE)*

El Addenbrooke's Cognitive Examination (Mathuranath, Nestor, Berrios, Rakowicz y Hodges, 2000), inicialmente desarrollado como una modificación del MMSE, es un test cognitivo breve (15 minutos aprox.). Se ha demostrado que el test es útil no sólo para el cribado y el seguimiento del deterioro cognitivo, sino también para el diagnóstico diferencial entre los diferentes tipos de demencia, especialmente entre DTA y demencia fronto-temporal (Mathuranath, Nestor, Berrios, Rakowicz & Hodges, 2000). Tanto la versión original del test ACE, como su versión revisada (ACE-R) fueron adaptadas y validadas con población española (Sarasola et al., 2005; Torralva et al., 2011). Recientemente, Matias Guiu et al. (2015) validaron la tercera versión del test (ACE-III) en una muestra de 217 personas mayores de 50 años y obtuvieron resultados satisfactorios aportando alta consistencia interna (0.927) y elevada fiabilidad test-retest (0.995) e interobservador (ICC = 0.976).

### **3.2. Baterías neuropsicológicas validadas en población española**

- *Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS)*

La Escala de Evaluación para la Enfermedad de Alzheimer (Rosen, Mohs & Davis 1984) es una prueba cognitiva, diseñada especialmente para evaluar el deterioro cognitivo en la EA. Se compone de 21 ítems divididos en dos subescalas: cognitiva (ADAS-Cog) y conductual (ADAS-Noncog). En la práctica clínica la subescala cognitiva ADAS-Cog tiene un uso extendido con un rango de puntuación que varía entre 0 puntos (sin deterioro) y 70 puntos (demencia severa), evaluando los siguientes

dominios cognitivos: memoria, orientación, lenguaje y praxias. Se ha demostrado, por medio de estudios longitudinales, que el cambio anual en la puntuación de la subescala cognitiva en pacientes con EA no tratados es de aproximadamente 9 puntos (Mulligan, Van der Linden, & Jullierat, 2003), por lo que el ADAS-Cog ha sido ampliamente utilizado como prueba cognitiva en ensayos clínicos para valorar la eficacia de nuevos fármacos en la evolución de la DTA. La estandarización y normalización de la escala en población española fue realizada por Peña-Casanova et al. (1997) quienes encontraron una fiabilidad test-retest igual a 0.93 y una consistencia interna de 0.963.

### - *Test de Barcelona*

El Test de Barcelona está incluido en el Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica (Peña-Casanova, 1990) y es una batería neuropsicológica diseñada por Peña-Casanova (1991) para la exploración de las actividades mentales superiores. Consta de un total de 106 subtests que evalúan diferentes funciones cognitivas: lenguaje, atención-concentración, orientación, lectura, escritura, praxis, reconocimiento visual, memoria y abstracción. Los datos normativos de la batería, estratificados por edad y años de educación, se realizaron con una muestra de 129 sujetos cognitivamente sanos (Peña-Casanova, 1990). El principal inconveniente de la batería es su tiempo de aplicación estimado en aproximadamente tres horas. Por este motivo, más tarde fue diseñado el Test de Barcelona Abreviado (Guardia et al., 1997) con un total de 41 subtests y un tiempo de administración de 45 minutos. Peña-Casanova, Guardia, Bertran-Serra, Manero & Jarne (1997) aportaron los datos normativos de la versión abreviada en una muestra de 341 sujetos cognitivamente sanos. El test obtuvo una alta fiabilidad test-retest (ICC = 0.92), interobservador (ICC = 0.99) y una consistencia interna de 0.99 (Serra-Mayoral & Peña-Casanova, 2006). En el año 2005 se publicó el Test de Barcelona Revisado (Peña-Casanova, 2005) con cambios en los contenidos (e.g.

se eliminó el subtest de emparejamiento de caras) y mejoras en los materiales, así como con la ampliación de los datos normativos de algunos subtests cognitivos en una muestra de 270 sujetos.

### - *CAMCOG*

El Examen Cognitivo de Cambridge (CAMCOG) es una breve batería neuropsicológica que forma parte de la Prueba de exploración Cambridge para la valoración de los trastornos mentales en la vejez (CAMDEX; López-Pousa, 2003). La batería original contiene 60 ítems ordenados por dificultad y agrupados en siete subescalas que evalúan las siguientes áreas cognitivas: orientación espaciotemporal, lenguaje y expresión, memoria reciente, memoria remota y aprendizaje, atención, praxis ideacional e ideomotora, pensamiento abstracto, percepción visual y táctil. La puntuación máxima es de 107 puntos y el tiempo de aplicación se estima en torno a los 20 minutos. En España el CAMCOG fue adaptado y validado por Vilalta, Llinás, López-Pousa, Amiel y Vidal (1990) en una muestra de 15 sujetos con demencia, 15 sujetos con depresión y 15 controles, reportando un punto de corte de 73/74 para la detección de demencia con una Se de 93.3% y Sp de 73.3%. Lozano, Vilalta-Franch, Llinàs-Reglà y López-Pousa (1999) reportaron un punto de corte de 59/60 (Se = 90.17%, Sp = 69.51%) para la detección de la demencia en una muestra de 192 sujetos con demencia y 410 sujetos sin demencia. Los autores encontraron que cinco (orientación temporal, memoria reciente, aprendizaje, atención y percepción) de las siete subescalas que componen la batería resultaron ser eficaces en la discriminación entre demencia y no demencia, clasificando correctamente al 82.56% de los sujetos.

### - *Luria-DNA*

La batería Luria-DNA (Diagnóstico Neuropsicológico de Adultos) es uno de los

instrumentos más prestigiosos para el examen neuropsicológico diseñado por Manga y Ramos (2000). Evalúa los procesos corticales superiores y permite obtener un perfil neuropsicológico comprehensivo en cinco dominios cognitivos (con dos subtests cada uno): visoespacial, lenguaje, memoria, procesos intelectuales y atención. El tiempo de aplicación es de aproximadamente 50 minutos. Sus resultados no sólo se utilizan para fines diagnósticos sino también para elaborar programas de rehabilitación y planificar el tratamiento adecuado (Bausela, 2008). La batería ha sido validada con población española adulta (Bausela, 2010; Manga y Ramos, 2000) y ha demostrado buena validez concurrente con la Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos (Bausela, 2010). Ha sido utilizada en diferentes poblaciones: en personas con discapacidad intelectual (Katz & Goldstein, 1993; Lewis, Hutchens, & Garland, 1993), personas con demencia (Muñoz-Céspedes, Iruarrizaga-Diez, Miguel-Tobal, & Cano-Vindel, 1995; Yanguas et al., 2006) y personas con trastornos psiquiátricos (Hooper, 1995; Miller, Swanson-Green, Moses, & Faustman, 1996).

### **3.3. Escala de Demencia de Mattis-2 (DRS-2) ©**

La escala original Dementia Rating Scale (DRS) fue creada por la necesidad de disponer de un instrumento que permitiese evaluar y seguir a sujetos con un estado cognitivo profundamente afectado (Mattis, 1976, 1988). En aquella época esos pacientes generaban pocas respuestas en pruebas comúnmente utilizadas como la Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos o la Escala Wechsler de Memoria, por lo que era difícil de estimar la magnitud de su deterioro cognitivo. En el año 2001 Jurica, Leitten y Mattis publicaron una versión modificada de la DRS con el objetivo de mejorar algunos aspectos de la escala original relacionados con el efecto de las variables sociodemográficas como edad y educación. El manual de la escala fue actualizado, la

## Deteccción temprana de las demencias

hoja de respuestas mejorada y fueron publicados nuevos datos normativos con rangos de edad más amplios que los utilizados en la DRS original (Lucas et al., 1998), sin embargo, la nueva versión DRS-2 mantiene el mismo formato y las mismas tareas que su predecesora.

La DRS-2 es un instrumento breve utilizado para evaluar el estado cognitivo global en personas mayores, generalmente, superior a 55 años. La escala contiene un total de 36 ítems con un rango de puntuación que varía entre 0 y 144 puntos, siendo las puntuaciones más elevadas las que indican ausencia de alteración cognitiva. La DRS-2 evalúa cinco dominios cognitivos (atención, iniciación/perseveración, construcción, conceptualización y memoria) y el tiempo de aplicación varía según la patología entre 20 y 45 minutos. Por lo tanto, se trata de una herramienta de evaluación breve y a la vez completa, con un tiempo de aplicación menor al de las baterías neuropsicológicas exhaustivas.

Para adaptar la escala a la población hispanohablante inicialmente se realizó la traducción al español por un neuropsicólogo familiarizado con la prueba. Posteriormente, un traductor profesional tradujo el texto de nuevo al inglés, un procedimiento que se conoce con el nombre de *back translation* (traducción inversa) y se encontró una gran similitud con la versión original en inglés. Sin embargo, para adaptar la prueba a la población española, se tuvieron que realizar pequeñas modificaciones relacionadas con aspectos lingüísticos y culturales de la lengua castellana (e.g. en la subescala de Iniciación/Perseveración: “Bee-Key-Gee” fue sustituido por “Be-Pe-De”; en la subescala de Memoria las palabras “gobernador” y “alcalde” de la versión original fueron sustituidas por “rey” y “reina” de España, respectivamente).

## DetECCIÓN TEMPRANA DE LAS DEMENCIAS

A continuación se describen brevemente las cinco subescalas que componen la DRS-2 con sus respectivos ítems (Tabla 9).

### 3.3.1. Subescalas de la DRS-2

#### *Subescala de Atención (AT)*

Comprende ocho tareas (A, B, C, D, AD, AE, AH y AJ) con una puntuación máxima de 37 puntos. Mide la capacidad de retener dígitos (orden directo e inverso), la capacidad de realizar órdenes verbales y visuales e imitar gestos de diferente complejidad.

#### *Subescala de Iniciación/Perseveración (I/P)*

Está compuesta de 11 tareas (E, F, G, H, I, J, K, L, M, N y O) que evalúan habilidades grafomotoras, verbales y orales. Incluye ítems que evalúan fluidez verbal semántica, la articulación por pautas auditivas de vocales y consonantes, pautas motoras alternantes y habilidades grafomotoras simples. La máxima puntuación de la subescala I/P es de 37 puntos.

#### *Subescala de Construcción (CT)*

Consta de 6 tareas (P, Q, R, S, T y U) que consisten en la copia de diseños visuales simples que varían en nivel de dificultad, así como en la habilidad de escribir el nombre completo y firmar. La puntuación máxima de esta subescala es de 6 puntos.

#### *Subescala de Conceptualización (CP)*

Se compone de 6 tareas (V, W, X, Y, Z y AB) que miden la habilidad de formación de conceptos abstractos y la capacidad de identificar las similitudes y

## Detección temprana de las demencias

diferencias entre varios grupos de estímulos presentados tanto verbalmente como visualmente. La puntuación máxima de esta subescala es de 39 puntos.

### *Subescala de Memoria (ME)*

La subescala de Memoria evalúa la orientación temporoespacial, el recuerdo libre verbal diferido, el reconocimiento verbal inmediato y emparejamiento visual. Está compuesta de 5 tareas (AC, AF, AG, AI y AK) y ofrece una puntuación máxima de 25 puntos.

Tabla 9. Items que componen la escala DRS-2.

Item	Puntuación máxima	
<i>Subescala de Atención</i>		
A	Dígitos en orden directo e inverso	8
B	Dos órdenes sucesivas	2
C	Órdenes verbales simples	4
D	Imitación	4
AD	Contar letras "A"	6
AE	Contar letras "A" colocadas al azar	5
AH	Leer una lista de palabras 4 veces	4
AJ	Emparejamiento visual de figuras	4
	Total	37
<i>Subescala de Iniciación/Perseveración</i>		
E	Fluencia verbal compleja (supermercado)	20
F	Fluencia verbal simple (ropa examinador)	8
G	Repetición verbal (vocales)	1
H	Repetición verbal (consonantes)	1
I-K	Alternancia motora doble (bimanual)	3
L-O	Diseño grafomotor (copia dibujos)	4
	Total	37
<i>Subescala de Construcción</i>		
P-U	Reproducción de dibujos	6
	Total	6

## Deteccción temprana de las demencias

---

<i>Subescala de Conceptualización</i>		
V	Similitudes y diferencias (visual)	16
W	Similitudes (verbal)	8
X	Razonamiento inductivo (priming)	3
Y	Diferencias (verbal; excluir el que no encaja)	3
		8
Z	Similitudes (verbal; elección múltiple)	1
AB	Inventar una frase	39
	Total	
<i>Subescala de Memoria</i>		
AC	Orientación	9
AF	Recuerdo verbal diferido (frase leída)	4
AG	Recuerdo verbal diferido (frase inventada)	3
AI	Reconocimiento verbal inmediato	5
AK	Emparejamiento visual	4
	Total	25

---

Puntuación total	144
------------------	-----

---

### 3.3.2. Aspectos de fiabilidad de la escala DRS-2

#### a) Consistencia interna

Vitalino et al. (1984) analizaron la consistencia interna de la escala DRS en una pequeña muestra de 34 pacientes con EA probable y 23 sujetos controles, aportando valores satisfactorios del coeficiente alfa para las siguientes subescalas: AT (0.95), I/P (0.87), CP (0.95) y ME (0.75). Smith et al. (1994) realizaron un estudio en una muestra de 274 individuos con deterioro cognitivo y reportaron un valor de alfa mayor de 0.70 para las subescalas de CP, CT y ME y para la escala global, mayor de 0.65 para la subescala de AT y un valor de alfa más bajo para la subescala de I/P (0.45). Chan, Choi, Chiu y Lam (2003) encontraron un valor de alfa igual a 0.89 para la escala global en una muestra de 40 sujetos con DTA y 83 sujetos control. Por su parte, Katsarou et al. (2010) reportaron un alfa de Cronbach de 0.82 para la escala global en una muestra de



pacientes con DTA y EP.

b) Fiabilidad test-retest

Coblentz et al. (1973) analizaron la fiabilidad test-retest de la escala original DRS en una muestra de 30 pacientes con EA en un intervalo de una semana, informando de una correlación de la escala global igual a 0.97. Las correlaciones de las subescalas variaron de 0.61 a 0.97 (la más baja para la subescala de AT), revelando mínimos efectos de la práctica en la población estudiada.

3.3.3. Aspectos de validez de la escala DRS-2

*Validez de constructo*

La escala DRS correlaciona bien con la Escala Wechsler de Memoria (0.70), con el WAIS (0.67), con índices de metabolismo cortical (0.59) medido a través del PET (Chase et al., 1984), así como obtiene correlaciones altas con el MMSE (< 0.70) en numerosos estudios (Chan & Siu, 2004; Fernandez & Scheffel, 2003; Freidl et al., 2002; Katsarou et al., 2010), datos que apoyan el uso de la escala como una medida del estado cognitivo global.

Varios estudios han analizado la validez de las subescalas de la DRS, encontrando buenas correlaciones entre las subescalas de AT, I/P, CP y ME con sus criterios de validez, mientras que la subescala de CT ha dado resultados más problemáticos, obteniendo una correlación alta tanto con su criterio de validez como con otros índices (Marson, Dymek, Duke, & Harrell, 1997) o sin obtener una correlación significativa con su respectivo criterio de validez (Brown et al., 1999). Estos datos sugieren que la escala DRS no evalúa adecuadamente aspectos del funcionamiento visuconstructivo/visuoespacial.

### *Estudios clínicos*

Se ha demostrado que la escala DRS puede diferenciar entre sujetos con DTA y sujetos cognitivamente sanos (Chan et al., 2003; Monsch et al., 1995), es sensible a las fases iniciales de la demencia (Monsch et al., 1995; Salmon et al., 2002; Vitalino et al., 1984), permite graduar la severidad del deterioro cognitivo (Chan, Choi, Chiu, & Lam, 2003; Shay et al., 1991) y medir el declive cognitivo a lo largo del tiempo (Miller & Pliskin, 2006). La escala distingue adecuadamente entre distintos tipos de demencia, especialmente la DTA frente a la demencia asociada con la enfermedad de Huntington (Salmon, Kwo-on-Yuen, Heindel, Butters, & Thal, 1989), la demencia asociada con la EP (Cahn-Weiner, Grace, Ott, Fernandez, & Friedman, 2002; Paolo, Troster, Glatt, Hubble, & Koller, 1994), la demencia vascular (Lukatela et al., 2000) y la demencia fronto-temporal (Rascovsky, Salmon, Hansen, & Galasko, 2008).

#### 3.3.4. Datos normativos de la DRS-2

La influencia de la edad y el nivel educativo sobre el rendimiento en la escala DRS ha sido demostrada en múltiples estudios (Bank et al., 2000; Chan, Choi, Chiu, & lam, 2003; Lavoie et al., 2013; Rilling et al., 2005; Smith et al., 1994), por lo tanto los datos normativos aportados por los distintos autores están estratificados por dichas variables. En este sentido, los datos normativos originales de la DRS (Coblentz et al., 1973) fueron modificados en el año 1998 por Lucas et al. con datos obtenidos por la clínica Mayo en una muestra de 623 personas mayores de 55 años. A pesar de la gran contribución del estudio realizado por Lucas et al., la muestra estaba compuesta mayoritariamente por adultos mayores caucásicos con un nivel educativo y socio-económico más alto que la media del país. Más tarde otros autores (Bank et al., 2000; Rilling et al., 2005) han intentado solventar este problema añadiendo un mayor número

## Deteccción temprana de las demencias

de sujetos afroamericanos en sus muestras de estudio. Recientemente, Lavoie et al. (2013) aportaron datos normativos de la DRS-2 estratificados por edad y educación para la población franco-quebequiana en una muestra de 432 individuos mayores de 50 años.

En España se han aportado datos normativos de la DRS-2 en un estudio realizado por Liz (2010) con una muestra de 392 personas mayores de 60 años ( $M=73$  años,  $SD=6.1$ ) con un nivel educativo medio de 8.4 años ( $SD=2.4$ ). Recientemente, Riba-Llena et al. (2016) realizaron otro estudio de normalización de la escala en 798 personas mayores de 50 años ( $M= 62.8$ ,  $SD=5.4$ ) con nivel educativo medio de 8.6 años ( $SD=3.4$ ), aportando datos estratificados por edad y educación.

### 3.3.5. La escala DRS-2 en la Enfermedad de Alzheimer

Múltiples estudios han demostrado la capacidad de la DRS para diferenciar entre sujetos con DTA y sujetos cognitivamente sanos. Monsch et al. (1995) reportan una sensibilidad de 98% y Sp de 97% de la escala global en una muestra de 254 pacientes con DTA. Chan, Choi, Chiu y Lam (2003) presentaron unos valores satisfactorios de Se (80%) y Sp (91%) para detectar demencia en una muestra que incluía 40 pacientes con DTA. La DRS también es un buen instrumento para determinar la intensidad del declive cognitivo con el tiempo. Miller y Pliskin (2006) siguieron a 63 pacientes con EA probable en tres momentos distintos con intervalos de 3 a 38 meses y encontraron un mayor declive en las subescalas de ME e I/P a lo largo de los tres seguimientos. En otro estudio que incluía a 34 sujetos con DTA, Rascovsky, Salmon, Hansen y Galasko (2008) reportaron un deterioro anual mayor en el rendimiento de las subescalas de I/P y CP en los pacientes con esta condición. Salmon et al. (2002) demostraron que la escala es también sensible a las fases iniciales de la demencia, informando que las pruebas de recuerdo diferido, fluidez verbal y estado cognitivo global medido con la DRS,

obtuvieron una Se mayor o igual a 96% y una Sp mayor o igual a 93% para diferenciar entre sujetos con DTA en estadio muy leve y sujetos sanos control. Como se ha mencionado previamente (pág. 101), la DRS es también un instrumento válido para discriminar la DTA de otros tipos de demencia como son la demencia fronto-temporal, la demencia vascular y la demencia asociada a la EP, entre otras. Una limitación a destacar de algunos de los estudios citados es la falta de información sobre el estadio de demencia y la gravedad del deterioro cognitivo de los participantes incluidos.

### 3.3.6. La escala DRS-2 en el deterioro cognitivo leve

En la actualidad, los estudios sobre la precisión diagnóstica de la escala en individuos con DCL son escasos y muchos de ellos se han llevado a cabo en pacientes con EP, aportando unos valores de Se que van de 72% a 78% y valores de Sp que varían de 65% a 88% (Bezdicek et al., 2015; Matteau, Dupré, Langlois, Provencher, & Simard, 2012; Pirogovsky et al., 2014; Villeneuve et al., 2011). Springate, Tremont, Papandonatos y Ott (2014) encontraron unos valores de Se de 71% y Sp de 86% de la DRS-2 para la discriminación entre sujetos con DCL y sujetos control, mientras que los valores de Se y Sp de la escala para distinguir entre DCL y DTA fueron de 82% y 78%, respectivamente. Por su parte, Matteau et al. (2011) reportaron unos valores de Se de 80% y Sp de 68% para la detección de DCL. Una limitación importante de algunos de los estudios desarrollados en esta dirección es que no especifican el tipo de DCL que presentan los sujetos incluidos en la muestra. Por otra parte, en España, hasta la fecha, no existen datos publicados de la DRS-2 en individuos con DCL.

*PARTE II. ESTUDIO EMPÍRICO*



## CAPÍTULO 4. ESTUDIO EMPÍRICO





#### 4.1. Planteamiento del problema

La enfermedad de Alzheimer es la causa más común de la demencia (Chapman, Williams, Strine, Anda & Moore, 2006). El diagnóstico precoz de la EA es importante para establecer las intervenciones, médicas y sociales, que ayuden a retrasar el avance de la enfermedad, de modo que en los últimos años se han realizado grandes esfuerzos para identificar diferentes marcadores (e.g., clínicos, neuropatológicos, bioquímicos y genéticos) que permitiesen establecer el diagnóstico en las fases iniciales o incluso preclínicas de la misma. Diferentes estudios han mostrado que los niveles de  $\beta$ -amiloide ( $A\beta_{42}$ ) en LCR están disminuidos en la EA de forma significativa con relación a los niveles de los sujetos sanos (Blennow, 2004). Sin embargo, su escasa especificidad limita su utilidad en el diagnóstico diferencial respecto a otros subtipos de demencia (Borroni, Di Luca & Padovani, 2006). Por otro lado, se ha encontrado un incremento de la concentración de la proteína tau en el LCR de sujetos con DTA frente a los controles (Jensen, Asun & Lannfelt, 1995). Este incremento se asocia a una sensibilidad cercana al 90%, pero es poco específico respecto a otras enfermedades neurodegenerativas como la demencia por cuerpos de Lewy y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (Hampel et al., 2010). Las técnicas de neuroimagen están adquiriendo un grado de precisión cada vez mayor y su uso en el diagnóstico de la EA es recomendado por las guías de práctica clínica (Pitner & Bachman, 2004). Además de la TC cerebral y la RM convencional, en las últimas décadas han surgido nuevas técnicas de neuroimagen que ofrecen mayor precisión en el diagnóstico, como son las técnicas de neuroimagen funcional: la Resonancia Magnética Nuclear funcional (RMNf), la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) y la Tomografía Computarizada por Emisión de Fotones Simples (SPECT). Sin embargo, el uso de dichas técnicas como biomarcadores para la EA conllevan una serie de inconvenientes derivados de su coste elevado y de la tecnología

sofisticada que las soporta, lo cual dificulta su uso generalizado (McKhann et al., 2011). Por último, se han estudiado varios genes como factores de riesgo para desarrollar EA, siendo el más estudiado de ellos el alelo  $\epsilon 4$  de la apolipoproteína E (APOE). Se ha demostrado de forma consistente que la presencia de dicho gen aumenta el riesgo de desarrollar EA y la probabilidad de conversión de DCL a EA (Growdon, 1999).

La combinación de los dos biomarcadores en LCR previamente descritos: la disminución de la  $A\beta 42$  y el aumento de la tau y de la p-tau en el LCR, se ha denominado como la firma biológica de la EA, ya que discrimina entre sujetos sanos y sujetos con DTA con una sensibilidad y especificidad superiores al 80% (Mattsson et al., 2012). Sin embargo, esta precisión, aunque no deja de ser buena, no es mejor que la precisión del diagnóstico clínico y en la actualidad no existe un marcador biológico que por sí sólo prediga o determine la presencia de DTA pre-mortem de manera concluyente (Borroni, Di Luca & Padovani, 2006; Fagan, 2014).

El modelo dinámico de biomarcadores propuesto por Jack et al. (2010) plantea la hipótesis de que los marcadores de la patología amiloide son los primeros en volverse anormales en la fase preclínica de la EA, seguidos por los marcadores de neurodegeneración (proteína tau, atrofia en el lóbulo temporal medial, volumen del hipocampo, atrofia cerebral y PET con fluorodesoxiglucosa) siendo los marcadores cognitivos los últimos en ser afectados. Sin embargo, varios estudios han demostrado que los biomarcadores de la neurodegeneración pueden ocurrir antes que la amiloidosis y que muchas personas que desarrollan la EA pueden presentar patrones de biomarcadores que no sean conformes con el modelo dinámico (Edmonds, Delano-Wood, Galasko, Slamon & Bondi, 2015; Knopman et al., 2013; Wirth et al., 2013). En este sentido, los cambios en la memoria episódica son uno de los primeros marcadores en volverse anormales en la etapa preclínica de la EA en comparación con los tests de

cribado cognitivo y los biomarcadores (Jedynak et al., 2012), en ocasiones hasta cuatro años antes del diagnóstico clínico de DCL y 10.5 años antes del diagnóstico clínico de DTA (Mistridis, Krumm, Monsch, Berres & Taylor, 2015). Así, han demostrado ser predictores más robustos de la conversión de DCL a DTA que la mayoría de los biomarcadores (Gomar, Bobes-Bascaran, Conejero-Goldberg, Davies & Goldberg, 2011), especialmente cuando el período de conversión de DCL a demencia es mayor a 18 meses (Egli et al., 2014). Por lo tanto, los marcadores cognitivos desempeñan un rol importante en la predicción de la DTA y la utilización de pruebas neuropsicológicas sensibles, en combinación con los biomarcadores, es esencial para mejorar la predicción de la demencia (Blennow, Mattsson, Schöll, Hansson, & Zetterberg, 2015; Petersen et al., 2014).

El DCL generalmente se considera una etapa de transición entre el envejecimiento normal y la demencia (Petersen et al., 1999) y el principal objetivo de la investigación en DCL ha sido la diferenciación entre los sujetos con la condición que progresan a demencia y aquellos que se mantienen estables. Se ha demostrado que la tasa de progresión anual de DCL a DTA es mayor en los estudios clínicos, oscilando entre 7.5% y el 16.5%, en comparación con los estudios poblacionales en los que la tasa anual de progresión oscila entre el 5.4% y el 11.5% (Mitchell & Shiri-Feshki, 2009; Ward, Tardiff, Dye, & Arrighi, 2013). Se ha observado también que la tasa de reversión a la cognición normal en estudios clínicos suele oscilar en torno al 10%, mientras que en estudios poblacionales ésta sube hasta el 25-40% (Petersen, 2004). Este hecho se debe a que la naturaleza de los entornos clínicos predispone a la selección de un determinado tipo de poblaciones y al reclutamiento de sujetos que presentan síntomas de etiología degenerativa. Los casos más enredados como son los que incluyen historia de traumatismos o abuso de drogas, entre otros, suelen ser excluidos, por lo que las

muestras clínicas son consideradas más depuradas que las muestras poblacionales. Además, los sujetos reclutados en entornos clínicos reciben evaluaciones más exhaustivas que incluyen examen neuropsicológico detallado y pruebas de neuroimagen, por lo que el diagnóstico y la clasificación de el DCL en estos estudios suelen ser más precisos. Se conoce que los pacientes con DCL presentan un alto riesgo de desarrollar demencia (Cooper, Li, Lyketsos & Livingstone, 2013) y ha sido estimado que aproximadamente un 80% de los sujetos con DCL progresarán a demencia en un período de 6 años (Petersen, 2004). En este sentido, los estudios longitudinales han demostrado que el DCL de tipo amnésico unidominio (DCL-a) y multi-dominio son los dos tipos de DCL con mayor progresión a demencia considerando distintos intervalos de seguimiento (Forlenza et al., 2009; Serrano, Dillon, Leis, Taragano & Allegri, 2013).

La distinción entre el DCL y la DTA es de gran relevancia para establecer el tratamiento más adecuado, teniendo en cuenta el hecho de que la eficacia de los agentes farmacológicos es mayor cuando éstos son administrados al inicio de la enfermedad (Simard & Sampson, 2008). En este contexto, la neuropsicología es una herramienta útil en la detección precoz de la demencia y el diagnóstico diferencial con sujetos que padecen DCL (Contador & Ramos, 2009; Serna et al., 2015). Sin embargo, las evaluaciones neuropsicológicas exhaustivas tienen un elevado coste de tiempo que dificultan su aplicación fuera del contexto clínico especializado (Contador, Fernández-Calvo, Ramos, Tapias-Merino & Bermejo-Pareja, 2010; Feldman et al., 2008). En este sentido, el MMSE (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975) es el test de rastreo más ampliamente utilizado tanto en el ámbito clínico como en el ámbito de investigación (Llamas, Llorente-Ayuso, Contador, & Bermejo-Pareja, 2015). Sin embargo, presenta una serie de limitaciones, especialmente, la dificultad para detectar pacientes en estadios muy incipientes de la demencia, el bajo nivel de dificultad de los ítems, asociado al

efecto techo, así como el rango limitado de dominios cognitivos evaluados (i.e., no evalúa funciones ejecutivas). Además, se ha demostrado que las variables sociodemográficas como edad, sexo y nivel educativo ejercen una gran influencia en las puntuaciones del test (Contador et al., 2016b).

La Escala de Demencia Mattis-2 (Jurica, Leitten & Mattis, 2001) se ha convertido en una prueba de evaluación ampliamente utilizada en el ámbito de la neuropsicología que permite evaluar el grado de deterioro cognitivo y establecer un perfil neuropsicológico en función del tipo de demencia (Chan, Choi & Salmon, 2001; Chan, Choi, Chiu & Lam, 2003; Miller & Pliskin, 2006; Lavoie et al., 2013). El amplio rango de dificultad de los ítems aumenta la capacidad discriminativa de la escala y reduce la probabilidad de que se produzcan efectos suelo y techo comúnmente encontrados en otras pruebas tradicionales (Marson, Dymek, Duke & Harrell, 1997; Fernandez & Scheffel, 2003). Varios estudios han demostrado la adecuada capacidad de la DRS-2 para detectar DTA (Green, Woodard & Green, 1995; Monsch et al., 1995; Shay et al., 1991) y para diferenciar ésta de otros tipos de demencia (Aarsland et al., 2003; Katsarou et al., 2010). Sin embargo, la evidencia científica sobre la precisión diagnóstica de la escala en individuos con DCL es escasa y muchos de los estudios desarrollados en esta dirección se han llevado a cabo en pacientes con EP (Bezdicek et al., 2015; Matteau, Dupré, Langlois, Provencher, & Simard, 2012; Pirogovsky et al., 2014; Villeneuve et al., 2011).

Como sucede con la mayoría de los tests neuropsicológicos, la DRS-2 no está exenta de los efectos de las variables sociodemográficas, siendo éstos ampliamente estudiados en la literatura existente (Lavoie et al., 2013). Se ha comprobado que los sujetos más jóvenes y con un nivel educativo más alto obtienen mejor rendimiento en la escala (Bank, Yochim, MacNeill & Lichtenberg, 2000; Rilling et al., 2005; Strutt et al.,

2012). No obstante, el efecto del sexo ha sido menos evidente. Por un lado, algunos estudios no encuentran ningún efecto significativo del sexo sobre el rendimiento en la escala (Chan, Choi & Salmon, 2001; Lavoie et al., 2013; Lucas et al., 1998), mientras que otros demuestran la influencia de esta variable en al menos una subescala de la prueba (Bank, Yochim, MacNeill & Lichtenberg, 2000; Lyness, Hernandez, Chui & Teng, 2006; Pedraza et al., 2010; Rilling et al., 2005). Finalmente, se ha demostrado que el nivel de lectura es mejor predictor del funcionamiento cognitivo que los años de educación, especialmente en la población española que presenta un bajo grado de escolaridad formal y una gran variabilidad en el nivel de lectura entre individuos con el mismo nivel educativo (Contador, Bermejo-Pareja, del Ser, & Benito-León, 2015).

Estos datos evidencian la importancia de considerar estas variables a la hora de interpretar las puntuaciones de la escala. Más allá, las diferencias en el contexto histórico, socioeconómico y cultural pueden influir en la correcta interpretación de los resultados de las pruebas neuropsicológicas (Nell, 2000). Por lo tanto, la traducción precisa y la validación adecuada de los instrumentos neuropsicológicos son esenciales para la correcta aplicación e interpretación de estos últimos. En España se han aportado datos normativos de la prueba en sujetos mayores de 60 años en un estudio realizado por Liz (2010) en una muestra de 392 participantes, así como en sujetos con edades comprendidas entre 55 y 71 años en un estudio reciente llevado a cabo por Riba-Llena et al. (2016) en una muestra de 798 individuos. Hernández et al. (2011) examinaron la utilidad clínica de la DRS en sujetos con DTA leve y moderada informando valores altos de sensibilidad y especificidad de la escala para la detección de dicha condición. No obstante, la validez clínica de la DRS-2 para la detección de la demencia en personas mayores de la población española es casi desconocida y en la actualidad no existen estudios en sujetos con DCL. El objetivo que se plantea en el presente trabajo es

investigar las propiedades psicométricas de la escala DRS-2 y las subescalas que la componen en pacientes con DTA en estadio leve y pacientes con DCL de tipo amnésico.

#### **4.1. Objetivos**

##### 4.2.1. Objetivo general:

Analizar la utilidad clínica de la Escala de Demencia de Mattis (DRS-2) para detectar demencia tipo Alzheimer y deterioro cognitivo leve de tipo amnésico en personas mayores de 60 años de la población española.

##### 4.2.2. Objetivos específicos:

1) Estudiar la fiabilidad y validez de la escala DRS-2 en la muestra de participantes seleccionada.

2) Examinar la influencia de la de la edad, el sexo, el nivel educativo y nivel de lectura en la ejecución de la escala global y sus diferentes subescalas.

3) Analizar la precisión diagnóstica de la DRS-2 y sus diferentes subescalas para la DTA y DCL frente al grupo control, así como su capacidad para discriminar entre pacientes con DTA leve frente a DCL.

4) Comparar la capacidad diagnóstica de las puntuaciones de la escala (global y subescalas), ajustadas por las variables sociodemográficas versus no ajustadas, en los diferentes grupos del estudio.

5) Investigar la capacidad de la DRS-2 y sus subescalas para predecir la conversión a demencia en pacientes con DCL en un período de 12 meses.

## 4.2. Hipótesis

- I. Uno de los aspectos más importantes relacionados con la fiabilidad de una escala es su consistencia interna comúnmente medida con el coeficiente alpha de Cronbach. El valor que adopta el coeficiente alpha depende de factores como la muestra de estudio y el número de ítems que componen la escala y se debería situar preferiblemente por encima de 0.7 (Pallant, 2013). La validez de criterio se analiza a través de la correlación entre el test y los respectivos criterios externos de validez. Para la interpretación de los valores de correlación obtenidos se ha tomado como referencia la propuesta de Cohen (1988) quien sugiere las siguientes directrices: 1) correlación pequeña ( $r = 0.10 - 0.29$ ); 2) correlación moderada:  $r = 0.30 - 0.49$ ); 3) correlación grande ( $r = 0.50 - 1.0$ ). Por lo tanto, se espera que:
  - a. Los valores de consistencia interna de la escala DRS-2 (global y subescalas), evaluados mediante el coeficiente alpha de Cronbach, superarán un valor de 0.7
  - b. Las puntuaciones de la escala DRS-2 (puntuación global) mostrarán correlaciones significativas con el MMSE-37
  - c. Las subescalas de la DRS-2 (Atención, Iniciación/Perseveración, Construcción, Conceptualización, Memoria) obtendrán correlaciones significativas con los tests estandarizados que evalúan los respectivos dominios cognitivos (criterios externos de validez).



- II. Se conoce que las variables sociodemográficas como la edad y la educación influyen en los resultados de las pruebas neuropsicológicas, de tal manera que una edad más avanzada y un nivel educativo bajo se asocian con un peor rendimiento cognitivo (Ganguli et al., 2010). Estudios previos han demostrado la influencia de estas variables sobre las puntuaciones de la escala DRS-2 (Chan, Choi & Salmon, 2001; Llebaria et al., 2008; Monsch et al., 1995). También se ha demostrado que el nivel de lectura medido con el TAP influye de forma significativa en el funcionamiento cognitivo y es mejor predictor del rendimiento neuropsicológico que los años de educación (Contador, Bermejo-Pareja, Del Ser, & Benito-León, 2015; Manly, Jacobs, Touradji, Small, & Stern, 2002). Por otra parte, se han encontrado diferencias significativas entre hombres y mujeres en diferentes subescalas de la DRS-2 (Lyness, Hernandez, Chui y Teng, 2006; Miller & Pliskin, 2006). Por lo tanto:
- a. Se espera encontrar una correlación negativa entre la edad de los participantes y el rendimiento en la escala DRS-2 (puntuación global y subescalas).
  - b. Se espera encontrar una correlación positiva entre los años de escolarización y las puntuaciones en la prueba DRS-2 (puntuación global y subescalas).
  - c. Se espera encontrar una correlación positiva entre el TAP y el rendimiento en la escala DRS-2 (puntuación global y subescalas).
  - d. Se esperan encontrar diferencias entre hombres y mujeres en el rendimiento de la subescala de Iniciación/Perseveración de la DRS-2, con las mujeres puntuando más alto que los hombres.

- III. Se ha comprobado que el ajuste de los instrumentos diagnósticos y de evaluación cognitiva por las variables sociodemográficas incrementa su poder discriminativo (van Gorp et al., 1999; Vanderploeg et al., 1997). Previos estudios han demostrado que la capacidad discriminativa de la escala DRS mejora después de ajustar las puntuaciones por las variables sociodemográficas que influyen de forma significativa en el rendimiento de la prueba (Chan, Choi, Chiu, & Lam, 2003; Monsch et al., 1995). Por lo tanto:
- a. Se espera encontrar una diferencia estadísticamente significativa entre las áreas bajo la curva (ABC) de la puntuación ajustada versus no ajustada de la escala global DRS-2.
  - b. Se espera obtener un punto de corte óptimo (PCO) ajustado con valores más altos de sensibilidad y especificidad que el PCO de la escala sin ajustar para discriminar entre los tres grupos.
- IV. La distinción entre el DCL y la demencia incipiente es un reto en la actualidad (Morris, 2012). Uno de los métodos más utilizados para evaluar la precisión diagnóstica de un test es el análisis de curva ROC. El área bajo la curva (ABC) proporciona información sobre el poder discriminativo del instrumento. Un ABC cercano a 1.00 sugiere una capacidad discriminativa excelente (Murphy et al., 1987). Se espera que:
- a. La escala global DRS-2 y sus subescalas tendrán una precisión de al menos 0.80 en el área bajo la curva para la detección de DTA vs. no demencia

## Estudio empírico

- b. La escala global DRS-2 y sus subescalas tendrán una precisión de al menos 0.80 en el área bajo la curva para la detección de el DCL vs. no demencia
  - c. La escala global DRS-2 y sus subescalas tendrán una precisión de al menos 0.80 para la detección de DTA vs. DCL.
- V. Los pacientes con DCL de tipo amnésico uni- o multi-dominio son los que presentan tasas más altas de conversión a demencia frente a los no amnésicos, sobre todo a DTA (Tabert et al., 2006; Serrano, Dillon, Leis, Taragano, & Allegri, 2013). Numerosos estudios han demostrado que los déficits mnésicos objetivados con un rendimiento pobre en las pruebas de memoria son el mejor predictor de la progresión de DCL a demencia (ver Belleville, Fouquet, Duchesne, Collins, & Hudon, 2014).
- a. La subescala de Memoria de la DRS-2 predecirá la progresión de DCL a DTA en un año con un porcentaje de clasificación correcta de al menos 80% en el modelo de regresión logística binaria.



*CAPÍTULO 5. MÉTODO*



### 5.1. Participantes

Los pacientes seleccionados proceden de derivaciones sucesivas de atención especializada al servicio de Neurología del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid. La muestra del estudio está formada por 125 sujetos (edad:  $75.12 \pm 6.83$ , años de educación:  $7.08 \pm 3.57$ ) divididos en tres grupos: 1) grupo de DTA en fase leve (N=45, 26 mujeres; edad:  $77.62 \pm 6.94$ , años de educación:  $6.73 \pm 3.03$ ), 2) grupo de DCL de tipo amnésico uni- y multi-dominio (N=37, 18 mujeres; edad:  $74.43 \pm 6.03$ , años de educación:  $7.05 \pm 4.45$ ) y 3) grupo de sujetos sanos control (N=43, edad:  $73.11 \pm 6.70$ , años de educación:  $7.46 \pm 3.30$ ). Tras recibir información detallada sobre el procedimiento y los objetivos del estudio, todos los participantes se ofrecieron voluntariamente a participar en el mismo y dieron su consentimiento informado de acuerdo a los requisitos establecidos para la investigación con humanos en la Declaración de Helsinki (World Medical Association, 2013). El presente estudio y su protocolo han sido aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid (Nº CEIC: 15/238).

El diagnóstico de demencia y EA ha sido realizado siguiendo los criterios del DMS-IV y del National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (McKhann et al., 2011), respectivamente. Los pacientes con DTA no presentaban sintomatología neuropsiquiátrica aguda ni cambios en la medicación durante los últimos 3 meses antes de la evaluación. Todos los pacientes con DTA se hallaban en una fase leve de la demencia según la Escala de Deterioro Global (GDS = estadio 3 ó 4; Reisberg, Ferris, Leon, & Crook, 1982). Mientras, el diagnóstico de DCL se realizó siguiendo los criterios de Winblad et al. (2004). Todos los sujetos con DCL presentaron un deterioro

## Método

cognitivo leve de tipo amnésico simple (afectación de la memoria) o de tipo amnésico multi-dominio (afectación de la memoria y al menos un dominio cognitivo más) establecida por una evaluación neuropsicológica estandarizada. Los pacientes con DCL carecían de alteraciones funcionales de la vida diaria o éstas eran mínimas (puntuación en el Cuestionario de Actividad Funcional de Pfeffer [FAQ] < 6). En la presente muestra, un total de 14 pacientes con DCL (37.8%) recibían tratamiento con inhibidores de la colinesterasa (TIC). El TIC en personas con DCL es una práctica cada vez más extendida, planteado como una estrategia para retrasar la progresión de DCL a DTA, a través del uso de potenciadores cognitivos que generalmente se prescriben para tratar la demencia (Tricco et al., 2013). En el presente estudio, el tiempo medio del TIC en los sujetos con DCL, fue de 28 semanas. Tan sólo cinco (35%) de los 14 pacientes con DCL que recibían TIC progresaron a DTA en un año de seguimiento. Aquellos sujetos que presentaban historia de alcoholismo, abuso de drogas, traumatismo craneal grave, accidente cerebro-vascular (ACV), epilepsia, trastornos mentales graves (e.g., esquizofrenia, depresión mayor) o algún tipo de deterioro, físico o intelectual, que podría interferir en la realización de las pruebas, fueron excluidos de la muestra final del estudio.

Finalmente, se seleccionó un grupo de sujetos mayores de 60 años cognitivamente sanos (GDS-1) (generalmente familiares de los pacientes y voluntarios), que no presentaban enfermedades neurológicas, psiquiátricas o de otra índole que podrían interferir en el rendimiento de las pruebas. Todas las personas de este grupo eran independientes en las actividades de la vida diaria y no presentaban quejas subjetivas de memoria.



## 5.2. Instrumentos

- *Escala de Demencia de Mattis-2 (DRS-2)*

La escala DRS-2 (Jurica, Leitten & Mattis, 2001) es un instrumento comúnmente utilizado para evaluar el estado cognitivo global en adultos mayores. Se utiliza tanto en el ámbito clínico, como en el ámbito de la investigación para la detección, el diagnóstico diferencial y la graduación de la demencia (Pedraza et al., 2010). La escala contiene un total de 36 ítems con un rango de puntuación que va de 0 a 144 puntos, siendo las puntuaciones más elevadas las que indican ausencia de alteración cognitiva. La DRS-2 está dividida en cinco subescalas que evalúan cinco funciones cognitivas: Atención, Iniciación/Perseveración, Construcción, Conceptualización y Memoria. La puntuación global se obtiene de la suma de las puntuaciones en cada una de las cinco subescalas. Los ítems de la prueba están ordenados jerárquicamente en orden decreciente de dificultad, permitiendo otorgar la puntuación máxima en una sección si el participante responde correctamente los primeros ítems de la misma y reduciendo de este modo el tiempo de aplicación de la prueba de forma significativa. El tiempo de aplicación estimado es de 10-15 minutos en sujetos cognitivamente sanos y de 35-40 minutos en sujetos con deterioro cognitivo.

- *Mini-Mental State Examination-37 (MMSE-37)*

El Mini Examen del Estado Mental (MMSE) es el test cognitivo breve más conocido mundialmente para el cribado y la detección de la demencia (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975). En España se utilizan varias versiones del MMSE que difieren en rango de puntuación y en dificultad de los ítems, siendo la versión de 37 ítems (MMSE-37) la recomendada para personas con bajo nivel educativo (Contador et al., 2016b). En comparación con la versión original de 30 ítems de Folstein, Folstein y

## Método

McHugh (1975), el MMSE-37 añade la figura de un hombre levantando las manos (el paciente debe imitarlo) y el dibujo de dos círculos entrelazados (más fácil que el dibujo de dos pentágonos cruzados); en la tarea de atención, en lugar de deletrear la palabra "MUNDO" al revés, los participantes deben repetir los siguientes dígitos en orden inverso: 1-3-5-7-9. Por último, el ítem original de repetición "Ni siés ni noés ni peros" (en inglés "No ifs, ands or buts") se ha sustituido por la frase "En un trigal había tres tigres" que tiene sentido en español y es difícil de pronunciar. El test se utilizó por primera vez en un estudio multicéntrico llevado a cabo por la Organización Mundial de la Salud (Amaducci et al., 1991) y fue validado para el cribado de demencia en un estudio transcultural realizado en varios países: España, Chile y Malta (Baldereschi et al., 1994). A diferencia de otras versiones del test original adaptadas a la población española, el MMSE-37 presenta un análisis completo y satisfactorio de fiabilidad (Tapias-Merino et al., 2010; Tapias-Merino, 2011): consistencia interna (alpha de Cronbach = 0,87), fiabilidad test-retest (coeficiente de correlación intrDCLase (ICC) = 0,92) y fiabilidad interobservador (ICC = 0,99).

### - Escala Global de Deterioro (GDS)

La Escala Global de Deterioro (Reisberg, Ferris, León, & Crook, 1982) es un índice clínico ampliamente utilizado para graduar la gravedad del deterioro cognitivo. Se trata de una de las escalas más completas, simples y útiles para la estimación de la severidad y el estadio evolutivo de la demencia. Gradúa la intensidad de la EA en 7 estadios clínicos: 1 = ausencia de déficit cognitivo (normal); 2 = deterioro cognitivo muy leve (quejas subjetivas de memoria); 3 = deterioro cognitivo leve sin demencia (DCL); 4 = deterioro cognitivo moderado (DTA leve); 5 = deterioro cognitivo moderadamente grave (DTA moderada); 6 = deterioro cognitivo grave (DTA moderada-grave); 7 = deterioro cognitivo muy grave (DTA grave).

## Método

### - *Test de acentuación de palabras (TAP)*

El Test de Acentuación de Palabras (Del Ser, González-Montalvo, Martínez-Espinosa, Delgado-Villapalos, & Bermejo, 1997) es la adaptación española del National Adult Reading Test (NART; Nelson & O'Connell, 1978), un test breve y ampliamente conocido diseñado para estimar la inteligencia premórbida. La prueba consiste en 30 palabras poco frecuentes en el lenguaje cotidiano, escritas en mayúscula y sin tilde, que el sujeto debe leer en voz alta intentando acentuarlas correctamente. La premisa en la que se basan los autores del test es que la lectura está altamente correlacionada con la inteligencia general. Para que un sujeto lea correctamente las palabras debe haberlas visto con anterioridad, de manera que una mayor riqueza léxica (mejor puntuación en el test) se correspondería con un nivel cultural previo más alto. Se conoce que el rendimiento en el test apenas está influido por la presencia de deterioro cognitivo (McGurn et al., 2004), dado que la inteligencia verbal o cristalizada se mantiene preservada hasta estadios más avanzados de la demencia (Scarmeas & Stern, 2003). Se ha demostrado que el TAP correlaciona altamente con el test de inteligencia general WAIS (Del Ser, González-Montalvo, Martínez-Espinosa, Delgado-Villapalos, & Bermejo, 1997) y que es mejor predictor del funcionamiento cognitivo que los años de educación (Contador, Bermejo-Pareja, Del Ser, & Benito-León, 2015).

### - *Test de Recuerdo Verbal Selectivo (TRVS)*

El Test de Recuerdo Verbal Selectivo (Buschke, 1984; Grober & Buschke, 1987) es uno de los instrumentos más utilizados para la evaluación del aprendizaje y memoria verbal. En España se han presentado los datos normativos de la prueba para adultos mayores en una muestra de 340 sujetos de 50 a 94 años de edad (Peña-Casanova et al., 2009). El TRVS evalúa memoria verbal episódica utilizando el aprendizaje controlado y

## Método

el recuerdo con claves semánticas. Consiste en el aprendizaje y la memorización de una lista de 16 palabras pertenecientes a distintas categorías semánticas. La prueba se divide en dos partes: una primera fase de codificación (o aprendizaje controlado) y otra de memoria. En la fase de codificación, los sujetos deben leer en voz alta las cuatro palabras en cada lámina y a continuación señalar y nombrar las palabras que corresponden a la categoría semántica facilitada por el examinador. Este procedimiento continúa hasta que todos los 16 ítems son leídos e identificados correctamente. En la fase de memoria, el sujeto es sometido a tres ensayos de recuerdo, precedido cada uno de ellos por una tarea de interferencia cuya duración es de 20 segundos (cuenta hacia atrás a partir de 20). En la fase de memoria hay dos partes: una de recuerdo libre y otra de recuerdo facilitado o recuerdo con claves semánticas. En la parte de recuerdo libre el sujeto debe recordar de forma espontánea todos los elementos que pueda sin tener que respetar el orden en el que fueron presentados por el examinador. Esta parte de recuerdo libre tiene una duración de 90 segundos. En la parte de recuerdo facilitado el examinador proporciona, para los ítems no recordados de manera espontánea, las claves semánticas que se dieron en la fase de codificación. Si aún con la clave semántica el sujeto no es capaz de recordar el elemento, el examinador lo dice en voz alta y el sujeto debe repetirlo. La puntuación total se obtiene a partir de la suma de las puntuaciones en recuerdo libre y recuerdo facilitado de los tres ensayos.

El TRVS ha demostrado ser útil en predecir la presencia de demencia (Grober, Lipton, Hall, & Crystal, 2000), en distinguir la DTA de otros tipos de demencia (Pasquier, Grymonprez, Lebert, & Van der Linden, 2001; Pillon et al., 1994) y en predecir la progresión de el DCL a DTA (Sarazin et al., 2007). Es la prueba de memoria recomendada por el Grupo Internacional de Trabajo para la Investigación de Nuevos

## Método

Criterios de Diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer (Dubois et al., 2007) para la detección del deterioro progresivo de la memoria episódica.

### - *Versión abreviada del Test de Denominación de Boston (TDB)*

El Test de Denominación de Boston (Kaplan, Goodglass & Weintraub, 1978) es el test más ampliamente utilizado para evaluar la capacidad de denominación por confrontación visual. La versión original de 60 ítems ha sido empleada para evaluar el lenguaje en pacientes con afasia y demencia (Goodglass, Wingfeld, and Hyde 1998) y se ha demostrado que es un instrumento útil para la discriminación entre personas mayores cognitivamente sanas y personas con demencia (Calero, Arnedo, Navarro, Ruiz-Pedrosa & Carnero, 2002; Lansing, Ivnik, Cullum, and Randolph 1999).

En el presente estudio se ha utilizado una versión abreviada del test creada por Mack, Freed, Williams, and Henderson (1992). Dicha versión está compuesta por un total de 15 ítems: cinco fáciles, cinco moderadamente difíciles y cinco muy difíciles. Se trata de 15 láminas que representan diferentes objetos ordenados por dificultad creciente. Los sujetos deben nombrar cada uno de los objetos en un tiempo máximo de 20 segundos. Si el participante da una respuesta incorrecta se le proporciona una pista semántica y si tampoco acierta, se le ofrece una pista fonética. La puntuación total en el test se calcula sumando el número de respuestas correctas espontáneas y el número adicional de ítems nombrados correctamente después de recibir la pista semántica.

### - *Stroop Color-Word Interference Test (SCWT)*

El test de interferencia de Stroop (Golden, 1978) evalúa capacidades como la flexibilidad cognitiva, la atención selectiva, la inhibición y la velocidad de procesamiento de la información (Rosselli et al., 2002). El test se basa en la premisa de

## Método

que se necesita más tiempo en nombrar los colores de figuras o elementos (no palabras) que en leer los nombres de colores escritos en negro (e.g., ‘verde’) y se tarda aún más tiempo en nombrar el color de la tinta con la que está escrita una palabra (nombre de color) que no coincide con su significado (Dyer, 1973). Esta disminución en la velocidad de identificación de color es lo que se conoce como efecto Stroop.

El test contiene tres láminas con 100 elementos cada una que deben ser administradas en el siguiente orden: 1) lectura de palabras: nombres de colores (rojo, verde y azul) impresos en tinta negra y repetidos de forma aleatoria; 2) denominación de colores: esta lámina está compuesta por una serie de símbolos de tipo “XXX” coloreados de forma aleatoria con los tres colores de la prueba (rojo, verde y azul); 3) lámina de interferencia (palabra-color): está compuesta por una lista de palabras de la lámina 1 impresas en tinta coloreada (rojo, verde o azul) cuyo color no coincide con el significado de la palabra. El test produce tres tipos de resultados: lectura de palabras (P) que es el número de palabras leídas correctamente en la lámina 1; nombramiento de colores (C) que es el número de ítems nombrados correctamente en la lámina 2 y el resultado de interferencia color-palabra (C-P) que corresponde al número total de ítems completados de forma correcta en la lámina 3. La lámina de interferencia activa un proceso automático de respuesta verbal que debe ser suprimido mediante control voluntario para poder completar la tarea con éxito. El tiempo máximo de ejecución para cada lámina es de 45 segundos y el tiempo estimado de aplicación de la prueba es de cinco minutos.

El Test de Stroop se ha utilizado para evaluar la capacidad de inhibición en una gran variedad de patologías (Strauss, Sherman & Spreen, 2006). Varios estudios han mostrado un déficit en el rendimiento del Test de Stroop en pacientes con DTA leve (Binetti et al., 1996; Bondi et al., 2002; Spieler, Balota & Faust, 1996) lo que demuestra

## Método

el hecho de que la alteración en los procesos inhibitorios tiene lugar en las etapas tempranas de la enfermedad (Albert, Moss, Tanzi, & Jones, 2001; Collette, Van der Linden, & Salmon, 1999). En España, existen datos normativos para la prueba obtenidos en una muestra de 344 individuos entre 50 y 90 años de edad, donde se presentan los valores ajustados por edad y educación (Peña-Casanova et al., 2009).

### - *Secuencias de posturas (Test de Barcelona)*

Se ha utilizado el subtest de secuencias de posturas inspirado en Luria (1973) que forma parte del Test de Barcelona revisado (Peña-Casanova, 2005). El subtest incluye dos partes, 1) secuencia de posturas unilaterales con cuatro ítems en cada mano, siendo los dos últimos gráficos: puño-palma-lado, tapping, alternancia gráfica, copia de bucles; 2) una segunda parte de coordinación recíproca que evalúa la capacidad de realizar series motoras en las que se alterna la actividad de una y otra mano y que incluye dos ítems: movimiento alterno mano-puño, movimiento alterno de dos golpes con la mano derecha y un golpe con la mano izquierda. Este subtest evalúa la capacidad para realizar actividades motoras secuenciales cuya alteración se define como apraxia melocinética y se ha relacionado con lesiones de las zonas premotoras de la corteza cerebral (Luria, 1973).

### - *Pruebas de fluidez verbal*

Se trata de unas de las pruebas más utilizadas en la evaluación neuropsicológica por su fácil y rápida administración, además de su sensibilidad a gran variedad de disfunciones cognitivas (Lezak, 2012). Se considera que los tests de FV constituyen un buen indicador del funcionamiento ejecutivo (Baldo, Shimamura, Delis, Kramer & Kaplan, 2001; Henry & Crawford, 2004) al implicar procesos como el uso de estrategias, la precisión de la búsqueda y la actualización de la información, todos ellos

## Método

asociados con el córtex prefrontal (Lezak, 2012). Las tareas de FV consisten en generar el mayor número de palabras posible, utilizando una clave fonológica o semántica, dentro de un tiempo limitado (60 segundos) respetando ciertas restricciones. La evaluación de la FV se divide en dos tipos: fluidez verbal semántica (FVS) y fluidez verbal fonológica (FVF), pruebas que implican distintos procesos y estrategias cognitivas y que se describen a continuación. Es importante resaltar que la evocación de palabras en las pruebas de FVS se basa principalmente en el uso de los vínculos establecidos entre conceptos relacionados, mientras que la producción de palabras que comienzan con una letra determinada es una tarea poco común que apenas tiene lugar en el habla cotidiana. En las tareas de FVF los participantes deben inhibir las palabras activadas por asociación semántica y utilizar nuevas estrategias de evocación, por lo que requieren un mayor esfuerzo cognitivo (Hurks et al., 2006) y guardan una relación más estrecha con la función ejecutiva que las pruebas de FVS (Shao, Janse, Visser & Meyer, 2014).

### *Fluidez verbal semántica (Animales)*

La FVS evalúa el lenguaje (denominación y tamaño de vocabulario), la velocidad de respuesta, las estrategias de búsqueda y la memoria a corto y largo plazo (Ruff, Ligth, Parker, & Levin, 1997). También implica otras funciones cognitivas tales como atención sostenida, inhibición de respuestas, memoria de trabajo, etc., por lo que constituye una tarea de gran valor para el examen de las funciones ejecutivas (Huff, 1990). En el presente estudio como prueba de FVS se ha utilizado la categoría de Animales en la que los participantes tenían que evocar el máximo número de animales en un minuto. Los criterios de puntuación fueron los siguientes: sólo se puntuaron las respuestas correctas; las intrusiones o las palabras repetidas no fueron contabilizadas; las variaciones de denominación intraespecie (e.g., vaca/toro; caballo/yegua), las



## Método

variaciones en una misma especie (e.g., galgo/yorkshire), así como los supraordinados (e.g., pez, tiburón) no se contabilizaron si había más de una respuesta de la misma clase. Se ha demostrado que la FVS es una prueba muy sensible a la presencia de deterioro cognitivo y demencia, especialmente en la EA (Rosen, 1980; Monsch et al., 1992). Carnero-Pardo y Lendínez-González (1999) han realizado un estudio de validación en una población de bajo nivel educativo, en el que se ha demostrado que el test tiene una buena utilidad diagnóstica en la diferenciación entre sujetos con y sin demencia con un punto de corte óptimo de  $< 10$  ( $Se = 0.90$ ,  $Sp = 0.94$ ). La normalización de la prueba de FVS para población española se ha llevado a cabo en el marco del proyecto NEURONORMA en una muestra de 346 sujetos con edades comprendidas entre 50 y 94 años (Peña-Casanova et al., 2009). Recientemente, Contador et al. (2016a) presentaron los datos normativos estratificados por edad, sexo y nivel educativo de dos pruebas de FVS: Animales y Frutas, en una amplia muestra poblacional compuesta por 2744 personas cognitivamente sanas mayores de 65 años, en el marco del estudio epidemiológico NEDICES.

### *Fluidez verbal fonológica (FAS)*

Para el estudio de la FVF se utilizó el test FAS (Controlled Oral Word Association Test [COWAT]; Benton & Hamsher, 1989) que consiste en contabilizar el número de palabras que el sujeto puede evocar durante un minuto, que empiecen por las letras F, A y S, consecutivamente. En esta tarea, se deben tener en cuenta varias restricciones como la exclusión de nombres propios, números y diminutivos-aumentativos. A diferencia de la FVS que depende sobre todo de la memoria y del conocimiento semántico, la FVF requiere el uso de estrategias no habituales. Buscar palabras por letra inicial no es una tarea común e implica la inhibición de las respuestas incorrectas, por lo que conlleva un mayor esfuerzo cognitivo (Hurks et al., 2006). Se ha

## Método

demostrado que la tarea de FVF es de gran utilidad para el diagnóstico diferencial entre varios tipos de demencia (Braaten, Parsons, McCue, Sellers, & Burns, 2006) y constituye un fuerte predictor de conversión a DCL de los sujetos cognitivamente sanos (Blacker et al., 2007). Rami, Serradell, Bosch, Villar & Molinuevo (2007) han realizado un estudio de normalización del test para población española en una muestra de 110 sujetos mayores de 60 años, en el que se presentan los valores descriptivos de la prueba estratificados por nivel educativo.

### *- Prueba de Semejanzas (WAIS-III)*

Se ha utilizado la prueba de Semejanzas que forma parte de la versión española de la tercera edición de la Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos (WAIS-III; Wechsler, 1997). La escala de WAIS es una de las baterías neuropsicológicas más comúnmente utilizadas (Sullivan & Bowden, 1997). Evalúa la inteligencia global a través de varios subtests que miden distintas capacidades cognitivas. La prueba de semejanzas evalúa el pensamiento asociativo, el razonamiento abstracto y lógico y la formación verbal de conceptos. La tarea empleada consiste en expresar las relaciones existentes entre dos palabras que se refieren a objetos comunes o entre dos conceptos (e.g., mesa y silla), siendo los ítems ordenados por dificultad creciente. Para la correcta administración y puntuación de la prueba se han seguido los criterios del Manual de aplicación y corrección: WAIS-III (Wechsler, 1997).

### *- Test de Cubos (WAIS III)*

La prueba de Cubos forma parte de la versión española de la tercera edición de la Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos (WAIS-III; Wechsler, 1997). Evalúa las capacidades de análisis y síntesis, organización perceptual, conceptualización abstracta y coordinación visuomotora. La tarea consiste en construir con 9 cubos, coloreados en

## Método

blanco y rojo, una serie de diseños ordenados por complejidad creciente. El primer modelo se construye por el propio examinador utilizando los cubos y el sujeto debe reproducirlo. Los diseños posteriores se presentan en una serie de láminas, siendo la tarea del sujeto construirlos con los cubos proporcionados, siempre dentro de un tiempo límite. Para la correcta administración y puntuación de la prueba se han seguido los criterios del Manual de aplicación y corrección: WAIS-III.

- *Cuestionario de Actividades Instrumentales de la Vida Diaria (FAQ; Pfeffer's Functional Activities Questionnaire)*

El cuestionario FAQ de Pfeffer (Pfeffer, Kurosaki, Harrah, Chance, & Filos, 1982) permite valorar la capacidad funcional en la alteración cognitiva y la demencia evaluando 11 actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD): manejo de dinero, hacer la compra, preparación de bebida, hacer la comida, información sobre vecindario, comprensión de medios de comunicación, recuerdo de fiestas de cumpleaños y fechas importantes, medicación, viajar solo, saludar a amistades, salir solo a la calle. Tiene un rango de 0 a 33 puntos y los ítems se puntúan de acuerdo a una escala con cuatro opciones que van desde la completa independencia para realizar la tarea (0 puntos) hasta la total incapacidad de llevar a cabo la actividad o la completa dependencia (3 puntos). El tiempo estimado de aplicación es de 10 minutos. Es una escala sensible a los cambios de funcionalidad en la demencia leve, con una buena sensibilidad y especificidad (Castilla-Rilo et al., 2007). Una puntuación igual o superior a seis puntos en el cuestionario FAQ de Pfeffer es indicativa de la presencia de un déficit en las AIVD (Baldereschi et al., 1994; Villanueva-Iza et al., 2003). La escala se puede completar por el propio sujeto, sin embargo es recomendable su cumplimentación por parte de un informador fiable, sobre todo en los casos de sospecha o diagnóstico de deterioro cognitivo, dado que los sujetos con alteración cognitiva suelen minimizar los síntomas y

## Método

sobrevalorar su capacidad funcional (Bermejo-Pareja, 2007; Karagiozis, Gray, Sacco, Shapiro & Kawas, 1998). En el presente estudio la escala fue aplicada por el evaluador y las preguntas del cuestionario fueron contestadas por los familiares de los pacientes o por los propios participantes, en el caso de los sujetos cognitivamente sanos.

### - *Escala de Depresión Geriátrica de Yesavage (versión abreviada)*

La Escala de Depresión Geriátrica (*Geriatric Depression Scale*) de 30 ítems fue desarrollada por Yesavage et al. (1982). En el presente trabajo, se ha utilizado la versión abreviada de 15 ítems de la escala (GDS-15) que fue desarrollada por Sheikh y Yesavage (1986) y ha demostrado tener una mejor eficacia que la versión original sin perder precisión diagnóstica (Alden, Austin, & Sturgeon, 1989). Se trata de un cuestionario cuyo objetivo es detectar la depresión en personas mayores de 65 años de una forma rápida y eficaz. La escala consta de 15 preguntas (10 positivas y 5 negativas) con respuestas dicotómicas (Sí/No) cuyo contenido se basa en aspectos cognitivo-conductuales de la depresión en los ancianos. El tiempo de aplicación estimado es de 5-7 minutos y la aplicación puede ser autoadministrada o heteroaplicada. Martínez de la Iglesia et al. (2002) han realizado la adaptación y validación española de la GDS-15 obteniendo una consistencia interna de 0.99 y un punto de corte de 5 o más puntos con (valores de sensibilidad de 0.81 y especificidad de 0.76) para la detección de la depresión.

### **5.3. Procedimiento**

Todos los pacientes fueron sometidos a una evaluación diagnóstica que incluía historia clínica, examen físico, exploración neurológica, una evaluación neuropsicológica estandarizada, datos de laboratorio y pruebas de neuroimagen (TAC y/o RM). Tras firmar el consentimiento informado, todos los participantes que se

## Método

ofrecieron voluntariamente a participar en el estudio completaron una entrevista para recoger los principales datos sociodemográficos (e.g. edad, estado civil, ocupación, etc.) y clínicos (e.g. antecedentes personales y familiares, enfermedades, tratamientos, etc.). En caso de duda, la información fue obtenida con ayuda de terceros, informadores fiables que mantienen una relación estrecha con los participantes. Posteriormente, los sujetos fueron sometidos a una evaluación neuropsicológica completa y estandarizada con el fin de evaluar las funciones cognitivas (memoria, lenguaje, atención, funciones ejecutivas, capacidad visuo-constructiva), además de nivel intelectual premórbido, su capacidad funcional, así como la presencia de posibles alteraciones del estado de ánimo. Dicha evaluación tenía una duración media de 1.45 horas, ofreciendo a los participantes la posibilidad de hacer un descanso si fuera necesario para evitar el efecto de la fatiga. Tanto la entrevista inicial, como la evaluación neuropsicológica posterior, se han llevado a cabo en la unidad de demencias del servicio de Neurología del Hospital 12 de Octubre de Madrid en un ambiente óptimo para su realización (i.e., ausencia de ruidos y sin interrupciones).

Los participantes con DCL en la línea de base fueron seguidos durante un período máximo de 12 meses desde la fecha de inclusión, calculando el porcentaje de casos que no han mantenido el diagnóstico inicial y han progresado a demencia según el criterio de un neurólogo experto. De esta forma, los sujetos con DCL han sido divididos en dos subgrupos: subgrupo de convertidores (conversión a demencia en un año) y subgrupo de no convertidores (diagnóstico de DCL estable en un año).

### **5.4. Análisis estadísticos**

Para el análisis estadístico de los datos en el presente estudio se ha utilizado la versión 22.0 del programa estadístico SPSS.

## Método

El tamaño muestral se ha calculado utilizando, de forma conjunta, los valores de sensibilidad y especificidad de la escala DRS-2 obtenidos en estudios previos. Para calcular el impacto del resultado de un test sobre la probabilidad de padecer la enfermedad, es importante tener en cuenta el intervalo de confianza del cociente de probabilidad, comúnmente utilizado en la estimación del tamaño muestral en las investigaciones clínicas (Simel, Samsa & Matchar, 1991). Con unos valores mínimos de sensibilidad de 0.90 y especificidad de 0.95, un cociente de probabilidad positivo de 18 (intervalo de confianza de 95%), se ha estimado un número mínimo de 44 pacientes para el grupo de DTA leve. Siguiendo el mismo procedimiento, y tomando unos valores mínimos de sensibilidad de 0.82 y especificidad de 0.78 (Springate, Tremont, Papandonatos & Ott, 2014), con un cociente de probabilidad positivo de 3.7 (intervalo de confianza 95%), se ha calculado un número de 37 pacientes para el grupo de DCL.

El análisis descriptivo de las características clínicas y sociodemográficas de la muestra comprendió la obtención de la media y desviación típica de las variables del estudio. Para comprobar si había diferencias significativas entre los grupos, se utilizó el test chi-cuadrado de Pearson para las variables categóricas y el análisis de varianza (ANOVA) para las variables cuantitativas. Dado que había diferencias significativas en edad y TAP-30 entre los grupos, estas variables se han introducido como covariables utilizando un análisis de la covarianza (ANCOVA) para comprobar las diferencias en el rendimiento neuropsicológico de los grupos. La significación estadística que se ha adoptado es  $p < .05$  y para los análisis post hoc por pares de grupos se ha utilizado la corrección de Bonferroni con un nivel de significación  $p < 0.017$ .

Para analizar la relación entre la edad, educación y nivel de lectura con el rendimiento en la escala DRS-2 se ha calculado el cociente de correlación de Pearson, mientras que las diferencias relacionadas con la variable género se analizaron mediante

## Método

la correlación biserial puntual. De acuerdo a la significación obtenida, se realizó un análisis de regresión jerárquica secuencial para comprobar el porcentaje de varianza explicado por las variables sociodemográficas en la escala DRS-2 y subescalas. Las variables fueron introducidas en el modelo de regresión en el siguiente orden: edad (Bloque 1), TAP-30 (Bloque 2) y sexo (Bloque 3). Para calcular la puntuación ajustada de la escala DRS-2 se ha utilizado la siguiente fórmula: Puntuación total ajustada = puntuación total no ajustada + la influencia de las variables sociodemográficas y el TAP ( $B1 * \text{edad} + B2 * \text{sexo} + B3 * \text{TAP}$ ). Para evaluar la validez del modelo de regresión múltiple se ha analizado el ajuste de los residuos y los supuestos de normalidad, independencia, homocedasticidad y no-colinealidad. Para estudiar el supuesto de normalidad se ha utilizado el test de Kolmogorov-Smirnov. El estadístico de Durbin-Watson (DW) proporciona información sobre el grado de independencia entre los residuos, asumiendo independencia cuando DW adopta valores entre 1.5 y 2.5. El supuesto de igualdad de varianzas (homocedasticidad) implica que la variación de los residuos debe ser uniforme en todo el rango de los valores pronosticados. Esta condición se estudia utilizando las variables de pronósticos tipificados y residuo tipificados mediante un gráfico de dispersión. El supuesto de colinealidad se traduce en la existencia de una relación lineal entre una VI con otra/s (colinealidad perfecta) o de correlaciones altas entre las VI-s de una ecuación (colinealidad parcial). En caso de que exista colinealidad aumenta el tamaño de los residuos tipificados y esto puede dar lugar a coeficientes de regresión inestables. Para analizar el supuesto de colinealidad se han tenido en cuenta los estadísticos de tolerancia y factor de inflación de la varianza (FIV). La tolerancia de una determinada VI se calcula restando el valor de la correlación múltiple de ésta con las demás VI-s del valor uno, de modo que existiría colinealidad si el valor de la tolerancia es cercano a cero. El FIV es el recíproco de la tolerancia, dado

## Método

que cuanto mayor sea el FIV mayor colinealidad habrá y su valor debería estar cercano al uno.

Para examinar la fiabilidad de la escala DRS-2 se ha utilizado el coeficiente alfa de Cronbach. El valor de alfa oscila entre 0 y 1 y cuanto más cerca se encuentre a 1 más alto es el grado de confiabilidad. Para la correcta interpretación del valor de alfa se ha utilizado la propuesta de Hinton, Brownlow, McMurray, & Cozens (2004) según la cual: la fiabilidad es excelente si  $\alpha$  es mayor a 0.90; alta si  $\alpha$  se encuentra entre 0.70 y 0.90; moderada si  $\alpha$  está entre 0.50 y 0.70; y baja si  $\alpha$  es menor a 0.50. También se han analizado por separado los ítems de la escala examinando la presencia de efecto suelo o techo. Se considera la existencia de efecto suelo o techo si más del 15% de los pacientes han obtenido la mínima o la máxima puntuación, respectivamente (Terwee et al., 2007). Mientras, para estimar la validez concurrente de la escala global y las subescalas se ha utilizado el cociente de correlación de Pearson. Así, se ha calculado el coeficiente de correlación de la DRS-2 con el MMSE-37, mientras que para estimar la validez de las subescalas se han utilizado los siguientes test: 1) Subescala de Atención: test de Stroop; 2) Subescala de I/P: pruebas de fluidez verbal (FAS y Animales) y secuencias motoras; 3) Subescala de Memoria: Test de Recuerdo Verbal Selectivo y Test de denominación de Boston; 4) Subescala de Construcción: prueba de Cubos (WAIS-III); 5) Subescala de Conceptualización: prueba de Semejanzas (WAIS-III).

Para verificar el poder predictivo de las pruebas neuropsicológicas aplicadas se utilizó un análisis de las curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) con sus respectivos valores de sensibilidad y especificidad (Lora, Contador, Pérez-Regadera, & Gómez de la Cámara, 2016). La curva ROC es el indicador de la precisión diagnóstica de los tests, siendo el área bajo la curva (ABC) la capacidad de una prueba diagnóstica de distinguir entre la condición de estudio (enfermos) vs. ausencia de condición (no



## Método

enfermos). La curva ROC muestra gráficamente el equilibrio entre la sensibilidad y la especificidad y es útil para la asignación de los puntos de corte más óptimos de una prueba para su uso clínico (Florkowski, 2008). El ABC se ha interpretado de la siguiente manera: valores entre 0,50 y 0,70 indican baja precisión; valores entre 0,70 y 0,90 indican una precisión moderada y un valor mayor de 0,90 es indicativo de una alta precisión (Swets, 1988). El punto de corte óptimo (PCO) se ha calculado en base al valor más alto del índice de Youden (sensibilidad + especificidad - 1). Se ha calculado el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN). El VPP (verdaderos positivos/ verdaderos positivos + falsos positivos) representa la probabilidad de padecer la enfermedad si el resultado de la prueba diagnóstica es positivo, mientras que el VPN (verdaderos negativos/verdaderos negativos + falsos negativos) indica la probabilidad de no padecer la enfermedad si el resultado en la prueba diagnóstica es negativo. También, se han calculado los cocientes de probabilidad para los puntos de corte específicos de la DRS-2. El cociente de probabilidad positivo (CP+) evalúa la probabilidad de que una persona que padece la enfermedad obtenga un resultado positivo en la prueba en comparación con una persona que no la padece y se puede calcular dividiendo la tasa de verdaderos positivos y la tasa de falsos positivos ( $Se/ 1- Sp$ ). Valores mayores del CP+ indican una mejor capacidad de la prueba para diagnosticar la presencia de enfermedad. El cociente de probabilidad negativo (CP-) evalúa la probabilidad de que una persona que padece la enfermedad obtenga un resultado negativo en la prueba en comparación con una persona que no la padece y se calcula según el cociente entre la tasa de falsos negativos y la tasa de verdaderos negativos ( $1- Se/ Sp$ ). Valores menores del CP- indican una mejor capacidad de la prueba para diagnosticar la ausencia de enfermedad. Por último, para verificar si la capacidad discriminativa de la escala global DRS-2 mejora después de ajustar las

## Método

puntuaciones por las variables sociodemográficas, se han comparado las ABC de ambos tipos de puntuaciones (ajustadas vs no ajustadas). Las comparaciones se han realizado con el programa estadístico MedCalc<sup>®</sup> (versión 16.2.1), utilizando el método propuesto por Hanley y McNeil (1983) para la comparación de áreas bajo las curvas ROC derivadas de los mismos casos.

Para evaluar qué subescalas de la DRS-2 predicen mejor la conversión de DCL a DTA en un período de 12 meses se ha utilizado el modelo de regresión logística binaria. Se trata de una técnica estadística que valora la contribución de varios factores o variables de predicción en la ocurrencia de un evento (variable dependiente). La regresión logística binaria se utiliza en los casos en que la variable dependiente es dicotómica, es decir de sólo dos categorías (e.g. 1-Sí, 2-No; 1-Verdadero, 2-Falso). Las variables predictoras fueron introducidas en el modelo en dos bloques: un primer bloque en el que se introdujeron las cinco subescalas de la escala DRS-2 (Atención, Iniciación/Perserveración, Construcción, Memoria, Conceptualización) y un segundo bloque en el que se introdujeron las variables sociodemográficas (edad y sexo) y el TAP como covariables.

*CAPÍTULO 6. RESULTADOS*



## Resultados

### 6.1. Descripción de la muestra

La muestra seleccionada está compuesta por 125 sujetos divididos en tres grupos: 43 sujetos cognitivamente normales (SC), 45 sujetos con demencia tipo Alzheimer en estadio leve y 37 individuos con deterioro cognitivo leve. De éstos últimos, 18 presentan una DCL de tipo amnésico de dominio simple y 19 presentan una DCL de tipo amnésico-multidominio. Las principales características clínicas y sociodemográficas de la muestra están descritas en la Tabla 10. Los tres grupos están equiparados en sexo y años de educación, sin embargo, existen diferencias significativas en relación a la edad ( $F(2, 123) = 5.55, p = .006$ ) y el TAP ( $F(2, 123) = 5.82, p = .004$ ). Los pacientes con DTA leve presentaron un rendimiento cognitivo y funcional significativamente inferior en comparación con los grupos DCL y SC. A su vez, los pacientes con DCL presentaron puntuaciones significativamente más bajas a nivel cognitivo y funcional respecto al grupo SC.

Tabla 10. Características sociodemográficas y clínicas de la muestra.

	SC (N=43)	DCL (N=37)	DTA (N=45)	F/ $\chi^2$	p	Contrastes <i>post hoc</i> *
Edad	73.11 (6.70)	74.43 (6.03)	77.62 (6.94)	5.41	.006	a
Años de educación	7.46 (3.30)	7.05 (4.45)	6.73 (3.03)	0.457	.634	-
Sexo (%)				0.735	.692	-
Mujeres	24 (55.8)	18 (48.7)	26 (57.8)			
Hombres	19 (44.2)	19 (51.3)	19 (42.2)			
TAP	21.23 (5.99)	18.40 (6.75)	16.46 (6.94)	3.749	.026	a
MMSE-37	33.62(2.26)	29.43 (4.40)	25.80 (4.24)	48.25	<.001	a, b, c
FAQ	0.32 (0.56)	3.32 (1.56)	11.37 (5.73)	113.05	<.001	a, b, c
GDS-15	1.48 (1.33)	2.43 (2.00)	2.46 (1.81)	4.37	.015	a, b

*Nota.* Los valores representan media y desviación típica; SC: sujetos controles; DCL: Deterioro cognitivo leve; DTA leve: Demencia tipo Alzheimer leve; FAQ: Cuestionario de Actividad Funcional de Pfeffer; GDS-15: Escala de Depresión Geriátrica abreviada; MMSE-37: Mini Mental State Examination de 37 puntos. TAP: Test de Acentuación de Palabras; \*Corrección de Bonferroni  $p < 0.017$ ; a = SC vs. DTA; b = SC vs. DCL; c = DTA vs. DCL.

### 6.2. Análisis de fiabilidad

Para evaluar la consistencia interna de la escala DRS-2 se ha calculado el coeficiente alfa de Cronbach. El coeficiente alfa obtenido para la escala global DRS-2 (36 ítems) en la presente muestra es igual a 0.736. La subescala de Memoria ha obtenido el coeficiente más alto: 0.809, seguida por la subescala de Conceptualización con alfa igual a 0.774. La consistencia interna de la subescala de Construcción en la presente muestra es moderada ( $\alpha = 0.537$ ), mientras que las subescalas de Atención e Iniciación/Perseveración han obtenido un coeficiente de fiabilidad muy bajo ( $\alpha < 0.20$ ).

En la Tabla 11, se presenta el análisis de los 36 ítems de la DRS-2 para la muestra total. Como se puede observar, la mayoría de los ítems de las cinco subescalas, excepto la subescala de Memoria, presentan un efecto techo. En cuanto al análisis de las subescalas, tan sólo la subescala de Construcción ha presentado efecto techo, con un 68.3% de los pacientes obteniendo la máxima puntuación.

El análisis de los ítems reveló que la totalidad de los mismos que componen la subescala de Construcción presentan un efecto techo, mientras que la subescala de Memoria es la que contiene menos ítems con efecto techo en comparación con los demás subtests. Hay siete ítems que han sido contestados de forma correcta por todos los participantes en el presente estudio (tres ítems de la subescala de AT, tres de la subescala de I/P y uno de la subescala de CN), por lo que la correlación ítem-total en estos casos es igual a cero.

## Resultados

Tabla 11. Análisis de los ítems de la escala DRS-2.

Subescala ( $\alpha$ ) (rango de puntuación)	Pacientes con máxima puntuación (%)	Ítem	Mínimo- máximo	Rango de puntuación	Media (DT)	Correlación ítem-total	$\alpha$ si se elimina el ítem
AT (0.158)  (0-37)	6.1	A	5-8	0-8	6.76 (0.76)	0.110	0.097
		B	1-2	0-2	1.99 (0.08)	0.075	0.185
		C	4-4	0-4	4.00 (0.00)	0.000	0.162
		D	4-4	0-4	4.00 (0.00)	0.000	0.162
		AD	3-6	0-6	5.39 (0.69)	0.151	0.021
		AE	4-5	0-5	4.88 (0.32)	0.117	0.106
		AH	4-4	0-4	4.00 (0.00)	0.000	0.162
		AJ	3-4	0-4	3.99 (0.08)	0.080	0.150
I/P (0.134)  (0-37)	3.7	E	4-20	0-20	14.02 (4.24)	0.256	0.442
		F	5-8	0-8	7.91 (0.42)	0.325	0.076
		G	0-1	0-1	0.97 (0.15)	0.107	0.128
		H	1-1	0-1	1.00 (0.00)	0.000	0.135
		I	0-1	0-1	0.88 (0.31)	0.110	0.121
		J	0-1	0-1	0.91 (0.28)	0.141	0.118
		K	0-1	0-1	0.96 (0.19)	0.111	0.126
		L	0-1	0-1	0.77 (0.41)	0.164	0.107
		M	1-1	0-1	1.00 (0.00)	0.000	0.135

Resultados

		N	1-1	0-1	1.00 (0.00)	0.000	0.135
		O	0-1	0-1	0.99 (0.08)	0.126	0.130
CT (0.537)	68.3	P	0-1	0-1	0.80 (0.39)	0.238	0.585
(0-6)		Q	0-1	0-1	0.88 (0.32)	0.563	0.296
		R	0-1	0-1	0.97 (0.15)	0.352	0.481
		S	0-1	0-1	0.94 (0.23)	0.516	0.376
		T	0-1	0-1	0.99 (0.08)	0.070	0.555
		U	1-1	0-1	1.00 (0.00)	0.000	0.559
CP (0.774)	1.2	V	10-16	0-16	15.04 (1.21)	0.303	0.807
(0-39)		W	0-8	0-8	5.92 (1.54)	0.820	0.651
		X	0-3	0-3	2.64 (0.85)	0.697**	0.702
		Y	1-3	0-3	2.84 (0.42)	0.735**	0.743
		Z	4-8	0-8	7.50 (1.04)	0.753	0.674
		AB	0-1	0-1	0.81 (0.38)	0.182	0.798
ME (0.809)	1.2	AC	1-9	0-9	7.01 (2.10)	0.758	0.735
(0-25)		AF	0-4	0-4	1.56 (1.71)	0.752	0.718
		AG	0-3	0-3	1.44 (1.43)	0.756	0.723
		AI	1-5	0-5	4.48 (0.81)	0.342	0.834
		AK	1-4	0-4	3.48 (0.79)	0.560	0.801

Las subescalas e ítems en negrita son los que presentan efecto techo;  $\alpha$ : coeficiente alfa de Cronbach; AT: subescala de Atención; I/P: subescala de Iniciación/Perseveración; CP: subescala de Conceptualización; ME: subescala de Memoria.



## Resultados

### 6.3. Validez de criterio

Se ha encontrado una correlación alta y positiva de la escala DRS-2 con el MMSE-37 ( $r = 0.76$ ,  $p < .001$ ). En la Tabla 12, se pueden observar los coeficientes de correlación de las subescalas de la DRS-2 con los respectivos tests neuropsicológicos escogidos como criterios de validez externa. El índice de correlación más alto se ha obtenido para la subescala de Memoria con el Test de Recuerdo Verbal Selectivo (TRVS;  $r = 0.862$ ). Las subescalas de Iniciación/Perseveración y Conceptualización han presentado correlaciones moderadas con las variables criterio (0.40 - 0.69), mientras que las subescalas de Atención y Construcción han obtenido un índice de correlación más débil ( $r < 0.40$ ).

Tabla 12. Correlaciones de la DRS-2 (total y subescalas) con los tests neuropsicológicos.

	Stroop (C/P)	TRVS	TDB	FAS	ANIMALES	WAIS-III (cubos)	WAIS-III (semejanzas)	SM
1. AT	<b>.343***</b>	.177*	.254**	.249*	.117	.440***	.152	.346***
2. I/P	<b>.528***</b>	<b>.514***</b>	<b>.438***</b>	<b>.443***</b>	<b>.596**</b>	.294***	.320***	<b>.443***</b>
3. ME	.498***	<b>.862***</b>	<b>.474***</b>	.392***	.568***	.387***	341***	524***
4. CT	.143	.173	.251**	.231*	.137	<b>.297***</b>	.142	<b>.377***</b>
5. CP	.364***	.288**	.436***	408***	.401***	.330***	<b>.548***</b>	.281**

AT: Atención; I/P: Iniciación/Perseveración; ME: Memoria; CT: Construcción; CP: Conceptualización; C/P: condición de Color/Palabra del test de Stroop; TRVS: Test de Recuerdo Verbal Selectivo; TDB: Test de Denominación de Boston; FAS: test de fluidez verbal fonológica; C-WAIS: prueba de Cubos WAIS-III; S-WAIS: prueba de Semejanzas WAIS-III; SM: Secuencias Motoras; \* $p < .05$ ; \*\* $p < .01$ ; \*\*\* $p < .001$ .

### 6.4. Efecto de las variables sociodemográficas sobre la escala DRS-2.

En el presente apartado se va a analizar el efecto de la edad, la educación (años), el sexo y el nivel de lectura en las puntuaciones de la DRS-2 (escala global y subescalas). La Tabla 13 presenta los coeficientes de correlación de Pearson para la

## Resultados

edad, el TAP y los años de educación, así como el coeficiente de correlación biserial puntual para el sexo con la escala global DRS-2 y cada una de las subescalas. La edad, el TAP y el sexo obtuvieron una correlación significativa con el rendimiento en la escala global DRS-2. Las mujeres puntuaron significativamente más alto que los hombres en la escala global y en la subescala de Iniciación/Perseveración.

Tabla 13. Correlación entre las variables sociodemográficas y la escala DRS-2 (global y subescalas).

	Edad		TAP		Años de educación		Sexo	
	r	p	r	p	r	p	r <sub>bp</sub>	p
DRS-2	<b>-0.299</b>	<b>.051</b>	<b>0.369</b>	<b>.015</b>	0.270	.080	<b>-0.542</b>	<b>&lt;.001</b>
AT	-0.044	.777	0.231	.136	<b>0.329</b>	<b>.031</b>	0.243	.117
I/P	-0.268	.082	0.130	.406	0.063	.687	<b>-0.562</b>	<b>&lt;.001</b>
CT	-0.049	.757	0.070	.655	0.241	.120	-0.278	.071
CP	-0.181	.247	<b>0.332</b>	<b>.021</b>	0.185	.236	-0.237	.126
ME	-0.126	.421	0.275	.074	0.230	.138	-0.291	.059

AT: Atención; I/P: Iniciación/Perseveración; CT: Construcción; CP: Conceptualización; ME: Memoria; r<sub>bp</sub>: coeficiente de correlación biserial puntual.

### 6.4.1. Análisis de regresión lineal y puntuación ajustada de la escala DRS-2

Dado que el efecto de las variables sociodemográficas fue encontrado en subescalas aisladas (Tabla 13), el ajuste se ha realizado sólo para la puntuación global de la escala utilizando las variables edad, TAP y sexo. Se realizó un análisis de regresión jerárquica introduciendo primero la variable edad (Bloque 1), seguida por la variable TAP-30 (Bloque 2) y por último la variable sexo (Bloque 3). El análisis de regresión ha indicado que las tres variables introducidas tienen un efecto significativo sobre la puntuación total de la DRS-2 y explican en total un 38.6% de su varianza (Tabla 6). Por consiguiente, la puntuación total de la escala DRS-2 ha sido ajustada

## Resultados

utilizando la siguiente ecuación: Puntuación total ajustada = puntuación total no ajustada + 5.033(sexo) + 0.135(edad) - 0.204(TAP)

Tabla 14. Resumen del modelo de regresión jerárquica múltiple en el grupo de sujetos sanos control.

	R	R <sup>2</sup>	Error estándar estimación	Estadísticos de cambio			Coeficientes			
				Cambio en R <sup>2</sup>	F Change	p	B	SE	p	
Edad	0.299	0.090	5.240	0.090	4.030	.051	-0.135	0.106	.209	
TAP	0.426	0.181	5.030	0.092	4.487	.040	0.204	0.119	.095	
Sexo	0.621	0.386	4.413	0.204	12.977	.001	-5.033	1.397	.001	

TAP: Test de Acentuación de Palabras.

En resumen, los hombres, las personas de mayor edad y con un nivel de habilidad lectora más bajo indicado por el TAP tienden a presentar puntuaciones más bajas en la escala global DRS-2. Como se puede observar en la Tabla 14, los resultados para la edad ( $1/0.135 = 7.40$ ) y para el TAP ( $1/-0.204 = -4.90$ ) indican que las puntuaciones de la DRS-2 deben ser ajustadas por estas variables. El rango de edad 66-80 años no supone ningún cambio en la puntuación total de la escala. Sin embargo, los sujetos que tienen más de 80 años de edad obtendrán un punto más en su puntuación total, mientras que la puntuación de las personas menores de 66 años será reducida con un punto. Para la variable TAP, el rango de puntuación de 17-27 puntos no hace necesario la corrección de la puntuación total. Sin embargo, los sujetos que tienen menos de 17 puntos en el TAP deben obtener un punto más en su puntuación total, mientras que la puntuación de las personas con más de 27 puntos en el TAP se debe reducir con un punto. El coeficiente de regresión de la variable sexo indica que los hombres deben

## Resultados

obtener 5 puntos más en la puntuación total para compensar los efectos de la variable sexo en la escala DRS-2. La Tabla 15 simplifica estos resultados y ofrece una forma sencilla de ajustar la puntuación de la escala global DRS-2 por edad, TAP y sexo. A modo de ejemplo, un hombre de 65 años de edad con 25 puntos en el TAP y con una puntuación no ajustada de 119 puntos en la DRS-2 debe obtener una puntuación total ajustada de 123 puntos (se añaden 5 puntos para compensar el efecto del sexo y a la vez se quita un punto para compensar el efecto de la edad).

Tabla 15. Tabla de ajuste de la puntuación total de la escala DRS-2 por edad, sexo y nivel de lectura.

		Edad					
		Hombres			Mujeres		
		< 66	66-80	> 80	< 66	66-80	> 80
TAP	<17	+ 5	+ 6	+ 7	0	+ 1	+ 2
	17-27	+ 4	+ 5	+ 6	- 1	0	+ 1
	>27	+ 3	+ 4	+ 5	- 2	- 1	0

TAP: Test de Acentuación de Palabras.

El modelo de regresión lineal múltiple cumple todos los supuestos de validez. Como es de esperar, la media de los residuos es igual a cero y su DT adopta un valor cercano a uno. La distribución de los residuos estandarizados es normal tal y como lo demuestra el estadístico de Kolmogorov-Smirnov:  $D(43) = 0.096$ ,  $p = .200$ . En el presente modelo el estadístico Durbin-Watson es igual a 2.137, por lo que se puede asumir que los residuos son independientes. En el diagrama de dispersión los residuos no muestran ningún patrón en especial, siendo su variación uniforme en todo el rango de los valores pronosticados, por lo que se asume el supuesto de homocedasticidad. En el presente modelo de regresión la tolerancia de las tres VI-s es mayor a 0.90 y sus FIV van de 1.027 a 1.069, por consiguiente, también se asume el supuesto de no-colinealidad.

### **6.5. Rendimiento neuropsicológico de los grupos**

Para comparar el rendimiento neuropsicológico de los grupos se ha utilizado un análisis de la covarianza (ANCOVA) controlando por edad y TAP. En la Tabla 16 se describen los resultados y las comparaciones de los grupos en los principales tests neuropsicológicos. Como se puede observar, existen diferencias significativas entre los tres grupos en el TRVS, el test de Stroop y la prueba de Animales. Los pacientes con DTA leve puntuaron más bajo que los grupos de DCL y SC, mientras que los pacientes con DCL, a su vez, puntuaron más bajo que los SC. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos DCL y DTA leve en el Test de Boston (TDB), FAS, las pruebas de Cubos WAIS-III y Semejanzas WAIS-III. Tampoco existen diferencias significativas en el rendimiento de los pacientes con DCL y los sujetos sanos control en el Test de Boston (TDB), las pruebas del WAIS-III (cubos y semejanzas) y Programación Motora (PM).

## Resultados

Tabla 16. Rendimiento (media y desviación típica) y comparaciones de los tres grupos en los tests neuropsicológicos.

	SC (N=43)	DCL (N=37)	DTA leve (N=45)	F*	p	Contrastes <i>post hoc</i> **
<i>TRVS</i>						
Total	37.88 (7.42)	18.48 (11.49)	9.53 (8.09) 2.26 (2.63)	92.79	<.001	a, b, c
Recuerdo libre				95.87	<.001	a, b, c
Recuerdo facilitado	19.74 (6.79)	6.75 (6.32)	7.26 (6.34)	36.67	<.001	a, b, c
	18.13 (4.62)	11.72 (6.59)				
TDB	10.04 (2.75)	8.27 (2.91)	6.66 (2.64)	6.93	.001	a
FAS	27.16 (10.80)	20.59 (9.31)	18.44 (7.93)	4.96	.009	a, b
Animales	14.46 (3.52)	11.35 (3.86)	8.71 (3.04)	20.60	<.001	a, b, c
<i>Stroop</i>						
Palabra	79.90 (15.20)	64.41 (23.30)	56.44 (16.82)	10.52	<.001	a, b
Color	53.74 (11.19)	41.38 (12.69)	35.22 (11.22)	18.56	<.001	a, b
Color/Palabra	25.58 (10.21)	18.50 (9.11)	11.48 (6.83)	17.33	<.001	a, b, c
Cubos (WAIS-III)	23.74 (8.53)	19.13 (6.58)	14.71 (6.85)	8.69	<.001	a
Semejanzas (WAIS-III)	12.62 (4.09)	10.67 (4.26)	8.97 (4.82)	3.16	.046	a
Programación motora	18.41 (1.93)	16.36 (3.13)	13.66 (3.80)	16.99	<.001	a, c

TAP: Test de Acentuación de Palabras; TRVS: Test de Recuerdo Verbal Selectivo; TDB: Test de Denominación de Boston; FAS: test de fluidez verbal fonológica; P: condición de Palabra; C: condición de Color; C/P: condición de Color/Palabra; PM: Programación Motora; SC: sujetos controles; DCL: deterioro cognitivo leve; DTA leve: demencia tipo Alzheimer leve; \*ANCOVA controlando por edad y TAP; \*\*Corrección de Bonferroni  $p < 0.017$ ; a = SC vs. DTA; b = SC vs. DCL; c = DTA vs. DCL

## Resultados

En la Tabla 17 se pueden observar los resultados y las comparaciones de los grupos en la puntuación de la DRS-2 global y cada una de las subescalas. Se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos en la escala global, así como en las subescalas de Iniciación/Perseveración y Memoria, siendo los sujetos con DTA leve los que puntuaron más bajo en comparación con los grupos SC y DCL. A su vez, los pacientes con DCL obtuvieron un rendimiento significativamente peor que el grupo SC en la DRS-global y las subescalas. Las diferencias en las puntuaciones de los tres grupos en las demás subescalas no alcanzaron significación estadística.

Tabla 17. Rendimiento (media y desviación típica) y comparaciones de los tres grupos en la escala DRS-2 (total y subescalas).

	SC	DCL	DTA leve	F*	p	Contrastes <i>post hoc</i> **
DRS-2	134.58 (5.42)	123.7 (7.24)	113.44 (8.32)	76.96	<.001	a, b, c
Atención	35.39 (0.87)	35.00 (1.29)	34.64 (1.26)	1.10	.333	-
I/P	33.58 (3.45)	31.00 (4.01)	26.95 (3.59)	27.60	<.001	a, b, c
Construcción	5.79 (0.51)	5.64 (0.78)	5.37 (0.95)	1.59	.208	-
Conceptualización	35.90 (2.84)	34.67 (4.10)	33.64 (4.85)	0.65	.523	-
Memoria	23.90 (1.34)	17.43 (3.71)	12.77 (3.21)	135.00	<.001	a, b, c

*Nota.* I/P: Iniciación/Perseveración; SC: sujetos control; DCL: deterioro cognitivo leve; DTA leve: Demencia tipo Alzheimer leve; \*ANCOVA controlando por edad y TAP; \*\*Corrección de Bonferroni  $p < 0.017$ .

## 6.6. Análisis de Curvas ROC

La validez discriminativa de la DRS-2 y sus subescalas se ha evaluado mediante el análisis de curvas ROC. A continuación, se presentan las curvas ROC de la escala global DRS-2 y sus subescalas para discriminar entre los diferentes grupos, así como los puntos de corte óptimo (PCO) con los respectivos valores de sensibilidad (Se) y especificidad (Sp). Dado que no se han encontrado diferencias significativas entre los tres grupos en las subescalas de Atención, Construcción y Conceptualización, estos subtests no han sido incluidos en los análisis de curvas ROC. La escala DRS-2 y sus subescalas discriminan mejor entre las personas con DTA leve y los sujetos control que entre los demás grupos. En todos los grupos (DTA vs. SC, DCL vs. SC, DTA vs. DCL) la subescala de Memoria y la escala global DRS-2 son las que mejor valor predictivo han obtenido.

### 6.6.1. Demencia tipo Alzheimer leve vs. sujetos control

En la Figura 3 se presentan las curvas ROC para la escala global DRS-2 y sus subescalas en la discriminación entre DTA y SC. Como se puede observar, la subescala de Memoria es la que mejor discrimina entre los sujetos sanos control y los pacientes con DTA leve (AUC=0.99, 95% CI=0.99-1.00), seguida por la escala global DRS-2 (AUC=0.98, 95% CI=0.96-1.00) y la subescala de Iniciación/Perseveración (AUC=0.90, 95% CI=0.84-0.96). En la Tabla 18 se presentan los PCO con los valores de Se, Sp, CP+ y CP- para la escala global DRS-2 y sus subescalas.



## Resultados

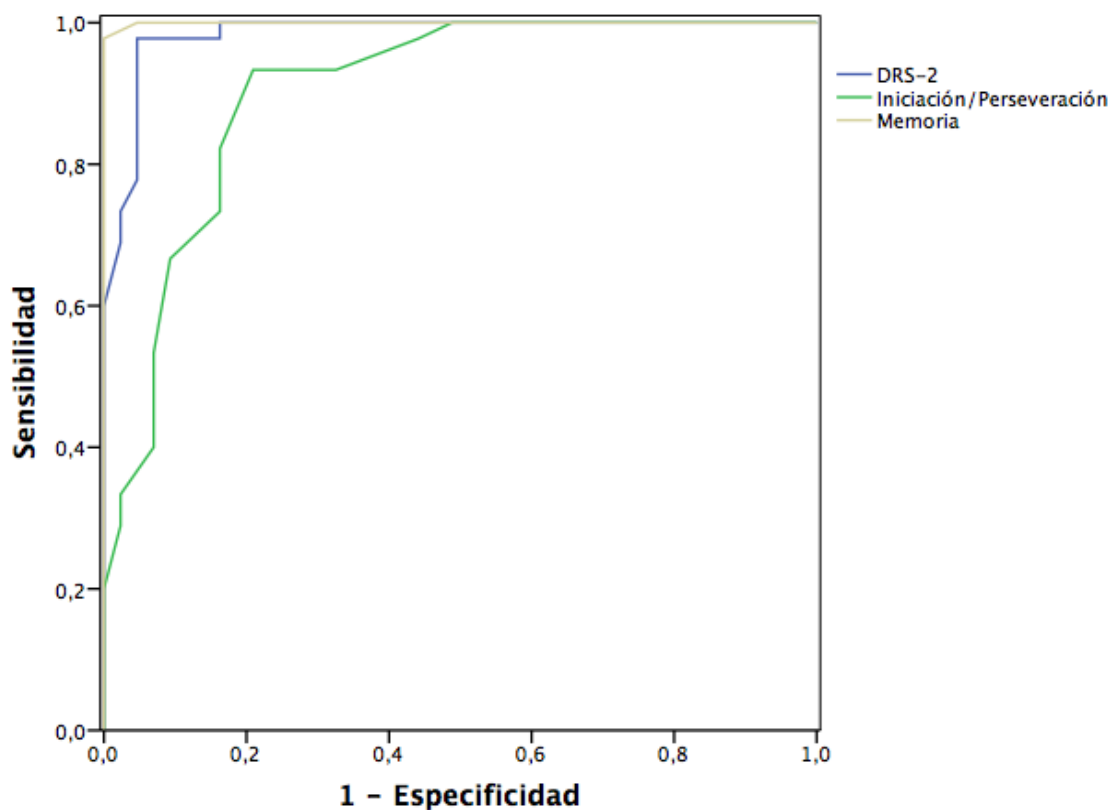


Figura 3. Área bajo la curva de la DRS-2 (total y subescalas) para los grupos de demencia tipo Alzheimer vs. sujetos control.

Tabla 18. Puntos de corte óptimo para los grupos de demencia tipo Alzheimer vs sujetos control.

	Punto de corte óptimo	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	CP+	CP-
DRS-2	124	0.97	0.95	0.96	0.98	19.40	0.03
AT	34.5	0.44	0.83	0.71	0.60	2.58	0.67
I/P	31.5	0.93	0.79	0.81	0.92	4.42	0.08
CT	5.5	0.40	0.83	0.69	0.58	2.35	0.72
CP	34.5	0.42	0.90	0.79	0.61	4.20	0.64
ME	19.5	0.97	1.00	1.00	0.98	97.00	0.03

AT: Atención; I/P: Iniciación/Perseveración; CT: Construcción; CP: Conceptualización; ME: Memoria; CP+: cociente de probabilidad positivo; CP-: cociente de probabilidad negativo; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

## Resultados

### 6.6.2. Deterioro cognitivo leve vs. sujetos control

La Figura 4 presenta las curvas ROC para la escala DRS-2 y sus subescalas en la discriminación entre DCL y SC. De modo similar, la subescala con mayor capacidad discriminativa es la Memoria (AUC=0.95, 95% CI=0.90-1.00), seguida por la escala global (AUC=0.89, 95% CI=0.82-0.96) y la subescala de Iniciación/Perseveración (AUC=0.70, 95% CI=0.58-0.81). En la Tabla 19 se pueden observar los PCO con sus respectivos valores de Se, Sp, CP+ y CP- para la escala global DRS-2 y sus subescalas.

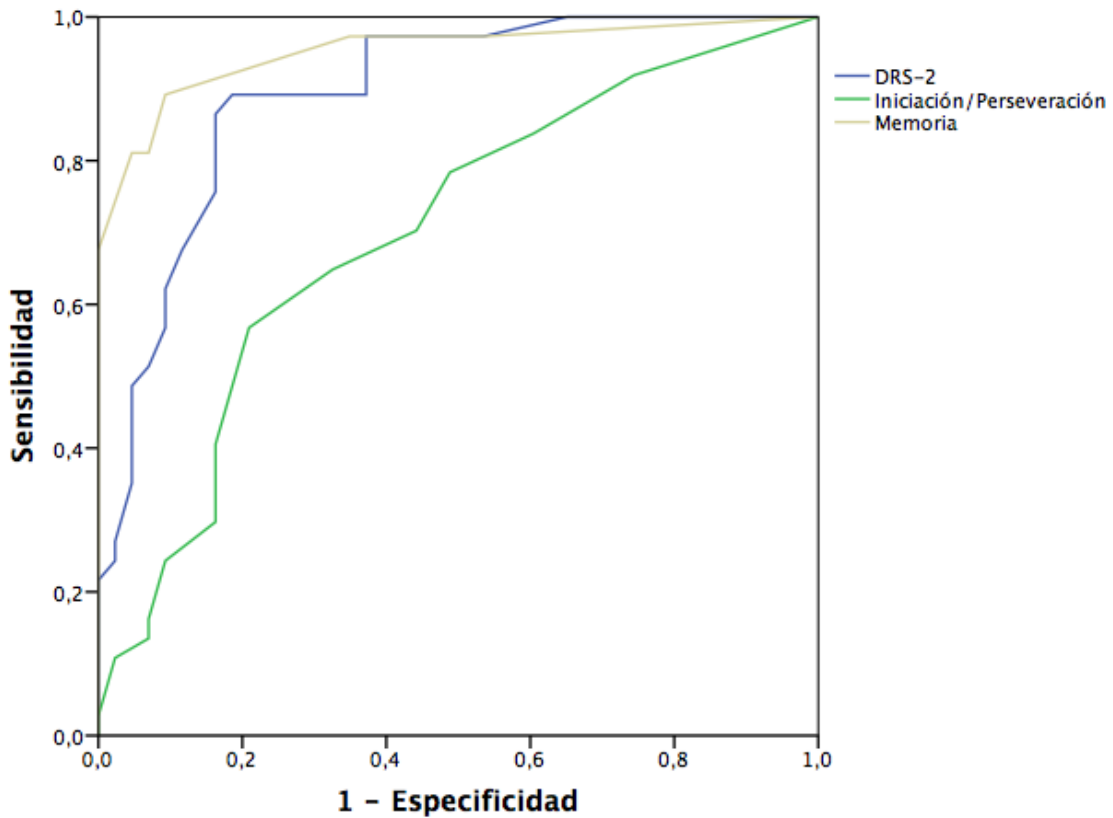


Figura 4. Área bajo la curva de la DRS-2 (total y subescalas) para los grupos de deterioro cognitivo leve vs. sujetos control.

## Resultados

Tabla 19. Puntos de corte óptimo para los grupos de deterioro cognitivo leve vs. sujetos control.

	Punto de corte óptimo	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	CP+	CP-
DRS-2	131.5	0.89	0.81	0.83	0.88	4.68	0.13
AT	34.5	0.37	0.83	0.70	0.57	2.17	0.75
I/P	31.5	0.56	0.79	0.72	0.64	2.66	0.55
CT	5.5	0.21	0.83	0.57	0.52	1.23	0.95
CP	34.5	0.29	0.90	0.73	0.56	2.90	0.78
ME	22.5	0.89	0.90	0.89	0.89	8.90	0.12

AT: Atención; I/P: Iniciación/Perseveración; CT: Construcción; CP: Conceptualización; ME: Memoria; CP+: cociente de probabilidad positivo; CP-: cociente de probabilidad negativo; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

### 6.6.3. Demencia tipo Alzheimer leve vs. deterioro cognitivo leve

En la Figura 5 se presentan las curvas ROC para la escala DRS-2 y sus subescalas en la discriminación entre DTA leve y DCL. De nuevo, la subescala con mayor capacidad de discriminación es la de Memoria (AUC=0.82, 95% CI=0.73-0.91), seguida por la escala global (AUC=0.81, 95% CI=0.72-0.91) y la subescala de Iniciación/Perseveración (AUC=0.78, 95% CI=0.67-0.88). En la Tabla 20 se describen los PCO con los respectivos valores de Se, Sp, CP+ y CP- para la escala global DRS-2 y sus subescalas.

## Resultados

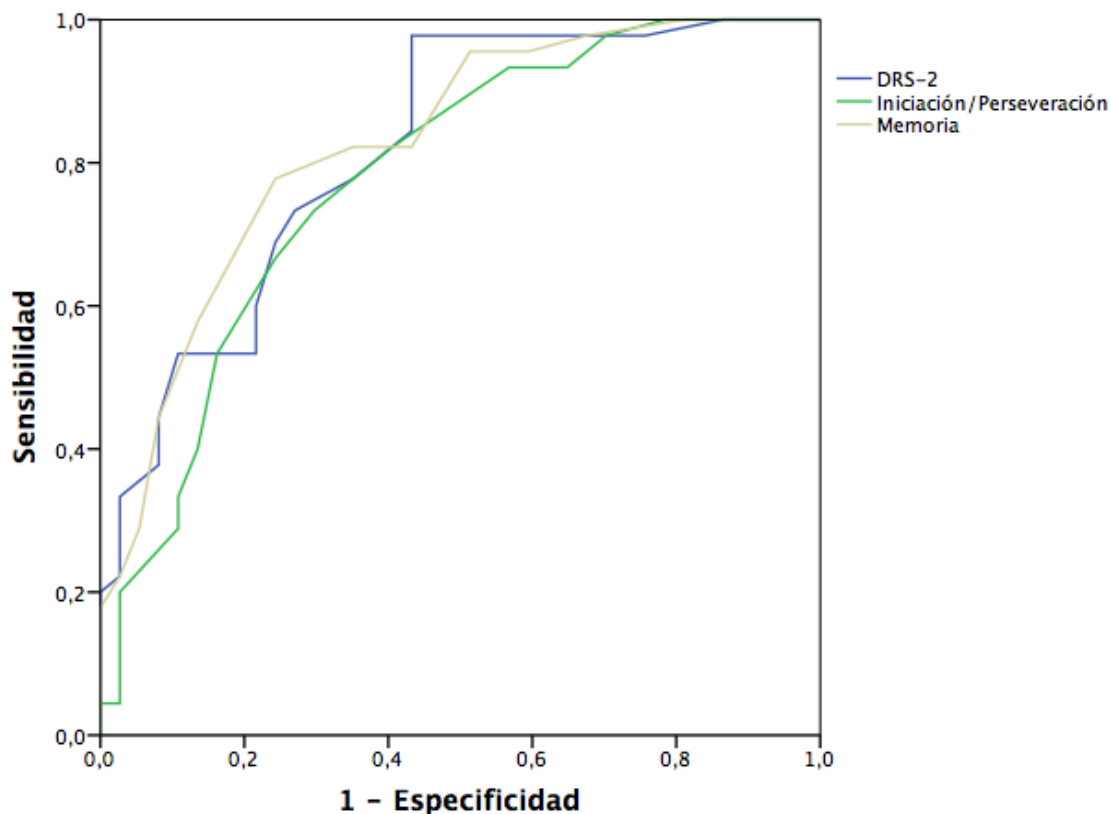


Figura 5. Área bajo la curva de la DRS-2 (total y subescalas) para los grupos de demencia tipo Alzheimer vs. deterioro cognitivo leve.

Tabla 20. Puntos de corte óptimo para los grupos de demencia tipo Alzheimer vs. deterioro cognitivo leve.

	Punto de corte óptimo	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	CP+	CP-
DRS-2	123.5	0.97	0.56	0.79	0.96	2.20	0.05
AT	35.5	0.71	0.45	0.56	0.61	1.29	0.64
I/P	29.5	0.73	0.70	0.70	0.72	2.43	0.38
CT	5.5	0.39	0.78	0.63	0.56	1.77	0.78
CP	34.5	0.42	0.70	0.58	0.54	1.40	0.82
ME	14.5	0.77	0.75	0.76	0.77	3.08	0.30

AT: Atención; I/P: Iniciación/Perseveración; CT: Construcción; CP: Conceptualización; ME: Memoria; CP+: cociente de probabilidad positivo; CP-: cociente de probabilidad negativo; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

### 6.7. Comparación entre las áreas bajo la curva de la puntuación DRS-2 ajustada vs. puntuación DRS-2 no ajustada

Para comprobar si la capacidad discriminativa de la escala DRS-2 mejora después de ajustar la puntuación total por edad, TAP y sexo, se han comparado las áreas bajo la curva de ambas puntuaciones: DRS-2 ajustada y DRS-2 no ajustada. La Tabla 21 presenta las diferencias entre las ABC de los dos tipos de puntuaciones (ajustada y no ajustada) para la discriminación entre los distintos grupos, así como los puntos de corte óptimo con sus respectivos valores de Se y Sp. Después de ajustar las puntuaciones por edad, TAP y sexo, la capacidad discriminativa de la escala ha experimentado una discreta mejora para los grupos DTA vs SC y DTA vs DCL, sin embargo, ninguna de las diferencias entre las ABC de ambos tipos de puntuaciones ha alcanzado significación estadística.

Tabla 21. Áreas bajo la curva de la escala DRS-2 ajustada y no ajustada para los distintos grupos.

	DRS-2 ajustada			DRS-2 no ajustada			Diferencia entre las áreas	<i>p</i>
	ABC	95% IC	PCO (Se/Sp)	ABC	95% IC	PCO (Se/Sp)		
DTA vs. SC	0.992	0.979 – 1.000	139 (1.00/0.95)	0.983	0.962 – 1.000	124 (0.97/0.95)	0.008	.309
DCL vs. SC	0.883	0.808 – 0.959	143 (0.76/0.90)	0.893	0.824 – 0.963	131.5 (0.89/0.81)	0.010	.716
DTA vs. DCL	0.820	0.731 – 0.910	135 (0.80/0.70)	0.819	0.728 – 0.910	123.5 (0.97/0.56)	0.002	.931

*Nota.* ABC: área bajo la curva; SC: sujetos control; DCL: deterioro cognitivo leve; DTA leve: Demencia tipo Alzheimer leve; IC: intervalo de confianza; PCO: punto de corte óptimo; Se: sensibilidad, Sp: especificidad.

### **6.8. Pacientes con deterioro cognitivo leve convertidores vs. pacientes con deterioro cognitivo leve no convertidores**

De los 37 sujetos que componen el grupo de DCL, 11 (29.7%) progresaron a DTA en un período de 12 meses y 26 mantuvieron el diagnóstico inicial. Las características clínicas y sociodemográficas de ambos subgrupos, así como su rendimiento en la escala DRS-2 se describen en la Tabla 22. Las únicas diferencias estadísticamente significativas se han encontrado para la puntuación global DRS-2 y la subescala de Memoria, siendo los sujetos DCL convertidores (DCL-CN) los que han puntuado más bajo que los DCL no convertidores (DCL-noCN).

Para estudiar qué subescalas predicen mejor la conversión de el DCL a DTA en la presente muestra, se ha utilizado el modelo de regresión logística binaria. En el modelo, se han introducido las cinco subescalas de la DRS-2 y las variables sociodemográficas (edad, sexo) y el TAP como covariables. El modelo alcanzó significación estadística ( $\chi^2 = 20.715$ ,  $p = .008$ ), lo que demuestra que las variables predictoras distinguen adecuadamente entre los sujetos DCL-CN y los sujetos DCL-noCN. El modelo clasificó correctamente a un total de 81.1% de los casos; la predicción correcta en el grupo de los convertidores fue de un 72.7% y en el grupo de los no convertidores, un 84.6%. El estadístico de Wald mostró que tan sólo la subescala de Memoria contribuyó significativamente a la predicción del modelo ( $B = 0.846$ ,  $Wald = 4.363$ ,  $p = .037$ ), pero ninguno de los otros predictores alcanzó significación estadística.

## Resultados

Tabla 22. Características sociodemográficas y clínicas de los sujetos con deterioro cognitivo leve convertidores y no convertidores.

	DCL convertidores	DCL no convertidores	t de Student	<i>p</i>
Edad	73.54 (7.55)	74.80 (5.39)	-0.503	.623
Sexo			-0.450	.658
Hombres	5	14		
Mujeres	6	12		
TAP	18.00 (7.22)	18.57 (6.68)	-0.227	.823
DRS-2	120.00 (8.71)	125.34 (6.03)	-2.152	.038
Atención	35.36 (1.36)	34.84 (1.25)	1.118	.271
I/P	30.18 (4.16)	31.34 (3.97)	-0.802	.428
CT	5.81 (0.40)	5.57 (0.90)	0.846	.403
CP	34.63 (4.05)	34.69 (4.20)	-0.037	.970
Memoria	14.00 (2.44)		-4.544	<.001

*Nota.* Los valores representan media y desviación típica; DCL: Deterioro cognitivo leve; FAQ: Cuestionario de Actividad Funcional de Pfeffer; MMSE-37: Mini Mental State Examination de 37 puntos. TAP: Test de Acentuación de Palabras; I/P: subescala de Iniciación/Perseveración; CT: subescala de Construcción; CP: Subescala de Conceptualización.





*CAPÍTULO 7. DISCUSIÓN*



## Discusión

El principal objetivo del presente trabajo ha sido estudiar la validez clínica de la escala DRS-2 para la detección de la demencia tipo Alzheimer y el DCL en personas mayores de 60 años en España. Este trabajo es el primero en analizar, de forma exhaustiva, las propiedades psicométricas de la escala DRS-2 y su utilidad clínica en la población española. Los resultados obtenidos han demostrado que la DRS-2 es un instrumento fiable y válido para la evaluación cognitiva en las personas mayores de 60 años en España. El coeficiente alfa obtenido para la escala global DRS-2 en la presente muestra fue mayor de 0.70 ( $\alpha = 0.736$ ) y por lo tanto se considera adecuado (Pallant, 2013). Las subescalas de Memoria y Conceptualización han demostrado tener buena consistencia interna, mientras que la subescala de Construcción ha obtenido un coeficiente alfa moderado. Por otro lado, las subescalas de Atención e I/P han obtenido un coeficiente alfa muy bajo, un hecho que se puede deber a la gran variabilidad en el contenido de los ítems que componen los dos subtests. Estos resultados son consistentes con los encontrados en otros estudios (Chan & Siu, 2005; Smith et al., 1994) en los que ambas subescalas obtuvieron valores marginales de consistencia interna.

La prueba ha demostrado tener también una buena validez concurrente, dado que tanto la escala global como las cinco subescalas han obtenido correlaciones significativas con sus respectivos criterios de validez asignados. El coeficiente de correlación obtenido entre la escala global y el MMSE ha sido positivo y alto, similar al encontrado en estudios previos (Chan & Siu, 2004; Fernandez & Scheffel, 2003; Freidl et al., 2002; Katsarou et al., 2010), lo que demuestra que la versión española de la DRS-2 es una prueba válida para la evaluación del estado cognitivo global de las personas mayores. La subescala de Memoria es la que ha obtenido el coeficiente de correlación más alto con sus correspondientes criterios externos, seguida por las subescalas de Iniciación/Perseveración y Conceptualización. Por otro lado, la subescala de

## Discusión

Construcción ha obtenido un índice de correlación más débil con su criterio de validez, la prueba de Semejanzas del WAIS-III. Este hecho puede explicarse por la naturaleza de las tareas visoconstructivas empleadas, que miden distintos procesos cognitivos. La subescala de Construcción de la DRS-2 evalúa capacidades grafomotoras más simples y consiste en la copia de dibujos bidimensionales. Por otro lado, la prueba de Cubos implica la construcción de diseños con cubos tridimensionales y evalúa capacidades visuomotoras más complejas. Además, la prueba de Cubos es una tarea cronometrada en la cual los sujetos reciben puntos adicionales por completarla de forma más rápida, mientras que la subescala de Construcción se aplica sin límite de tiempo. Otro motivo podría ser el rango de puntuación muy limitado de dicha subescala (0-6 puntos), ligado a un alto rendimiento de los grupos, y la presencia de mayor variabilidad en las puntuaciones de la prueba de Cubos, con un rango de puntuaciones más amplio. Este hecho se observa también en el estudio de Marson, Dymek, Duke, & Harrell (1997) en el que los autores obtuvieron resultados parecidos en una muestra de 50 pacientes con DTA leve y moderada, así como en el estudio de Brown et al. (1999) en el que la subescala de construcción no obtuvo correlación significativa con ninguna de las pruebas de visuoconstrucción elegidas como criterios de validez (prueba de Cubos, Copia de dibujos, Test de orientación de líneas de Benton) en una muestra de 14 pacientes con EP. Igualmente Smith et al. (1994) encontraron valores más bajos de fiabilidad y validez de las subescalas de Atención y Construcción en un estudio con 274 pacientes con demencia (DTA, vascular y otras) y DCL.

La subescala de Atención también obtuvo un índice de correlación débil con el test de Stroop en la presente muestra y esto puede también deberse al contenido de las tareas. La subescala de Atención evalúa memoria de trabajo, atención espacial, así como la capacidad de atender y llevar a cabo instrucciones verbales y visuales de diferente

## Discusión

dificultad, mientras que el test de Stroop es una prueba más específica de inhibición (Lezak, 2012). De nuevo, se puede observar que los tres grupos han rendido de forma casi idéntica en dicha subescala, obteniendo puntuaciones cercanas a la puntuación máxima (37 puntos), lo que sugiere que el nivel de dificultad de los ítems que componen la subescala AT es bajo. Por otro lado, la variabilidad en las puntuaciones de los sujetos en la condición de interferencia del test de Stroop ha sido mucho mayor, lo cual puede haber contribuido a disminuir el índice de correlación entre las dos pruebas.

El segundo gran objetivo de este trabajo ha sido estudiar el efecto de las variables sociodemográficas sobre las puntuaciones de la DRS-2. Gran parte de los participantes en el presente estudio no tuvieron la oportunidad de acudir a la escuela de forma regular y otros tuvieron que abandonar los estudios a una edad temprana. Como consecuencia, muchas personas fueron incapaces de recordar e informar adecuadamente sobre el número de años que han estado escolarizadas y otras muchas han recibido una educación en la etapa adulta, lo que ha generado una gran variabilidad en el rendimiento cognitivo de personas con un mismo nivel educativo. Por este motivo, como medida del nivel de instrucción para el presente estudio, además de los años de estudio, se ha utilizado el Test de Acentuación de Palabras (TAP), un instrumento válido para la estimación de la inteligencia premórbida. El rendimiento en el TAP es resistente a la presencia de deterioro cognitivo y se ha demostrado que es mejor predictor del funcionamiento cognitivo que las variables sociodemográficas como los años de educación (Contador, Bermejo-Pareja, Del Ser, & Benito-León, 2015). En la presente muestra, se ha encontrado un efecto significativo de la edad, el sexo y el nivel de lectura medido con el TAP sobre las puntuaciones de la escala DRS-2, de tal manera que el sexo masculino, la edad más avanzada y el nivel de habilidad de lectura más bajo se han asociado con un rendimiento pobre en la prueba. La variable sexo ha explicado el mayor

## Discusión

porcentaje de la varianza de las puntuaciones en la escala global, seguida por el TAP y la edad. La influencia de la edad y el nivel educativo en las puntuaciones de la escala DRS-2 ha sido ampliamente demostrada en la literatura tanto en estudios clínicos (Chan, Choi, Chiu & Lam, 2003; Katsarou et al., 2010; Monsch et al., 1995; Smith et al., 1994), como poblacionales (Bank et al., 2000; Gil, 2010; Lavoie et al., 2013; Pedraza et al., 2010; Riba-Llena et al., 2016; Rilling et al., 2005; Strutt et al., 2012). La influencia del sexo sobre el rendimiento en la escala ha sido menos clara. Algunos estudios no han encontrado un efecto del sexo sobre las puntuaciones de la prueba (Chan, Choi, & Salmon, 2001; Katsarou et al., 2010; Lavoie et al., 2013; Monsch et al., 1995; Smith et al., 1994). Sin embargo, en el presente trabajo se ha encontrado una marcada influencia del sexo sobre la escala global y la subescala de Iniciación/Perseveración en el grupo control, con las mujeres puntuando más alto que los hombres. Estos resultados son consistentes con los presentados en el estudio de Bank, Yochim, MacNeill y Lichtenberg (2000), en el que los autores encontraron un efecto significativo del sexo sobre las puntuaciones de la prueba, siendo las mujeres las que obtuvieron mejor rendimiento que los hombres en la escala global en una muestra de 180 sujetos cognitivamente sanos de 61 a 94 años de edad. Del mismo modo, Jervis, Beals, Fickenscher y Arciniegas (2007) encontraron una relación significativa entre la puntuación global de la escala y el sexo femenino en un estudio poblacional de 140 indios norteamericanos mayores de 60 años. En el estudio de Lyness, Hernandez, Chui y Teng (2006) se reportaron mejores resultados de las mujeres en comparación con los hombres en la escala global y en la subescala de Iniciación/Perseveración en una muestra de sujetos hispano y anglohablantes cognitivamente sanos. Igualmente, Gil (2010) encontró una correlación entre la subescala de I/P y el sexo en su estudio de

## Discusión

normalización de la escala DRS-2 en 392 sujetos cognitivamente sanos de la población española.

Se conoce que las mujeres obtienen mejores resultados que los hombres en tareas que evalúan fluidez verbal (Duff, Schoenberg, Mold, Scott, & Adams, 2011; Wiederholt et al., 1993). Dado que el 75% de la puntuación máxima de la subescala I/P se atribuye a tareas de fluencia verbal (cosas que se pueden comprar en un supermercado en un minuto o que el examinador lleve puestas o sostenga), no es de sorprender que las mujeres obtengan puntuaciones más altas que los hombres en esta subescala por un efecto cultural (Contador et al., 2016a). El mejor rendimiento de las mujeres en la escala global puede deberse a diferentes factores. Se ha demostrado que las diferencias en el rendimiento cognitivo relacionadas con el sexo se pueden atribuir a variables socio-económicas tales como ocupación, nivel de ingresos y educación formal, así como a otros factores como el lugar de residencia, el estado civil y el número de hijos, entre otros (Arguvanli et al., 2015; Lei et al., 2012).

La escala DRS-2 ha demostrado tener una buena capacidad diagnóstica para detectar DTA leve y DCL. El mejor punto de corte para discriminar los sujetos con DTA de los sujetos cognitivamente sanos fue 124/144 y reveló unos valores altos de sensibilidad y especificidad clasificando correctamente al 97% de los pacientes con la condición. De esta manera se han replicado los resultados de otros estudios que han demostrado la utilidad clínica de la escala para detectar DTA. Monsch et al. (1995) han informado de un punto de corte óptimo de 129/144 para la DTA con una sensibilidad de 98% y especificidad de 97%. De forma parecida, Chan, Choi, Chiu y Lam (2003) han reportado unos valores de Se de 80% y de Sp de 91% con un PCO de 112/144 en una muestra de bajo nivel educativo.

## Discusión

El mejor punto de corte elegido para discriminar entre sujetos con DCL y sujetos cognitivamente sanos en la presente muestra ha sido 131/144 con unos valores de Se (89%) y Sp (81%) más altos que los encontrados en estudios previos (Belaus, Fernández, Farías-Sarquis, & Bueno, 2015; Matteau et al., 2011; Springate, Tremont, Papandonatos, & Ott, 2014). Sin embargo, la escala global ha obtenido un poder discriminativo más bajo para diferenciar entre sujetos con DTA leve y DCL con un PCO de 123-124/144. Estos resultados replicaron de nuevo los encontrados en el estudio de Springate, Tremont, Papandonatos y Ott (2014), en el que los autores reportaron un PCO parecido (124/144) para discriminar entre ambas condiciones con un poder discriminativo de la escala global más bajo que el encontrado en la diferenciación entre DTA vs. HC y DCL vs. HC. Como se puede observar, los valores de Se y Sp de la escala DRS-2 bajan sensiblemente en el grupo de DCL, dado el reto que supone distinguir los individuos que presentan esta condición del envejecimiento cognitivo normal y de la demencia en estadio inicial en la práctica clínica (Bauer, Cabral, Greve, & Killiany, 2013).

Las subescalas con mejor validez clínica en el presente estudio fueron las subescalas de Memoria e Iniciación/Perseveración. La subescala de Memoria fue la que mejor ha discriminado entre los grupos y la que presentó mejor capacidad diagnóstica en comparación con la escala global. Este dato no es de extrañar dado que la afectación de la memoria episódica es el síntoma distintivo de la DTA. La superioridad de ambas subescalas (ME e I/P) sobre los demás subtests de la DRS-2 ha sido demostrada también por Monsch et al. (1995), así como en el estudio de Chan, Choi, Chiu y Lam (2003) en el que los autores recomiendan el uso de las dos subescalas como una versión abreviada de la DRS-2 con una clasificación correcta del 92.68% de los sujetos. Estos resultados aportan una vez más evidencia acerca de los déficits en la memoria episódica



## Discusión

y la función ejecutiva como características distintivas de la DTA inicial (Bondi et al., 1994; Martyr & Clare, 2012).

Otro objetivo fue comprobar si la precisión diagnóstica de la DRS-2 mejora al ajustar las puntuaciones por edad, sexo y nivel de lectura. El análisis de regresión realizado ha permitido ajustar las puntuaciones de la escala global por sexo, TAP y edad. Se ha comprobado que el ajuste de las pruebas de diagnóstico y cribado por las variables sociodemográficas mejora su poder discriminativo (van Gorp et al., 1999; Vanderploeg et al., 1997). Sin embargo, esta hipótesis no se ha podido confirmar en el presente estudio. La comparación de las ABC de ambos tipos de puntuaciones (ajustada y no ajustada) ha revelado que la capacidad discriminativa de la escala ha sido discretamente mejorada después del ajuste en la diferenciación entre los sujetos con DTA y SC y entre los sujetos con DTA y DCL, sin embargo, no mejora la diferenciación entre los grupos DCL vs. SC. Estas diferencias observadas entre las ABC de las puntuaciones ajustadas frente a las no ajustadas no han alcanzado significación estadística. De forma parecida, Monsch et al. (1995) no encontraron diferencias entre las ABC de los dos tipos de puntuaciones de la escala global DRS en una muestra de 254 pacientes con DTA y 105 sujetos control. Resultados parecidos se han encontrado en estudios con otras pruebas de evaluación cognitiva global como es el MMSE. Pedraza et al. (2012) reportaron una mejora mínima en las puntuaciones del MMSE ajustadas por edad y nivel educativo frente a las no ajustadas en la utilidad diagnóstica del test para detectar demencia en una muestra de ancianos afroamericanos. En este sentido, algunos autores no apoyan el ajuste de los instrumentos diagnósticos por las variables sociodemográficas, defendiendo la hipótesis de que los efectos del deterioro cognitivo superan en gran medida los efectos de la edad, la educación o el sexo, afirmando que la influencia de estas variables es mucho mayor en los sujetos

## Discusión

cognitivamente sanos que en los sujetos que presentan deterioro cognitivo (Franzen, 2000). El hecho de que las diferencias entre las ABC de ambos tipos de puntuaciones para discriminar entre los grupos no alcancen significación estadística en el presente estudio puede deberse también al número más reducido de participantes en comparación con los estudios normativos.

Por último, se ha evaluado la capacidad de la DRS-2 y sus subescalas para predecir la conversión de DCL a DTA en un período de 12 meses. En el presente trabajo, un 29.7% de los pacientes con DCL incluidos en la muestra progresaron a demencia en un año. Esta tasa de progresión es más alta de la esperada (8%-11%) en un contexto clínico (Mitchell & Shiri-Feshki, 2009; Ward, Tardiff, Dye, & Arrighi, 2013). Sin embargo, la tasa de progresión depende de los criterios de inclusión utilizados en cada caso. En el presente trabajo se han incluido de forma exclusiva sujetos con DCL de tipo amnésico (uni- y multidominio), a diferencia de estudios previos que han incluido pacientes con DCL amnésicos y no amnésicos. Este hecho pudo haber contribuido a incrementar la tasa de progresión a demencia en la presente muestra, teniendo en cuenta que el subtipo amnésico del DCL es el que presenta mayor progresión a demencia considerando diferentes intervalos de seguimiento (Forlenza et al., 2009; Serrano, Dillon, Leis, Taragano & Allegri, 2013).

El análisis de regresión logística binaria mostró que tan sólo la subescala de Memoria contribuyó de forma significativa a la predicción del modelo que obtuvo una tasa de clasificación correcta de 81.1%. Este dato aporta otra evidencia de que la pérdida de memoria suele ser el primero y el más distintivo síntoma de la DTA. Alegret et al. (2014) realizaron un estudio en el que siguieron a 39 sujetos con DCL aportando datos neurológicos, neuropsicológicos y de neuroimagen funcional (SPECT) y encontraron que tan sólo la afectación de la memoria objetivada con los resultados en

## Discusión

las pruebas neuropsicológicas fue asociada con la evolución de DCL a DTA en un período de cuatro años. Baerresen et al. (2015) comprobaron que solamente el Test de Recuerdo Verbal Selectivo de Buschke predijo la conversión de DCL a demencia en un período de dos años, clasificando correctamente a un 96.2% de los sujetos. Hamel et al. (2015) realizaron un estudio de seguimiento de diez años de 849 sujetos con DCL y encontraron que las diferencias entre los individuos convertidores frente a los no convertidores pudieron establecerse en los siete años previos a la progresión sólo con los resultados en las pruebas de memoria episódica y en los tres años previos a la progresión utilizando los resultados en pruebas de función ejecutiva. Han sido numerosos los estudios que han demostrado la precisión de los tests de memoria para predecir la conversión de DCL a DTA mostrando un poder predictivo global mayor al 80%, utilizando pruebas como el TRVS, el Test de Aprendizaje verbal de California, el Test de Aprendizaje auditivo-verbal de Rey, entre otros (ver revisión de Belleville, Fouquet, Duchesne, Collins, & Hudon, 2014).

### *Limitaciones y perspectivas de futuro*

El presente trabajo de investigación presenta algunas limitaciones. La primera es que la muestra de sujetos cognitivamente sanos es limitada. Este hecho ha podido afectar a las correlaciones de las variables sociodemográficas con las subescalas de la DRS-2. Además, teniendo en cuenta que es un estudio clínico, cuya muestra fue seleccionada por derivaciones consecutivas, no es posible la generalización de los resultados a la población. No obstante, el ajuste conservador de la significación por Bonferroni fue utilizado para garantizar la robustez de los resultados obtenidos. Debemos subrayar que los participantes cognitivamente sanos acudieron solos a la consulta, por lo que la información proporcionada no pudo ser contrastada por terceras personas (familiares y allegados). Por otro lado, aunque los grupos no estaban

## Discusión

equiparados por edad, sexo y nivel de lectura, se aplicó el análisis de la covarianza para controlar el efecto de estos factores sobre el rendimiento cognitivo de los sujetos.

En el presente trabajo se evaluaron sujetos con DCL de subtipo amnésico y DTA en fase leve, sin embargo, la inclusión de pacientes con otros tipos de demencia (vascular, fronto-temporal, demencia por EP, etc.), así como con DCL de subtipo no amnésico, sería altamente recomendable en futuras investigaciones para estudiar la utilidad clínica de la escala en estas poblaciones. Sería también conveniente realizar en futuros estudios un análisis factorial confirmatorio de las cinco subescalas de la DRS-2 para comprobar hasta qué punto los ítems que las conforman representan adecuadamente los constructos latentes de interés. También se hace evidente la necesidad de estudiar en futuras investigaciones la validez concurrente de las subescalas de Atención y Construcción con otras variables de criterio, dadas las correlaciones débiles que han obtenido dichas subescalas con sus respectivos criterios de validez en el presente estudio. Por otro lado, aumentar el grupo de sujetos con DCL amnésico uni- y multidominio e incluir a personas con DCL de subtipo no amnésico sería recomendable para comparar el rendimiento de estos grupos en la escala. Por último, llevar a cabo estudios longitudinales con la DRS-2 en el futuro ayudaría a determinar la capacidad de la escala para detectar los cambios cognitivos a lo largo del tiempo.





*CAPÍTULO 8. CONCLUSIONES*





## Conclusiones

El presente trabajo de investigación ha aportado datos sobre la utilidad clínica de la Escala de Demencia de Mattis-2 (DRS-2) en una muestra de sujetos que presentan demencia tipo Alzheimer y deterioro cognitivo leve de tipo amnésico. La escala ha demostrado tener buena consistencia interna, validez concurrente y alta precisión diagnóstica, lo que la convierte en un instrumento fiable y válido para la evaluación del deterioro cognitivo y para la detección de la DTA y el DCL en las personas mayores de 60 años en España.

- I. La escala ha demostrado tener una buena consistencia interna (coeficiente de alfa  $> 0.70$ ), siendo las subescalas de Memoria y Conceptualización las que han obtenido los coeficientes de fiabilidad más altos en comparación con los otros subtests. También ha obtenido una buena validez concurrente, siendo la correlación entre la escala global y el MMSE-37 mayor a 0.75. La subescala de Memoria ha demostrado tener una alta validez de criterio ( $>0.80$ ), seguida por las subescalas de I/P y CP que han obtenido una correlación moderada con sus criterios de validez. Las subescalas de Atención y Construcción presentaron valores marginales de fiabilidad y validez, por lo que la interpretación de los resultados obtenidos en estos subtests debe realizarse con precaución.
  
- II. Se ha demostrado la influencia de las variables sociodemográficas (edad, sexo) y el nivel de lectura sobre el rendimiento en la DRS-2, un hecho ampliamente corroborado en la literatura. En concreto, se ha encontrado una correlación negativa entre la edad y el rendimiento en la escala global, mientras que con el TAP fue positiva. También, se han encontrado diferencias entre hombres y mujeres en la escala global, con las mujeres puntuando más alto que los hombres. No se ha encontrado un efecto claro o

## Conclusiones

generalizado de las variables sociodemográficas sobre las puntuaciones en las diferentes subescalas.

- III. La escala DRS-2 ha demostrado tener una alta capacidad diagnóstica para detectar DTA leve ( $ABC = 0.98$ ) y DCL ( $ABC = 0.89$ ), sin embargo ha obtenido una baja  $Sp$  (56%) en la discriminación entre ambas condiciones ( $ABC = 0.81$ ). Las subescalas con mejor validez clínica en el presente estudio fueron las subescalas de Memoria e I/P, siendo la subescala de Memoria la que mejor ha discriminado entre los grupos.
- IV. Se han aportado puntuaciones ajustadas de la escala global para corregir el efecto de las variables sociodemográficas sobre la DRS-2. La mejora observada en la precisión diagnóstica de la escala ajustada fue mínima y no alcanzó significación estadística.
- V. El presente estudio ha demostrado también que la subescala de Memoria de la escala DRS-2 es la que mejor predice la progresión del DCL a DTA en un período de 12 meses de seguimiento, con un porcentaje global de clasificación correcta mayor al 80%. Este hallazgo respalda el déficit de memoria como uno de los marcadores neuropsicológicos que mejor predicen la conversión a demencia en sujetos con deterioro cognitivo leve.

*CAPÍTULO 9. CONCLUSIONS*



## Conclusions

The present study is the first to comprehensively analyse the psychometric properties of the DRS-2 scale and its clinical utility in the Spanish population. Our findings showed that the DRS-2 has good internal consistency, concurrent validity and high diagnostic accuracy, which makes it a reliable and valid instrument for cognitive evaluation and for detecting dementia and MCI in people over 60 years of age in Spain.

- I. The global scale obtained a good internal consistency (alpha coefficient higher than 0.70), with Memory and Conceptualization subscales showing the highest alpha coefficients. The DRS-2 also showed a good criterion validity. A strong positive correlation was found between the global scale and the MMSE-37 ( $>0.75$ ). Memory subscale demonstrated the highest criterion validity ( $>0.80$ ), followed by the Initiation/Perseveration and Conceptualization subscales which have obtained a moderate correlation with their criterion measures. Attention and Construction subscales showed marginal values of reliability and validity, therefore scores of these subtests should be interpreted with caution.
- II. We found an influence of sociodemographic variables (age and gender) and reading level measured by the WAT test on the DRS-2 global scores. Our findings showed that being male, older and obtaining lower WAT scores were associated with poor performance on the DRS-2. The influence of age and education on DRS-2 scores has been widely demonstrated in the literature. However, no clear or generalized effect of sociodemographic variables on the subscales scores was found in the present study.
- III. The DRS-2 showed a high diagnostic capacity for the detection of mild AD (AUC = 0.98) and MCI (AUC= 0.89), however presented a fair specificity of

## Conclusions

56% for the discrimination between both conditions (AUC = 0.81). The subscales with better clinical validity in the present study were the Memory and Initiation/Perseveration subscales. The Memory subscale best discriminated between all three groups, obtaining a better diagnostic accuracy than the global scale.

- IV. The DRS-2 scores, adjusted by socio-demographic characteristics, were calculated through hierarchical multiple regression analysis. There was a slight increase in the discriminative capacity of the DRS-2 adjusted scores, but it did not reach statistical significance in the present sample.
  
- V. The Memory subscale of the DRS-2 best predicted progression of MCI to DAT in a 12-month period follow-up, with an overall correct classification rate of 81%. This finding supports the fact that memory deficits is one of the neuropsychological markers that best predict conversion to dementia in subjects with mild cognitive impairment.

*REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS*





## Referencias bibliográficas

- Aarsland, D., Litvan, I., Salmon, D., Galasko, D., Wentzel-Larsen, T., & Larsen, J. P. (2003). Performance on the dementia rating scale in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies: comparison with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *74*(9), 1215-1220.
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., ... Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, *7*(3), 270-279.
- Albert, M. S., Moss, M. B., Tanzi, R., & Jones, K. (2001). Preclinical prediction of AD using neuropsychological tests. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *7*(5), 631-639.
- Alden, D., Austin, C., & Sturgeon, R. (1989). A correlation between the Geriatric Depression Scale long and short forms. *Journal of Gerontology*, *44*(4), P124-125.
- Alegret, M., Cuberas-Borrós, G., Espinosa, A., Valero, S., Hernández, I., Ruíz, A., ... Boada, M. (2014). Cognitive, genetic, and brain perfusion factors associated with four year incidence of Alzheimer's disease from mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, *41*(3), 739-748.
- Alexander, M., Perera, G., Ford, L., Arrighi, H. M., Foskett, N., Debove, C., ... Gordon, M. F. (2015). Age-Stratified Prevalence of Mild Cognitive Impairment and Dementia in European Populations: A Systematic Review. *Journal of*

## Referencias bibliográficas

- Alzheimer's Disease*, 48(2), 355-359.
- Alexopoulos, P., Grimmer, T., Pernecky, R., Domes, G., & Kurz, A. (2006). Progression to dementia in clinical subtypes of mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 22(1), 27-34.
- Almeida, O. P., Hulse, G. K., Lawrence, D., & Flicker, L. (2002). Smoking as a risk factor for Alzheimer's disease: contrasting evidence from a systematic review of case-control and cohort studies. *Addiction (Abingdon, England)*, 97(1), 15-28.
- Amaducci, L., Baldereschi, M., Amato, M. P., Lippi, A., Nencini, P., Maggi, S., & Litvak, J. (1991). The World Health Organization cross-national research program on age-associated dementias. *Aging (Milan, Italy)*, 3(1), 89-96.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DMS-IV)*, (4<sup>th</sup> ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DMS-V)*, (5<sup>th</sup> ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Andrés, P., Parmentier, F. B. R., & Escera, C. (2006). The effect of age on involuntary capture of attention by irrelevant sounds: a test of the frontal hypothesis of aging. *Neuropsychologia*, 44(12), 2564-2568.
- Ardila, A., Ostrosky-Solis, F., Rosselli, M., & Gómez, C. (2000). Age-related cognitive decline during normal aging: the complex effect of education. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 15(6), 495-513.
- Arguvanli, S., Akin, S., Deniz Safak, E., Mucuk, S., Öztürk, A., Mazicioglu, M. M., ...

## Referencias bibliográficas

- Göçer, S. (2015). Prevalence of cognitive impairment and related risk factors in community-dwelling elderly in Kayseri, Turkey. *Turkish Journal of Medical Sciences, 45*, 1167-1172.
- Arvanitakis, Z., Wilson, R. S., Bienias, J. L., Evans, D. A., & Bennett, D. A. (2004). Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Archives of Neurology, 61*(5), 661-666.
- Baerresen, K. M., Miller, K. J., Hanson, E. R., Miller, J. S., Dye, R. V., Hartman, R. E., ... Small, G. W. (2015). Neuropsychological tests for predicting cognitive decline in older adults. *Neurodegenerative Disease Management, 5*(3), 191-201.
- Baldereschi, M., Meneghini, F., Quiroga, P., Alcala, C., Mamo, J., Muscat, P., ... Katzman, R. (1994). Cognitive versus functional screening for dementia across different countries: crosscultural validation of the Minimental State Examination (MMSE) and of the Pfeffer functional activities questionnaire (PFAQ) against the standardized clinical diagnosis of dementia. *Neurology, 44*(Supl 2), A365.
- Baldo, J. V., Shimamura, A. P., Delis, D. C., Kramer, J., & Kaplan, E. (2001). Verbal and design fluency in patients with frontal lobe lesions. *Journal of the International Neuropsychological Society, 7*(5), 586-596.
- Baltes, P. B., Baltes, M. M. (1990). Psychological perspectives on successful aging: The model of selective optimization with compensation. In P. B. Baltes & M. M. Baltes (Eds.). *Successful aging: Perspectives from the behavioral sciences* (pp. 1-34). New York: Cambridge University Press.
- Bank, A. L., Yochim, B. P., MacNeill, S. E., & Lichtenberg, P. A. (2000). Expanded normative data for the Mattis Dementia Rating Scale for use with urban, elderly medical patients. *The Clinical Neuropsychologist, 14*(2), 149-156.

## Referencias bibliográficas

- Bausela, E. (2008). Neuropsychological assessment to adult population; assessment instruments. *Cuadernos de Neuropsicología*, 2(2): 136- 149.
- Bausela, E. (2010). Validación concurrente de la batería Luria- DNA frente a las escalas de inteligencia Wechsler (WAIS- III). *Archivos de Neurociencias*, 15(1): 17- 24.
- Bayley, P. J., Salmon, D. P., Bondi, M. W., Bui, B. K., Olichney, J., Delis, D. C., ... Thal, L. J. (2000). Comparison of the serial position effect in very mild Alzheimer's disease, mild Alzheimer's disease, and amnesia associated with electroconvulsive therapy. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 6(3), 290-298.
- Belaus, A., Fernández, L. A., Farías-Sarquis, Y., & Bueno, A. M. (2015). Is the Mattis Dementia Rating Scale appropriate to detect Mild Cognitive Impairment? *Revista Chilena de Neuropsicología*, 10(1), 8-13.
- Belleville, S., Fouquet, C., Duchesne, S., Collins, D. L., & Hudon, C. (2014). Detecting early preclinical Alzheimer's disease via cognition, neuropsychiatry, and neuroimaging: qualitative review and recommendations for testing. *Journal of Alzheimer's Disease*, 42(Suppl 4), S375-382.
- Benton, A. L., Hamsher, K. (1989). *Multilingual Aphasia Examination. Manual of instructions (2nd ed.)*. Iowa City: AJA Associates.
- Bermejo Pareja, F. (2007). *Salud y capacidad funcional en los mayores. Estudio de la cohorte NEDICES*. Madrid: Edinasa.
- Bermejo-Pareja, F., Benito-León, J., Vega, S., Medrano, M. J., Román, G. C., & Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. (2008). Incidence and subtypes of dementia in three elderly populations of central Spain. *Journal of the Neurological Sciences*, 264(1-2), 63-72.

## Referencias bibliográficas

- Bermejo-Pareja, F., Benito-León, J., Vega, S., Olazarán, J., de Toledo, M., Díaz-Guzmán, J., ... Román, G. C. (2009). Consistency of clinical diagnosis of dementia in NEDICES: A population-based longitudinal study in Spain. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 22(4), 246-255.
- Bermejo-Pareja, F., Contador, I., Trincado, R., Lora, D., Sánchez-Ferro, Á., Mitchell, A. J., ... Benito-León, J. (2015). Prognostic Significance of Mild Cognitive Impairment Subtypes for Dementia and Mortality: Data from the NEDICES Cohort. *Journal of Alzheimer's Disease*, 50(3), 719-731.
- Bermejo, F., Villanueva C., Castillo, J., & Sánchez, F. (2003). Deterioro cognitivo leve. Revisión breve de una nueva entidad clínica. *Actualidades en Neurología, neurociencias y envejecimiento*, 1(3), 164-171.
- Bezdicek, O., Michalec, J., Nikolai, T., Havrnkov, P., Roth, J., Jech, R., & Ruicka, E. (2015). Clinical Validity of the Mattis Dementia Rating Scale in Differentiating Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease and Normative Data. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 39(5-6), 303-311.
- Binetti, G., Magni, E., Padovani, A., Cappa, S. F., Bianchetti, A., & Trabucchi, M. (1996). Executive dysfunction in early Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 60(1), 91-93.
- Blacker, D., Lee, H., Muzikansky, A., Martin, E. C., Tanzi, R., McArdle, J. J., ... Albert, M. (2007). Neuropsychological measures in normal individuals that predict subsequent cognitive decline. *Archives of Neurology*, 64(6), 862-871.
- Blackford, R. C., & La Rue, A. (1989). Criteria for diagnosing age-associated memory impairment: Proposed improvements from the field. *Developmental Neuropsychology*, 5(4), 295-306.

## Referencias bibliográficas

- Blennow, K. (2004). Cerebrospinal fluid protein biomarkers for Alzheimer's disease. *NeuroRX*, 1(2), 213-225.
- Blennow, K., de Leon, M. J., & Zetterberg, H. (2006). Alzheimer's disease. *Lancet (London, England)*, 368(9533), 387-403.
- Blennow, K., Mattsson, N., Schöll, M., Hansson, O., & Zetterberg, H. (2015). Amyloid biomarkers in Alzheimer's disease. *Trends in Pharmacological Sciences*, 36(5), 297-309.
- Bond, J., Stave, C., Sganga, A., O'Connell, B., & Stanley, R. L. (2005). Inequalities in dementia care across Europe: key findings of the Facing Dementia Survey. *International Journal of Clinical Practice. Supplement*, (146), 8-14.
- Bondi, M. W., Monsch, A. U., Galasko, D., Butters, N., Salmon, D. P., & Delis, D. C. (1994). Preclinical cognitive markers of dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychology*, 8(3), 374-384.
- Bondi, M. W., Serody, A. B., Chan, A. S., Ebersson-Shumate, S. C., Delis, D. C., Hansen, L. A., & Salmon, D. P. (2002). Cognitive and neuropathologic correlates of Stroop Color-Word Test performance in Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 16(3), 335-343.
- Borroni, B., Di Luca, M., & Padovani, A. (2006). Predicting Alzheimer dementia in mild cognitive impairment patients. Are biomarkers useful? *European Journal of Pharmacology*, 545(1), 73-80.
- Boxer, A. L., & Miller, B. L. (2005). Clinical features of frontotemporal dementia. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 19 Suppl 1, S3-6.
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, 82(4), 239-259.

## Referencias bibliográficas

- Braaten, A. J., Parsons, T. D., McCue, R., Sellers, A., & Burns, W. J. (2006). Neurocognitive differential diagnosis of dementing diseases: Alzheimer's Dementia, Vascular Dementia, Frontotemporal Dementia, and Major Depressive Disorder. *The International Journal of Neuroscience*, *116*(11), 1271-1293.
- Brown, G. G., Rahill, A. A., Gorell, J. M., McDonald, C., Brown, S. J., Sillanpaa, M., & Shults, C. (1999). Validity of the Dementia Rating Scale in assessing cognitive function in Parkinson's disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *12*(4), 180-188.
- Buschke, H. (1984). Cued recall in amnesia. *Journal of Clinical Neuropsychology*, *6*(4), 433-440.
- Busse, A., Hensel, A., Gühne, U., Angermeyer, M. C., & Riedel-Heller, S. G. (2006). Mild cognitive impairment: long-term course of four clinical subtypes. *Neurology*, *67*(12), 2176-2185.
- Cacho, J., García-García, R., Arcaya, J., Vicente, J.L., Lantada, N. (1999). Una propuesta de aplicación y puntuación del test del reloj en la enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurología*, *28*(7), 648-55.
- Cahn-Weiner, D. A., Grace, J., Ott, B. R., Fernandez, H. H., & Friedman, J. H. (2002). Cognitive and behavioral features discriminate between Alzheimer's and Parkinson's disease. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, *15*(2), 79-87.
- Calero, M. D., Arnedo, M. L., Navarro, E., Ruiz-Pedrosa, M., & Carnero, C. (2002). Usefulness of a 15-item version of the Boston Naming Test in neuropsychological assessment of low-educational elders with dementia. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*,

## Referencias bibliográficas

57(2), 187-191.

- Carnero-Pardo, C. (2005). *El Eurotest: Test Europeo de Detección de Deterioro Cognitivo*. (Tesis doctoral). Granada: Universidad de Granada. Recuperado de: <http://www.eurotest.es/tesis.doctoral.pdf>
- Carnero-Pardo, C., Gurpegui, M., Sanchez-Cantalejo, E., Frank, A., Mola, S., Barquero, M. S., ... Trans-EUROTEST Group. (2006). Diagnostic accuracy of the Eurotest for dementia: a naturalistic, multicenter phase II study. *BMC Neurology*, 6, 15.
- Carnero-Pardo, C., Lendínez-González, A. (1999). Utilidad del test de fluencia verbal semántica en el diagnóstico de demencia. *Revista de neurología*, 29(8), 709-714.
- Carnero-Pardo, C., & Montoro-Ríos, M. T. (2004). [Preliminary evaluation of a new screening test for dementia (Eurotest)]. *Revista De Neurologia*, 38(3), 201-209.
- Carone, D. A. (2007). E. Strauss, E. M. S. Sherman, & O. Spreen, *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary: A Review of: «(3rd ed.), Oxford University Press, New York, 2006.» Applied Neuropsychology*, 14(1), 62-63.
- Castilla-Rilo, J., López-Arrieta, J. M., Bermejo-Pareja, F., Ruiz, M., Sánchez-Sánchez, F., & Trincado, R. (2007). Instrumental activities of daily living in the screening of dementia in population studies—response to comments by Sikkes et al. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 22(9), 932-933.
- Cervilla, J. A. (2000). Smoking, drinking, and incident cognitive impairment: a cohort community based study included in the Gospel Oak project. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 68(5), 622-626.
- Chan, A. S., Choi, A., Chiu, H., & Lam, L. (2003). Clinical validity of the Chinese version of Mattis Dementia Rating Scale in differentiating dementia of



## Referencias bibliográficas

- Alzheimer's type in Hong Kong. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 9(1), 45-55.
- Chan, A. S., Choi, M. K., & Salmon, D. P. (2001). The effects of age, education, and gender on the Mattis Dementia Rating Scale performance of elderly Chinese and American individuals. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, 56(6), P356-363.
- Chan, I. H. L., & Siu, A. M. H. (2005). A study of the reliability and validity of the Chinese version of the Dementia Rating Scale. *International Psychogeriatrics*, 17(1), 69-79.
- Chapman, D. P., Williams, S. M., Strine, T. W., Anda, R. F., & Moore, M. J. (2006). Dementia and its implications for public health. *Preventing Chronic Disease*, 3(2), A34.
- Chase, T. N., Foster, N. L., Fedio, P., Brooks, R., Mansi, L., & Di Chiro, G. (1984). Regional cortical dysfunction in Alzheimer's disease as determined by positron emission tomography. *Annals of Neurology*, 15 Suppl, S170-174.
- Chertkow, H., Nasreddine, Z., Joanette, Y., Drolet, V., Kirk, J., Massoud, F., ... Bergman, H. (2007). Mild cognitive impairment and cognitive impairment, no dementia: Part A, concept and diagnosis. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 3(4), 266-282.
- Coblentz, J. M. (1973). Presenile Dementia: Clinical Aspects and Evaluation of Cerebrospinal Fluid Dynamics. *Archives of Neurology*, 29(5), 299.
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed). Hillsdale, N.J: L. Erlbaum Associates.
- Collette, F., Van der Linden, M., & Salmon, E. (1999). Executive dysfunction in

## Referencias bibliográficas

- Alzheimer's disease. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 35(1), 57-72.
- Contador, I., Almondes, K., Fernández-Calvo, B., Boycheva, E., Puertas-Martín, V., Benito-León, J., & Bermejo-Pareja, F. (2016a). Semantic Verbal Fluency: Normative Data in Older Spanish Adults From NEDICES Population-Based Cohort. *Archives of Clinical Neuropsychology* (in press).
- Contador, I., Bermejo-Pareja, F., Del Ser, T., & Benito-León, J. (2015). Effects of education and word reading on cognitive scores in a community-based sample of Spanish elders with diverse socioeconomic status. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 37(1), 92-101.
- Contador, I., Bermejo-Pareja, F., Fernández-Calvo, B., Boycheva, E., Tapias, E., Llamas, S., & Benito-León, J. (2016b). The 37 item Version of the Mini-Mental State Examination: Normative Data in a Population-Based Cohort of Older Spanish Adults (NEDICES). *Archives of Clinical Neuropsychology*, 31(3), 263-272.
- Contador, I., Bermejo-Pareja, F., Puertas-Martin, V., & Benito-Leon, J. (2015). Childhood and Adulthood Rural Residence Increases the Risk of Dementia: NEDICES Study. *Current Alzheimer Research*, 12(4), 350-357.
- Contador, I., Fernández-Calvo, B., Ramos, F., & Olazarán, J. (2016). Influence of Educational Attainment on Cognition-Based Intervention Programs for Persons with Mild Alzheimer's Disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 22(5), 577-582

## Referencias bibliográficas

- Contador, I., Fernández-Calvo, B., Ramos, F., Tapias-Merino, E., Bermejo-Pareja, F. (2010). El cribado de la demencia en atención primaria. Revisión crítica. *Revista de Neurología*, 51(11), 677-686.
- Contador, I., & Ramos Campos, F. (2009). La Neuropsicología en la Enfermedad de Alzheimer. In I. Contador (Ed.), *La Enfermedad de Alzheimer -desde la Neuropsicología a la Intervención Psicosocial* (pp. 53-82). Cuacos de Yuste, Cáceres: Fundación Academia Europea de Yuste.
- Contador-Castillo, I., Fernández-Calvo, B., Ramos, C. F., Cacho, G. J., Rodríguez, P. R. (2009). Deterioro de la memoria no verbal en la demencia tipo Alzheimer: ¿olvido o adquisición? *Psicothema*, 21(1), 15-20.
- Cooper, P. V. (1990). Discourse production and normal aging: performance on oral picture description tasks. *Journal of Gerontology*, 45(5), P210-214.
- Cooper, C., Li, R., Lyketsos, C., & Livingston, G. (2013). Treatment for mild cognitive impairment: systematic review. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 203(3), 255-264.
- Cotman, C. W., & Berchtold, N. C. (2002). Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends in Neurosciences*, 25(6), 295-301.
- Cronin-Golomb, A. (1990). Abstract thought in aging and age-related neurological disease. En F. Boller y J. Grafman (Eds.), *Handbook of neuropsychology*, vol. 5 (pp. 279-309). Amsterdam: Elsevier.
- Crook, T., Bartus, R. T., Ferris, S. H., Whitehouse, P., Cohen, G. D., & Gershon, S. (1986). Age-associated memory impairment: Proposed diagnostic criteria and measures of clinical change — report of a national institute of mental health work group. *Developmental Neuropsychology*, 2(4), 261-276.

## Referencias bibliográficas

- de Pedro-Cuesta, J., Virués-Ortega, J., Vega, S., Seijo-Martínez, M., Saz, P., Rodríguez, F., ... del Barrio, J. L. (2009). Prevalence of dementia and major dementia subtypes in Spanish populations: a reanalysis of dementia prevalence surveys, 1990-2008. *BMC Neurology*, 9, 55.
- de Vugt, M. E., & Verhey, F. R. (2013). The impact of early dementia diagnosis and intervention on informal caregivers. *Progress in Neurobiology*, 110(0), 54-62.
- Del Ser, T., González-Montalvo, J. I., Martínez-Espinosa, S., Delgado-Villapalos, C., & Bermejo, F. (1997). Estimation of premorbid intelligence in Spanish people with the Word Accentuation Test and its application to the diagnosis of dementia. *Brain and Cognition*, 33(3), 343-356.
- Del Ser, T., Sánchez, F., García de Yébenes, M.J., Otero, A., Zunzunegui, M.V., Muñoz, D.G. (2004). Versión española del test de los siete minutos. Datos normativos de una muestra poblacional de ancianos de más de 70 años. *Neurología*, 19(7), 344-58.
- Delis, D. C., Massman, P. J., Butters, N., Salmon, D. P., & et al. (1991). Profiles of demented and amnesic patients on the California Verbal Learning Test: Implications for the assessment of memory disorders. *Psychological Assessment*, 3(1), 19-26.
- Devore, E. E., Grodstein, F., van Rooij, F. J. A., Hofman, A., Stampfer, M. J., Witteman, J. C. M., & Breteler, M. M. B. (2010). Dietary antioxidants and long-term risk of dementia. *Archives of Neurology*, 67(7), 819-825.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Dekosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., ... Scheltens, P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *The Lancet*.

## Referencias bibliográficas

- Neurology*, 6(8), 734-746.
- Duff, K., Schoenberg, M. R., Mold, J. W., Scott, J. G., & Adams, R. L. (2011). Gender differences on the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status subtests in older adults: baseline and retest data. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 33(4), 448-455.
- Dyer, F. N. (1973). The Stroop phenomenon and its use in the study of perceptual, cognitive, and response processes. *Memory & Cognition*, 1(2), 106-120.
- Ebly, E. M., Hogan, D. B., & Parhad, I. M. (1995). Cognitive impairment in the nondemented elderly. Results from the Canadian Study of Health and Aging. *Archives of Neurology*, 52(6), 612-619.
- Edmonds, E. C., Delano-Wood, L., Galasko, D. R., Salmon, D. P., Bondi, M. W., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2015). Subtle Cognitive Decline and Biomarker Staging in Preclinical Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 47(1), 231-242.
- Egli, S. C., Beck, I. R., Berres, M., Foldi, N. S., Monsch, A. U., & Sollberger, M. (2014). Serial position effects are sensitive predictors of conversion from MCI to Alzheimer's disease dementia. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 10(5 Suppl), S420-424.
- Elliott, R. (2003). Executive functions and their disorders. *British Medical Bulletin*, 65, 49-59.
- Erber, J. T. (2013). *Aging and older adulthood*. Chichester, West Sussex: Wiley-Blackwell.
- Erikson, E. H., Paul, I. H., Heider, F., & Gardner, R. W. (1959). *Psychological issues (Vol. 1)*. New York: International Universities Press.

## Referencias bibliográficas

- Fagan, A. M. (2014). CSF Biomarkers of Alzheimer's Disease: Impact on Disease Concept, Diagnosis, and Clinical Trial Design. *Advances in Geriatrics, 2014*, 1-14.
- Farris, W., Mansourian, S., Chang, Y., Lindsley, L., Eckman, E. A., Frosch, M. P., ... Guenette, S. (2003). Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid beta-protein, and the beta-amyloid precursor protein intracellular domain in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 100*(7), 4162-4167.
- Fein, G., Di Sclafani, V., Tanabe, J., Cardenas, V., Weiner, M. W., Jagust, W. J., ... Chui, H. (2000). Hippocampal and cortical atrophy predict dementia in subcortical ischemic vascular disease. *Neurology, 55*(11), 1626-1635.
- Feldman, H. H., Jacova, C., Robillard, A., Garcia, A., Chow, T., Borrie, M., ... Chertkow, H. (2008). Diagnosis and treatment of dementia: 2. Diagnosis. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Medicale Canadienne, 178*(7), 825-836.
- Fernandez, A. L., & Scheffel, D. L. (2003). A Study of the Criterion Validity of the Mattis Dementia Rating Scale. *International Journal of Testing, 3*(1), 49-58.
- Fiest, K. M., Roberts, J. I., Maxwell, C. J., Hogan, D. B., Smith, E. E., Frolkis, A., ... Jetté, N. (2016). The Prevalence and Incidence of Dementia Due to Alzheimer's Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis. *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques, 43 Suppl 1*, S51-82.
- Finkel, D., & Pedersen, N. L. (2004). Processing Speed and Longitudinal Trajectories of Change for Cognitive Abilities: The Swedish Adoption/Twin Study of Aging.

## Referencias bibliográficas

- Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 11(2-3), 325-345.
- Fischer, P., Jungwirth, S., Zehetmayer, S., Weissgram, S., Hoenigschnabl, S., Gelpi, E., ... Tragl, K. H. (2007). Conversion from subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer dementia. *Neurology*, 68(4), 288-291.
- Fisher, D. L., & Glaser, R. A. (1996). Molar and latent models of cognitive slowing: Implications for aging, dementia, depression, development, and intelligence. *Psychonomic Bulletin & Review*, 3(4), 458-480.
- Fitzpatrick-Lewis, D., Warren, R., Ali, M. U., Sherifali, D., & Raina, P. (2015). Treatment for mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Open*, 3(4), E419-427.
- Florkowski, C. M. (2008). Sensitivity, specificity, receiver-operating characteristic (ROC) curves and likelihood ratios: communicating the performance of diagnostic tests. *The Clinical Biochemist. Reviews / Australian Association of Clinical Biochemists*, 29 Suppl 1, S83-87.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189-198.
- Forlenza, O. V., Diniz, B. S., Nunes, P. V., Memória, C. M., Yassuda, M. S., & Gattaz, W. F. (2009). Diagnostic transitions in mild cognitive impairment subtypes. *International Psychogeriatrics / IPA*, 21(6), 1088-1095.
- Franzen, M. D. (2000). *Reliability and validity in neuropsychological assessment*. Recuperado a partir de <http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4757-3224-5>
- Fratiglioni, L., Paillard-Borg, S., & Winblad, B. (2004). An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *The Lancet*.

## Referencias bibliográficas

- Neurology*, 3(6), 343-353.
- Freedman, M. (Ed.). (1994). *Clock drawing: a neuropsychological analysis*. New York: Oxford University Press.
- Freidl, W., Strongegger, W.-J., Berghold, A., Reinhart, B., Petrovic, K., & Schmidt, R. (2002). The agreement of the Mattis Dementia Rating Scale with the Mini-Mental State Examination. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 17(7), 685-686.
- Ganguli, M., Dodge, H. H., Shen, C., & DeKosky, S. T. (2004). Mild cognitive impairment, amnesic type: an epidemiologic study. *Neurology*, 63(1), 115-121.
- Ganguli, M., Snitz, B. E., Lee, C.-W., Vanderbilt, J., Saxton, J. A., & Chang, C.-C. H. (2010). Age and education effects and norms on a cognitive test battery from a population-based cohort: The Monongahela–Youghiogheny Healthy Aging Team. *Aging & Mental Health*, 14(1), 100-107.
- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K., ... International Psychogeriatric Association Expert Conference on mild cognitive impairment. (2006). Mild cognitive impairment. *Lancet (London, England)*, 367(9518), 1262-1270.
- Gifford, D. R., & Cummings, J. L. (1999). Evaluating dementia screening tests: methodologic standards to rate their performance. *Neurology*, 52(2), 224-227.
- Golden, C. (1978). *Stroop Color and Word Test. Manual for Clinical and Experimental Uses*. Chicago, Illinois: Skoelting.
- Gomar, J. J., Bobes-Bascaran, M. T., Conejero-Goldberg, C., Davies, P., Goldberg, T. E., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2011). Utility of combinations of biomarkers, cognitive markers, and risk factors to predict



## Referencias bibliográficas

- conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease in patients in the Alzheimer's disease neuroimaging initiative. *Archives of General Psychiatry*, 68(9), 961-969.
- Goodglass, H., & Kaplan, E. (1972). *The assessment of aphasia and related disorders*. Philadelphia: Lea & Febiger.
- Goodglass, H., Wingfield, A., & Hyde, M. R. (1998). The boston corpus of aphasic naming errors. *Brain and Language*, 64(1), 1-27.
- Graham, N. L., Emery, T., & Hodges, J. R. (2004). Distinctive cognitive profiles in Alzheimer's disease and subcortical vascular dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 75(1), 61-71.
- Green, R. C., Woodard, J. L., & Green, J. (1995). Validity of the Mattis Dementia Rating Scale for detection of cognitive impairment in the elderly. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 7(3), 357-360.
- Grober, E., & Buschke, H. (1987). Genuine memory deficits in dementia. *Developmental Neuropsychology*, 3(1), 13-36.
- Grober, E., Lipton, R. B., Hall, C., & Crystal, H. (2000). Memory impairment on free and cued selective reminding predicts dementia. *Neurology*, 54(4), 827-832.
- Growdon, J. H. (1999). Biomarkers of Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 56(3), 281-283.
- Guardia, J., Peña-Casanova, J., Bertran Serra, I., Manero, R. M., Meza, M. Böhm, M.,... & Marti, A. (1997). Versión abreviada del test Barcelona. II: Puntuación global normalizada. *Neurología*, 12(3), 112-116.
- Hamel, R., Köhler, S., Sijm, A. M., Koene, T., Pijnenburg, Y., van der Flier, W., ...

## Referencias bibliográficas

- Ramakers, I. (2015). The trajectory of cognitive decline in the pre-dementia phase in memory clinic visitors: findings from the 4C-MCI study. *Psychological Medicine, 45*(7), 1509-1519.
- Hamilton, J. M., Salmon, D. P., Galasko, D., Delis, D. C., Hansen, L. A., Masliah, E., ... Thal, L. J. (2004). A comparison of episodic memory deficits in neuropathologically-confirmed Dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society, 10*(5), 689-697.
- Hempel, H., Blennow, K., Shaw, L. M., Hoessler, Y. C., Zetterberg, H., & Trojanowski, J. Q. (2010). Total and phosphorylated tau protein as biological markers of Alzheimer's disease. *Experimental Gerontology, 45*(1), 30-40.
- Hempel, H., Bürger, K., Teipel, S. J., Bokde, A. L. W., Zetterberg, H., & Blennow, K. (2008). Core candidate neurochemical and imaging biomarkers of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association, 4*(1), 38-48.
- Hanley, J. A., & McNeil, B. J. (1983). A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology, 148*(3), 839-843.
- Hartman, R. E., Laurer, H., Longhi, L., Bales, K. R., Paul, S. M., McIntosh, T. K., & Holtzman, D. M. (2002). Apolipoprotein E4 influences amyloid deposition but not cell loss after traumatic brain injury in a mouse model of Alzheimer's disease. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience, 22*(23), 10083-10087.
- Henry, J. D., & Crawford, J. R. (2004). A meta-analytic review of verbal fluency

## Referencias bibliográficas

- performance in patients with traumatic brain injury. *Neuropsychology*, 18(4), 621-628.
- Hinton, P. R., Brownlow, C., McMurray, I., & Cozens, B. (2004). *SPSS explained*. East Sussex, UK: Routledge.
- Hodges, J. R., & Graham, N. L. (2001). Vascular dementias. In J. R. Hodges (Ed.), *Early Onset Dementia: A Multidisciplinary Approach* (pp.319-337). Oxford: Oxford University Press.
- Hodges, J. R., & Patterson, K. (1995). Is semantic memory consistently impaired early in the course of Alzheimer's disease? Neuroanatomical and diagnostic implications. *Neuropsychologia*, 33(4), 441-459.
- Hooper, S. R. (1995). Relationship between the Luria-Nebraska Neuropsychological Battery and Woodcock-Johnson Tests of Achievement-Revised in children with psychiatric impairment. *Perceptual and Motor Skills*, 80(3c), 1353-1354.
- Huff, F.J. (1990). Language in normal aging and related neurological diseases. En F. Boller y J. Grafman (Eds.): *Handbook of Neuropsychology* (pp. 252-265). Amsterdam: Elsevier.
- Hurks, P. P. M., Vles, J. S. H., Hendriksen, J. G. M., Kalff, A. C., Feron, F. J. M., Kroes, M., ... Jolles, J. (2006). Semantic category fluency versus initial letter fluency over 60 seconds as a measure of automatic and controlled processing in healthy school-aged children. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 28(5), 684-695.
- Iachini, I., Iavarone, A., Senese, V. P., Ruotolo, F., & Ruggiero, G. (2009). Visuospatial memory in healthy elderly, AD and MCI: a review. *Current aging science*, 2(1), 43-59.

## Referencias bibliográficas

- Instituto Nacional de Estadística (INE). (2014). Proyección de la Población de España 2014-2064. Notas de prensa. Recuperado de:  
<http://www.ine.es/prensa/np870.pdf>
- Jack, C. R., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Shaw, L. M., Aisen, P. S., Weiner, M. W., ... Trojanowski, J. Q. (2010). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *The Lancet. Neurology*, 9(1), 119-128.
- Jacobs, D., Salmon, D. P., Tröster, A. I., & Butters, N. (1990). Intrusion errors in the figural memory of patients with Alzheimer's and Huntington's disease. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 5(1), 49-57.
- Jensen, M., Basun, H., & Lannfelt, L. (1995). Increased cerebrospinal fluid tau in patients with Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*, 186(2-3), 189-191.
- Jervis, L. L., Beals, J., Fickenscher, A., & Arciniegas, D. B. (2007). Performance on the Mini-Mental State Examination and Mattis Dementia Rating Scale among older American Indians. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 19(2), 173-178.
- Johnson, D. K., Storandt, M., Morris, J. C., & Galvin, J. E. (2009). Longitudinal Study of the Transition From Healthy Aging to Alzheimer Disease. *Archives of Neurology*, 66(10).
- Jurica, P., Christopher, L., Leitten, L., & Mattis, S. (2001). *DRS-2 Dementia Rating Scale*. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources, Inc.
- Kahana, E. (1975). A congruence model of person-environment interaction. In P.C. Windley, T. Byerts & E.C. Ernst (eds.), *Theoretical developments in*

## Referencias bibliográficas

- environments for aging* (pp. 181–214). Washington, DC: Gerontological Society of America.
- Kaplan, E. F., Goodglass, H., Weintraub, S., (1978). *The Boston Naming Test*. Philadelphia: Lea & Febiger.
- Karagiozis, H., Gray, S., Sacco, J., Shapiro, M., & Kawas, C. (1998). The Direct Assessment of Functional Abilities (DAFA): a comparison to an indirect measure of instrumental activities of daily living. *The Gerontologist*, 38(1), 113-121.
- Katsarou, Z., Bostantjopoulou, S., Zikouli, A., Kazazi, E., Kafantari, A., Tsiropoulou, V., ... Peitsidou, E. (2010). Performance of Greek demented and nondemented subjects on the Greek version of the Mattis Dementia Rating Scale. A validation study. *The International Journal of Neuroscience*, 120(11), 724-730.
- Katz, L., & Goldstein, G. (1993). The Luria- Nebraska Neuropsychological Battery and the WAIS-R in assessment of adults with specific learning disabilities. *Rehabilitation Counseling Bulletin*, 36(4): 190-198.
- Kemper, S., & Sumner, A. (2001). The structure of verbal abilities in young and older adults. *Psychology and Aging*, 16(2), 312-322.
- Knopman, D. S., Jack, C. R., Wiste, H. J., Weigand, S. D., Vemuri, P., Lowe, V. J., ... Petersen, R. C. (2013). Brain injury biomarkers are not dependent on  $\beta$ -amyloid in normal elderly. *Annals of Neurology*, 73(4), 472-480.
- Koponen, S., Taiminen, T., Kairisto, V., Portin, R., Isoniemi, H., Hinkka, S., & Tenovu, O. (2004). APOE-epsilon4 predicts dementia but not other psychiatric disorders after traumatic brain injury. *Neurology*, 63(4), 749-750.
- Kramer, A., & Madden, D. (2008). Attention. In F. Craik & T. Salthouse, *The handbook*

## Referencias bibliográficas

- of aging and cognition* (3rd Ed., pp. 189-249). New York: Psychology Press.
- Lansing, A. E., Ivnik, R. J., Cullum, C. M., & Randolph, C. (1999). An empirically derived short form of the Boston naming test. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, *14*(6), 481-487.
- Lara, E., Koyanagi, A., Olaya, B., Lobo, A., Miret, M., Tyrovolas, S., ... Haro, J. M. (2016). Mild cognitive impairment in a Spanish representative sample: prevalence and associated factors. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *31*(8), 858-867.
- Larson, E. B., Wang, L., Bowen, J. D., McCormick, W. C., Teri, L., Crane, P., & Kukull, W. (2006). Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Annals of Internal Medicine*, *144*(2), 73-81.
- Launer, L. J., Andersen, K., Dewey, M. E., Letenneur, L., Ott, A., Amaducci, L. A., ... Hofman, A. (1999). Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. European Studies of Dementia. *Neurology*, *52*(1), 78-84.
- Lavoie, M., Callahan, B., Belleville, S., Simard, M., Bier, N., Gagnon, L., ... Macoir, J. (2013). Normative data for the Dementia Rating Scale-2 in the French-Quebec population. *The Clinical Neuropsychologist*, *27*(7), 1150-1166.
- Lawton, M. P., & Nahemow, L. (1973). Ecology and the aging process. In C. Eisdorfer & M. P. Lawton (Eds.). *The psychology of adult development and aging*. Washington, DC: American Psychological Association

## Referencias bibliográficas

- Lei, X., Hu, Y., McArdle, J. J., Smith, J. P., & Zhao, Y. (2012). Gender Differences in Cognition among Older Adults in China. *Journal of Human Resources*, 47(4), 951-971.
- Lewis, R. D., Hutchens, T. A., & Garland, B. L. (1993). Cross-validation of the discriminative effectiveness of the Luria-Nebraska Neuropsychological Battery for learning disabled adolescents. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 8(5), 437-447.
- Lezak, M. D. (1982). The Problem of Assessing Executive Functions. *International Journal of Psychology*, 17(1-4), 281-297.
- Lezak, M. D. (Ed.). (2012). *Neuropsychological assessment* (5th ed). Oxford ; New York: Oxford University Press.
- Liz, L. G. (2010). *Estudio normativo de la Dementia Rating Scale-2 en una muestra poblacional española mayor de 60 años* (Tesis doctoral). Universidad de Salamanca, Salamanca, España.
- Llamas-Velasco, S., Contador, I., Villarejo-Galende, A., Lora-Pablos, D., & Bermejo-Pareja, F. (2015). Physical Activity as Protective Factor against Dementia: A Prospective Population-Based Study (NEDICES). *Journal of the International Neuropsychological Society*, 21(10), 861-867.
- Llamas-Velasco, S., Llorente-Ayuso, L., Contador, I., & Bermejo-Pareja, F. (2015). [Spanish versions of the Minimental State Examination (MMSE). Questions for their use in clinical practice]. *Revista De Neurologia*, 61(8), 363-371.
- Llebaria, G., Pagonabarraga, J., Kulisevsky, J., García-Sánchez, C., Pascual-Sedano, B., Gironell, A., & Martínez-Corral, M. (2008). Cut-off score of the Mattis Dementia Rating Scale for screening dementia in Parkinson's disease. *Movement*

## Referencias bibliográficas

- Disorders*, 23(11), 1546-1550.
- Lobo, A., Ezquerro, J., Gómez, F., Sala, J. & Seva, A. (1979). El Mini-Examen-Cognoscitivo. Un test sencillo y práctico para detectar alteraciones intelectuales en pacientes médicos. *Actas Luso Españolas de Neurología y Psiquiatría*, 19(7), 189-201.
- Lobo, A., Launer, L. J., Fratiglioni, L., Andersen, K., Di Carlo, A., Breteler, M. M., ... Hofman, A. (2000). Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*, 54(11 Suppl 5), S4-9.
- Loewenstein, D. A., Acevedo, A., Small, B. J., Agron, J., Crocco, E., & Duara, R. (2009). Stability of different subtypes of mild cognitive impairment among the elderly over a 2- to 3-year follow-up period. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 27(5), 418-423.
- López, O. L. (2003). [Classification of mild cognitive impairment in a population study]. *Revista De Neurologia*, 37(2), 140-144.
- Lopez, O. L., Jagust, W. J., DeKosky, S. T., Becker, J. T., Fitzpatrick, A., Dulberg, C., ... Kuller, L. H. (2003). Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 1. *Archives of Neurology*, 60(10), 1385-1389.
- López-Pousa, S. (2003). *CAMDEX-R: Prueba de exploración Cambridge revisada para la valoración de los trastornos mentales en la vejez. Adaptación española*. Madrid: TEA Ediciones.



## Referencias bibliográficas

- Lora, D., Contador, I., Pérez-Regadera, J. F., & Gómez de la Cámara, A. (2016). Features of the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve. A good practice. *Stata Journal*, *16*(1), 185-196.
- Lozano, G. M., Hernández, F. M., Turró, G. O., Pericot, N. I., López-Pousa, S., & Vilalta, F. J. (2009). Validación del Montreal Cognitive Assessment (MoCA): test de cribado para el deterioro cognitivo leve. Datos preliminares. *Alzheimer Realidades e Investigación en Demencia*, *43*, 4-11.
- Lozano, G. M., Vilalta-Franch, J., Llinás-Reglá, J., & López-Pousa, S. (1999). El Cambridge Cognitive Examination como instrumento de detección de demencia. *Revista de Neurología*, *28*(4), 348-352.
- Lucas, J. A., Ivnik, R. J., Smith, G. E., Bohac, D. L., Tangalos, E. G., Kokmen, E., ... Petersen, R. C. (1998). Normative data for the Mattis Dementia Rating Scale. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *20*(4), 536-547.
- Luo, L., & Craik, F. I. (2008). Aging and memory: a cognitive approach. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, *53*(6), 346-53.
- Luria, A. R. (1973). *The working brain: An introduction to neuropsychology*. New York: Basic Books.
- Lustig, C., Hasher, L., & Tonev, S. T. (2001). Inhibitory control over the present and the past. *The European Journal of Cognitive Psychology*, *13*(1), 107-122.
- Lyness, S. A., Hernandez, I., Chui, H. C., & Teng, E. L. (2006). Performance of Spanish speakers on the Mattis dementia rating scale (MDRS). *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, *21*(8), 827-836.
- Ma, F., Wu, T., Zhao, J., Ji, L., Song, A., Zhang, M., & Huang, G. (2016). Prevalence

## Referencias bibliográficas

- of Mild Cognitive Impairment and Its Subtypes among Chinese Older Adults: Role of Vascular Risk Factors. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 41(5-6), 261-272.
- Mack, W. J., Freed, D. M., Williams, B. W., & Henderson, V. W. (1992). Boston Naming Test: shortened versions for use in Alzheimer's disease. *Journal of Gerontology*, 47(3), P154-158.
- Manga, D. & Ramos, F. (2000). *Luria – DNA (Batería Luria de diagnóstico neuropsicológico de adultos)*. Madrid: TEA Ediciones.
- Manly, J. J., Jacobs, D. M., Touradji, P., Small, S. A., & Stern, Y. (2002). Reading level attenuates differences in neuropsychological test performance between African American and White elders. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8(3), 341-348.
- Manly, J. J., Tang, M.-X., Schupf, N., Stern, Y., Vonsattel, J.-P. G., & Mayeux, R. (2008). Frequency and course of mild cognitive impairment in a multiethnic community. *Annals of Neurology*, 63(4), 494-506.
- Marson, D. C., Dymek, M. P., Duke, L. W., & Harrell, L. E. (1997). Subscale validity of the Mattis Dementia Rating Scale. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 12(3), 269-275.
- Martínez de la Iglesia, J., Onís, M.C., Dueñas, H.R., Albert, C.C., Aguado, T.C. y Luque, L.R. (2002). Versión española del cuestionario de Yesavage abreviado (GDS) para el despistaje de depresión en mayores de 65 años: adaptación y validación. *Revista de Medicina Familiar y Comunitaria*, 12(10), 620-630.

## Referencias bibliográficas

- Martyr, A., & Clare, L. (2012). Executive function and activities of daily living in Alzheimer's disease: a correlational meta-analysis. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 33(2-3), 189-203.
- Mathuranath, P. S., Nestor, P. J., Berrios, G. E., Rakowicz, W., & Hodges, J. R. (2000). A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurology*, 55(11), 1613-1620.
- Matias-Guiu, J. A., Fernández de Bobadilla, R., Escudero, G., Pérez-Pérez, J., Cortés, A., Morenas-Rodríguez, E., ... Matías-Guiu, J. (2015). Validation of the Spanish version of Addenbrooke's Cognitive Examination III for diagnosing dementia. *Neurología (Barcelona, Spain)*, 30(9), 545-551.
- Matteau, E., Dupré, N., Langlois, M., Jean, L., Thivierge, S., Provencher, P., & Simard, M. (2011). Mattis Dementia Rating Scale 2: screening for MCI and dementia. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 26(5), 389-398.
- Matteau, E., Dupré, N., Langlois, M., Provencher, P., & Simard, M. (2012). Clinical validity of the Mattis Dementia Rating Scale-2 in Parkinson disease with MCI and dementia. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 25(2), 100-106.
- Mattis, S. (1976). Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient. In L. Bellack & T. B. Karusu (Eds.), *Geriatric psychiatry* (pp. 77-121). New York: Grune & Stratton.
- Mattis, S. (1988). *Dementia Rating Scale: professional manual*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- Mattsson, N., Rosén, E., Hansson, O., Andreasen, N., Parnetti, L., Jonsson, M., ... Zetterberg, H. (2012). Age and diagnostic performance of Alzheimer disease CSF biomarkers. *Neurology*, 78(7), 468-476.

## Referencias bibliográficas

- Mayeux, R., & Stern, Y. (2012). Epidemiology of Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(8).
- McGuinness, B., Barrett, S. L., McIlvenna, J., Passmore, A. P., & Shorter, G. W. (2015). Predicting conversion to dementia in a memory clinic: A standard clinical approach compared with an empirically defined clustering method (latent profile analysis) for mild cognitive impairment subtyping. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 1(4), 447-454.
- McGurn, B., Starr, J. M., Topfer, J. A., Pattie, A., Whiteman, M. C., Lemmon, H. A., ... Deary, I. J. (2004). Pronunciation of irregular words is preserved in dementia, validating premorbid IQ estimation. *Neurology*, 62(7), 1184-1186.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & 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.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., ... Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 263-269.
- Merdes, A. R., Hansen, L. A., Jeste, D. V., Galasko, D., Hofstetter, C. R., Ho, G. J., ... Corey-Bloom, J. (2003). Influence of Alzheimer pathology on clinical diagnostic accuracy in dementia with Lewy bodies. *Neurology*, 60(10), 1586-1590.
- Meulen, E. F. J., Schmand, B., van Campen, J. P., de Koning, S. J., Ponds, R. W.,

## Referencias bibliográficas

- Scheltens, P., & Verhey, F. R. (2004). The seven minute screen: a neurocognitive screening test highly sensitive to various types of dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 75(5), 700-705.
- Miller, J. M., & Pliskin, N. H. (2006). The clinical utility of the Mattis Dementia Rating Scale in assessing cognitive decline in Alzheimer's disease. *The International Journal of Neuroscience*, 116(5), 613-627.
- Miller, L. S., Swanson-Green, T., Moses, J. A., & Faustman, W. O. (1996). Comparison of cognitive performance in RDC-diagnosed schizoaffective and schizophrenic patients with the Luria-Nebraska Neuropsychological Battery. *Journal of Psychiatric Research*, 30(4), 277-282.
- Misiak, B., Cialkowska-Kuzminska, M., Frydecka, D., Chladzinska-Kiejna, S., & Kiejna, A. (2013). European studies on the prevalence of dementia in the elderly: time for a step towards a methodological consensus: European studies on the prevalence of dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 28(12), 1211-1221.
- Mistridis, P., Krumm, S., Monsch, A. U., Berres, M., & Taylor, K. I. (2015). The 12 Years Preceding Mild Cognitive Impairment Due to Alzheimer's Disease: The Temporal Emergence of Cognitive Decline. *Journal of Alzheimer's Disease*, 48(4), 1095-1107.
- Mitchell, A. J., & Shiri-Feshki, M. (2009). Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia--meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 119(4), 252-265.
- Mograbi, D. C., Brown, R. G., & Morris, R. G. (2009). Anosognosia in Alzheimer's disease--the petrified self. *Consciousness and Cognition*, 18(4), 989-1003.

## Referencias bibliográficas

- Monsch, A. U., Bondi, M. W., Butters, N., Salmon, D. P., Katzman, R., & Thal, L. J. (1992). Comparisons of verbal fluency tasks in the detection of dementia of the Alzheimer type. *Archives of Neurology*, *49*(12), 1253-1258.
- Monsch, A. U., Bondi, M. W., Salmon, D. P., Butters, N., Thal, L. J., Hansen, L. A., ... Klauber, M. R. (1995). Clinical validity of the Mattis Dementia Rating Scale in detecting Dementia of the Alzheimer type. A double cross-validation and application to a community-dwelling sample. *Archives of Neurology*, *52*(9), 899-904.
- Montserrat, A., Gemma, C.-B., Ana, E., Sergi, V., Isabel, H., Agustín, R., ... Mercè, B. (2014). Cognitive, Genetic, and Brain Perfusion Factors Associated with Four Year Incidence of Alzheimer's Disease from Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, (3), 739-748.
- Mora-Simon, S., Garcia-Garcia, R., Perea-Bartolome, M. V., Ladera-Fernandez, V., Unzueta-Arce, J., Patino-Alonso, M. C., & Rodriguez-Sanchez, E. (2012). [Mild cognitive impairment: early detection and new perspectives]. *Revista De Neurologia*, *54*(5), 303-310.
- Morris, J. C. (2012). Revised criteria for mild cognitive impairment may compromise the diagnosis of Alzheimer disease dementia. *Archives of Neurology*, *69*(6), 700-708.
- Morris, M. C., Evans, D. A., Bienias, J. L., Tangney, C. C., Bennett, D. A., Aggarwal, N., ... Wilson, R. S. (2003). Dietary fats and the risk of incident Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, *60*(2), 194-200.
- Mulet, B., Sánchez-Casas, R., Arrufat, M.T., Figuera, L., Labad, A. & Rosich, M. (2005). Deterioro Cognitivo ligero anterior a la enfermedad de Alzheimer:

## Referencias bibliográficas

- tipologías y evolución. *Psicothema*, 17(2), 250-256.
- Mulligan, R., Van der Linden, M., & Juillerat, A.-C. (Eds.). (2003). *The clinical management of early Alzheimer's disease: a handbook*. Mahwah, N.J: Erlbaum.
- Muñoz-Céspedes, J. M., Iruarrizaga-Diez, I., Miguel-Tobal, J. J., y Cano-Vindel, A. (1995). Neuropsychological deficits related to Alzheimer's disease. *Psicothema*, 7(3), 473- 487.
- Murphy, J. M., Berwick, D. M., Weinstein, M. C., Borus, J. F., Budman, S. H., & Klerman, G. L. (1987). Performance of screening and diagnostic tests. Application of receiver operating characteristic analysis. *Archives of General Psychiatry*, 44(6), 550-555.
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., ... Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695-699.
- Nell, V. (1999). *Cross-Cultural Neuropsychological Assessment: Theory and Practice*. Taylor & Francis. Recuperado a partir de
- Nelson, H. E., & O'Connell, A. (1978). Dementia: the estimation of premorbid intelligence levels using the New Adult Reading Test. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 14(2), 234-244.
- Nilsson, L.-G. (2003). Memory function in normal aging. *Acta Neurologica Scandinavica. Supplementum*, 179, 7-13.
- Olesen, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Wittchen, H.-U., Jönsson, B., CDBE2010 study group, & European Brain Council. (2012). The economic cost of brain disorders in Europe. *European Journal of Neurology*, 19(1), 155-162.

## Referencias bibliográficas

- Olesen, J., & Leonardi, M. (2003). The burden of brain diseases in Europe. *European Journal of Neurology*, 10(5), 471-477.
- Pallant, J. (2013). *SPSS survival manual: a step by step guide to data analysis using IBM SPSS* (5. ed). Maidenhead, Berkshire: McGraw Hill.
- Pasquier, F., Grymonprez, L., Lebert, F., & Van der Linden, M. (2001). Memory impairment differs in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neurocase*, 7(2), 161-171.
- Peck, C.R. (1968). Psychological Developments in the Second Half of Life. In B.L. Neugarten (Ed.). *Middle Age and Aging*. Chicago: University of Chicago Press
- Pedraza, O., Clark, J. H., O'Bryant, S. E., Smith, G. E., Ivnik, R. J., Graff-Radford, N. R., ... Lucas, J. A. (2012). Diagnostic validity of age and education corrections for the Mini-Mental State Examination in older African Americans. *Journal of the American Geriatrics Society*, 60(2), 328-331.
- Pedraza, O., Lucas, J. A., Smith, G. E., Petersen, R. C., Graff-Radford, N. R., & Ivnik, R. J. (2010). Robust and Expanded Norms for the Dementia Rating Scale. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 25(5), 347-358.
- Peila, R., Rodriguez, B. L., Launer, L. J., & Honolulu-Asia Aging Study. (2002). Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes*, 51(4), 1256-1262.
- Peña-Casanova, J. (1990). *Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica. Test Barcelona. Manual*. Barcelona: Masson.
- Peña Casanova, J. (2005). *Programa integrado de exploración neuropsicológica: test Barcelona revisado : TBR*. Barcelona: Masson.



## Referencias bibliográficas

- Peña Casanova, J. (2005). *Normalidad, semiología y patología neuropsicológicas. Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica. Test Barcelona Revisado*. Barcelona: Masson.
- Peña-Casanova, J., Aguilar, M., Santacruz, P., Bertran-Serra, I., Hernández, G., Sol, J. M., ... Blesa, R. (1997). [Adaptation and normalization of the Alzheimer's disease Assessment Scale for Spain (NORMACODEM) (II)]. *Neurología (Barcelona, Spain)*, 12(2), 69-77.
- Peña-Casanova, J., Gil i Saladié, D., Jarne i Esparcia, A., & Guàrdia Olmos, J. (1991). *Normalidad, semiología y patología neuropsicológicas: programa integrado de exploración neuropsicológica. Test Barcelona*. Barcelona: Masson.
- Peña-Casanova, J., Gramunt-Fombuena, N., Quiñones-Ubeda, S., Sánchez-Benavides, G., Aguilar, M., Badenes, D., ... NEURONORMA Study Team. (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for the Rey-Osterrieth complex figure (copy and memory), and free and cued selective reminding test. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 24(4), 371-393.
- Peña-Casanova, J., Guardia, J., Bertran-Serra, I., Manero, R. M., & Jarne, A. (1997). [Shortened version of the Barcelona test (I): subtests and normal profiles]. *Neurología*, 12(3), 99-111.
- Peña-Casanova, J., Quiñones-Ubeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Quintana, M., Aguilar, M., Molinuevo, J. L., ... NEURONORMA Study Team. (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for the Stroop color-word interference test and the Tower of London-Drexel. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National*

## Referencias bibliográficas

*Academy of Neuropsychologists*, 24(4), 413-429.

Peña-Casanova, J., Quiñones-Ubeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Quintana-Aparicio, M., Aguilar, M., Badenes, D., ... NEURONORMA Study Team. (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for verbal fluency tests. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 24(4), 395-411.

Perea, M. V. & Ladera, V. (2005). Evaluación neuropsicológica. En I. Morgado (Coord.), *Psicobiología: De los Genes a la Cognición y el Comportamiento* (pp. 185-194). Barcelona: Ariel Neurociencias.

Perry, R. J., & Hodges, J. R. (1999). Attention and executive deficits in Alzheimer's disease. A critical review. *Brain: A Journal of Neurology*, 122 ( Pt 3), 383-404.

Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 183-194.

Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., ... Winblad, B. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 58(12), 1985-1992.

Petersen, R. C., Roberts, R. O., Knopman, D. S., Geda, Y. E., Cha, R. H., Pankratz, V. S., ... Rocca, W. A. (2010). Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men. The Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology*, 75(10), 889-897.

Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56(3), 303-308.

Pfeffer, R. I., Kurosaki, T. T., Harrah, C. H., Chance, J. M., & Filos, S. (1982). Measurement of functional activities in older adults in the community. *Journal*

## Referencias bibliográficas

*of Gerontology*, 37(3), 323-329.

- Pillon, B., Deweer, B., Michon, A., Malapani, C., Agid, Y., & Dubois, B. (1994). Are explicit memory disorders of progressive supranuclear palsy related to damage to striatofrontal circuits? Comparison with Alzheimer's, Parkinson's, and Huntington's diseases. *Neurology*, 44(7), 1264-1264.
- Pinto, E., & Peters, R. (2009). Literature review of the Clock Drawing Test as a tool for cognitive screening. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 27(3), 201-213.
- Pirogovsky, E., Schiehser, D. M., Litvan, I., Obtera, K. M., Burke, M. M., Lessig, S. L., ... Filoteo, J. V. (2014). The utility of the Mattis Dementia Rating Scale in Parkinson's disease mild cognitive impairment. *Parkinsonism & Related Disorders*, 20(6), 627-631.
- Pitner, J. K., & Bachman, D. L. (2004). A synopsis of the practice parameters on dementia from the american academy of neurology on the diagnosis of dementia. *The Consultant Pharmacist: The Journal of the American Society of Consultant Pharmacists*, 19(1), 52-63.
- Portet, F., Ousset, P. J., Visser, P. J., Frisoni, G. B., Nobili, F., Scheltens, P., ... MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease (EADC). (2006). Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 77(6), 714-718.
- Profenno, L. A., Porsteinsson, A. P., & Faraone, S. V. (2010). Meta-analysis of Alzheimer's disease risk with obesity, diabetes, and related disorders. *Biological*

## Referencias bibliográficas

- Psychiatry*, 67(6), 505-512.
- Quaranta, D., Vita, M. G., Spinelli, P., Scaricamazza, E., Castelli, D., Lacidogna, G., ...  
Marra, C. (2014). Does semantic memory impairment in amnesic MCI with hippocampal atrophy conform to a distinctive pattern of progression? *Current Alzheimer Research*, 11(4), 399-407.
- Rami, L., Serradell, M., Bosch, B., Villar, A., Molinuevo, J. L. (2007). Valores normativos de tests de función cognitiva frontal para la población mayor de 60 años. *Revista de Neurología*, 45(5), 268-271.
- Rascovsky, K., Salmon, D. P., Hansen, L. A., & Galasko, D. (2008). Distinct cognitive profiles and rates of decline on the Mattis Dementia Rating Scale in autopsy-confirmed frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 14(3), 373-383.
- Ravaglia, G., Forti, P., Maioli, F., Martelli, M., Servadei, L., Brunetti, N., ... Licastro, F. (2005). Homocysteine and folate as risk factors for dementia and Alzheimer disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 82(3), 636-643.
- Reisberg, B., Ferris, S. H., de Leon, M. J., & Crook, T. (1982). The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *The American Journal of Psychiatry*, 139(9), 1136-1139.
- Reitz, C., Brayne, C., & Mayeux, R. (2011). Epidemiology of Alzheimer disease. *Nature Reviews. Neurology*, 7(3), 137-152.
- Riba-Llena, I., Nafria, C., Giralt, D., Fernández-Cortiñas, I., Jarca, C. I., Mundet, X., ...  
Delgado, P. (2016). Dementia Rating Scale-2 normative data for middle-and older-aged Castilian speaking Spaniards. *The Clinical Neuropsychologist*, 1-14.
- Ridderinkhof, K. R., Span, M. M., & van der Molen, M. W. (2002). Perseverative

## Referencias bibliográficas

- behavior and adaptive control in older adults: performance monitoring, rule induction, and set shifting. *Brain and Cognition*, 49(3), 382-401.
- Rilling, L. M., Lucas, J. A., Ivnik, R. J., Smith, G. E., Willis, F. B., Ferman, T. J., ... Graff-Radford, N. R. (2005). Mayo's Older African American Normative Studies: norms for the Mattis Dementia Rating Scale. *The Clinical Neuropsychologist*, 19(2), 229-242.
- Ritchie, K., & Lovestone, S. (2002). The dementias. *Lancet (London, England)*, 360(9347), 1759-1766.
- Robles, A., Del Ser, T., Alom, J., Peña Casanova, J. y grupo asesor del GNCD de la SEN. (2002). Propuesta de criterios para el diagnóstico clínico del deterioro cognitivo ligero. La demencia y la enfermedad de Alzheimer. *Neurología*, 17, 17-32.
- Rosén, C., Hansson, O., Blennow, K., & Zetterberg, H. (2013). Fluid biomarkers in Alzheimer's disease - current concepts. *Molecular Neurodegeneration*, 8, 20.
- Rosen, W. G. (1980). Verbal fluency in aging and dementia. *Journal of Clinical Neuropsychology*, 2(2), 135-146.
- Rosen, W. G., Mohs, R. C., & Davis, K. L. (1984). A new rating scale for Alzheimer's disease. *The American Journal of Psychiatry*, 141(11), 1356-1364.
- Rosenberg, P. B., Mielke, M. M., Appleby, B., Oh, E., Leoutsakos, J.-M., & Lyketsos, C. G. (2011). Neuropsychiatric symptoms in MCI subtypes: the importance of executive dysfunction. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 26(4), 364-372.
- Rosselli, M. & Ardila, A. (2010). La detección temprana de las demencias desde una perspectiva neuropsicológica. *Acta Neurológica Colombiana*, 26 Sup(3:1), 59-

## Referencias bibliográficas

68.

- Rosselli, M., Ardila, A., Santisi, M. N., Arecco, M. D. R., Salvatierra, J., Conde, A., & Lenis, B. (2002). Stroop effect in Spanish-English bilinguals. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8(6), 819-827.
- Rostgaard, N., Waldemar, G., Nielsen, J. E., & Simonsen, A. H. (2015). Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Familial Forms of Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 40(1-2), 54-62.
- Ruff, R. M., Light, R. H., Parker, S. B., & Levin, H. S. (1997). The psychological construct of word fluency. *Brain and Language*, 57(3), 394-405.
- Sachdev, P. S., Lipnicki, D. M., Crawford, J., Reppermund, S., Kochan, N. A., Trollor, J. N., ... Memory and Ageing Study Team. (2012). Risk profiles of subtypes of mild cognitive impairment: the sydney memory and ageing study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 60(1), 24-33.
- Salmon, D. P. (2000). Disorders of memory in Alzheimer's disease. In S. L. Cermak (Ed.), *Handbook of Neuropsychology* (pp. 155-195). Amsterdam: Elsevier.
- Salmon, D. P., & Bondi, M. W. (2009). Neuropsychological assessment of dementia. *Annual Review of Psychology*, 60, 257-282.
- Salmon, D. P., & Hamilton, J. M. (2006). Neuropsychological features of dementia with Lewy bodies. In J. O'Brien, I. McKeith, D. Ames, E. Chiu (Eds.), *Dementia with Lewy Bodies* (pp. 49-72). London: Taylor & Francis.
- Salmon, D. P., Thomas, R. G., Pay, M. M., Booth, A., Hofstetter, C. R., Thal, L. J., & Katzman, R. (2002). Alzheimer's disease can be accurately diagnosed in very mildly impaired individuals. *Neurology*, 59(7), 1022-1028.

## Referencias bibliográficas

- Salthouse, T. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological review*, *103*(3), 403-28.
- Salthouse, T. A., Fristoe, N. M., Lineweaver, T. T., & Coon, V. E. (1995). Aging of attention: does the ability to divide decline? *Memory & Cognition*, *23*(1), 59-71.
- Sarasola, D., de Luján-Calcano, M., Sabe, L., Crivelli, L., Torralva, T., Roca, M., ... Manes, F. (2005). [Validity of the Spanish version of the Addenbrooke's Cognitive Examination for the diagnosis of dementia and to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia]. *Revista De Neurologia*, *41*(12), 717-721.
- Sarazin, M., Berr, C., De Rotrou, J., Fabrigoule, C., Pasquier, F., Legrain, S., ... Dubois, B. (2007). Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: a longitudinal study. *Neurology*, *69*(19), 1859-1867.
- Scarmeas, N. (2009). Physical Activity, Diet, and Risk of Alzheimer Disease. *JAMA*, *302*(6), 627.
- Scarmeas, N., Levy, G., Tang, M. X., Manly, J., & Stern, Y. (2001). Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's disease. *Neurology*, *57*(12), 2236-2242.
- Scarmeas, N., & Stern, Y. (2003). Cognitive reserve and lifestyle. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *25*(5), 625-633.
- Schneider, J. A., & Bennett, D. A. (2010). Where vascular meets neurodegenerative disease. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, *41*(10 Suppl), S144-146.
- Segal, D. L., Qualls, S. H., & Smyer, M. A. (2011). Basic gerontology for working with older adults. In *Aging and mental health* (pp. 18-21). Malden, MA: Wiley-Blackwell.

## Referencias bibliográficas

- Serna, A., Contador, I., Bermejo-Pareja, F., Mitchell, A. J., Fernández-Calvo, B., Ramos, F., ... Benito-León, J. (2015). Accuracy of a Brief Neuropsychological Battery for the Diagnosis of Dementia and Mild Cognitive Impairment: An Analysis of the NEDICES Cohort. *Journal of Alzheimer's Disease*, 48(1), 163-173.
- Serrano, C. M., Dillon, C., Leis, A., Taragano, F. E., & Allegri, R. F. (2013). Mild cognitive impairment: risk of dementia according to subtypes. *Actas Españolas De Psiquiatría*, 41(6), 330-339.
- Shao, Z., Janse, E., Visser, K., & Meyer, A. S. (2014). What do verbal fluency tasks measure? Predictors of verbal fluency performance in older adults. *Frontiers in Psychology*, 5, 772.
- Shay, K. A., Duke, L. W., Conboy, T., Harrell, L. E., Callaway, R., & Folks, D. G. (1991). The clinical validity of the Mattis Dementia Rating Scale in staging Alzheimer's dementia. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 4(1), 18-25.
- Sheikh, J. I., & Yesavage, J. A. (1986). Geriatric Depression Scale (GDS). Recent evidence and development of a shorter version. In T.L. Brink (Ed.), *Clinical Gerontology: A Guide to Assessment and Intervention* (pp. 165-173). NY: The Haworth Press, Inc.
- Shulman, K. I. (2000). Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 15(6), 548-561.
- Siedlecki, K. L., Stern, Y., Reuben, A., Sacco, R. L., Elkind, M. S. V., & Wright, C. B. (2009). Construct validity of cognitive reserve in a multiethnic cohort: The Northern Manhattan Study. *Journal of the International Neuropsychological*



## Referencias bibliográficas

- Society*, 15(4), 558-569.
- Simel, D. L., Samsa, G. P., & Matchar, D. B. (1991). Likelihood ratios with confidence: sample size estimation for diagnostic test studies. *Journal of Clinical Epidemiology*, 44(8), 763-770.
- Smith, C., Graham, D. I., Murray, L. S., & Nicoll, J. a. R. (2003). Tau immunohistochemistry in acute brain injury. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 29(5), 496-502.
- Smith, G. E., Ivnik, R. J., Malec, J. F., Kokmen, E., Tangalos, E., & Petersen, R. C. (1994). Psychometric Properties of the Mattis Dementia Rating Scale. *Assessment*, 1(2), 123-132.
- Solomon, P. R., & Pendlebury, W. W. (1998). Recognition of Alzheimer's disease: the 7 Minute Screen. *Family Medicine*, 30(4), 265-271.
- Soto-Añari, M., Flores-Valdivia, G., & Fernández-Guinea, S. (2013). [Level of reading skills as a measure of cognitive reserve in elderly adults]. *Revista De Neurologia*, 56(2), 79-85.
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., ... Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 280-292.
- Spieler, D. H., Balota, D. A., & Faust, M. E. (1996). Stroop performance in healthy younger and older adults and in individuals with dementia of the Alzheimer's type. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*,

## Referencias bibliográficas

22(2), 461-479.

- Springate, B. A., Tremont, G., Papandonatos, G., & 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.
- Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *The Lancet. Neurology*, 11(11), 1006-1012.
- Stern, Y., Gurland, B., Tatemichi, T. K., Tang, M. X., Wilder, D., & Mayeux, R. (1994). Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA*, 271(13), 1004-1010.
- Strutt, A. M., Ayanegui, I. G., Scott, B. M., Mahoney, M. L., York, M. K., & San Miguel Montes, L. E. (2012). Influence of socio-demographic characteristics on DRS-2 performance in Spanish-speaking older adults. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 27(5), 545-556.
- Su, X., Shang, L., Xu, Q., Li, N., Chen, J., Zhang, L., ... Hua, Q. (2014). Prevalence and predictors of mild cognitive impairment in Xi'an: a community-based study among the elders. *PloS One*, 9(1), e83217.
- Sullivan, K., & Bowden, S. C. (1997). Which tests do neuropsychologists use? *Journal of Clinical Psychology*, 53(7), 657-661.
- Swets, J. A. (1988). Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science (New York, N.Y.)*, 240(4857), 1285-1293.
- Tabert, M. H., Manly, J. J., Liu, X., Pelton, G. H., Rosenblum, S., Jacobs, M., ... Devanand, D. P. (2006). Neuropsychological prediction of conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *Archives of*

## Referencias bibliográficas

- General Psychiatry*, 63(8), 916-924.
- Tapias-Merino, E. (2011). *Validación del Minimental State Examination-37 en el diagnóstico de demencia* (Tesis doctoral). Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.
- Tapias-Merino, E., Puertas-Martín, V., Vera-García, C., Lora-Pablos, D., Revuelta-Alonso, A., & Bermejo-Pareja, F. (2010). [Test-retest and interobserver reliability of a Spanish version (MMSE-37) of the Folstein minimal test, adapted to populations with a low level of schooling]. *Revista De Neurologia*, 50(11), 646-652.
- Terwee, C. B., Bot, S. D. M., de Boer, M. R., van der Windt, D. A. W. M., Knol, D. L., Dekker, J., ... de Vet, H. C. W. (2007). Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *Journal of Clinical Epidemiology*, 60(1), 34-42.
- Tifratene, K., Robert, P., Metelkina, A., Pradier, C., & Dartigues, J. F. (2015). Progression of mild cognitive impairment to dementia due to AD in clinical settings. *Neurology*, 85(4), 331-338.
- Timiras, P. S. (1997). Introducción. Envejecimiento como una etapa del ciclo vital. En *Bases fisiológicas del envejecimiento y geriatría* (pp. 3-13). Barcelona: Masson.
- Tokuchi, R., Hishikawa, N., Kurata, T., Sato, K., Kono, S., Yamashita, T., ... Abe, K. (2014). Clinical and demographic predictors of mild cognitive impairment for converting to Alzheimer's disease and reverting to normal cognition. *Journal of the Neurological Sciences*, 346(1-2), 288-292.
- Torralva, T., Roca, M., Gleichgerrcht, E., Bonifacio, A., Raimondi, C., & Manes, F. (2011). Validation of the Spanish Version of the Addenbrooke's Cognitive

## Referencias bibliográficas

- Examination-Revised (ACE-R). *Neurología (Barcelona, Spain)*, 26(6), 351-356.
- Tricco, A. C., Soobiah, C., Berliner, S., Ho, J. M., Ng, C. H., Ashoor, H. M., ... Straus, S. E. (2013). Efficacy and safety of cognitive enhancers for patients with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Médicale Canadienne*, 185(16), 1393-1401.
- Tucker, A. M., & Stern, Y. (2011). Cognitive reserve in aging. *Current Alzheimer Research*, 8(4), 354-360.
- van Gorp, W. G., Marcotte, T. D., Sultzer, D., Hinkin, C., Mahler, M., & Cummings, J. L. (1999). Screening for dementia: comparison of three commonly used instruments. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 21(1), 29-38.
- Vanderploeg, R. D., Axelrod, B. N., Sherer, M., Scott, J., & Adams, R. L. (1997). The importance of demographic adjustments on neuropsychological test performance: A response to reitan and wolf son (1995). *The Clinical Neuropsychologist*, 11(2), 210-217.
- Vilalta, J., Llinás, J., López-Pousa, S., Amiel, J., & Vidal, C. (1990). CAMDEX. Validación de la adaptación española. *Neurología*, 5: 117-20.
- Villanueva-Iza, C., Bermejo Pareja, F., Berbel-García, A., et al. (2003). Validación de un protocolo clínico para la detección de demencia en la población. *Rev Neurol*; 36: 1121-6.
- Villarejo, A., & Puertas-Martín, V. (2011). [Usefulness of short tests in dementia screening]. *Neurología (Barcelona, Spain)*, 26(7), 425-433.
- Villeneuve, S., Rodrigues-Brazète, J., Joncas, S., Postuma, R. B., Latreille, V., &

## Referencias bibliográficas

- Gagnon, J.-F. (2011). Validity of the Mattis Dementia Rating Scale to detect mild cognitive impairment in Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 31(3), 210-217.
- Virués-Ortega, J., de Pedro-Cuesta, J., Vega, S., Seijo-Martínez, M., Saz, P., Rodríguez, F., ... Spanish Epidemiological Studies on Ageing Group. (2011). Prevalence and European comparison of dementia in a  $\geq 75$ -year-old composite population in Spain. *Acta Neurologica Scandinavica*, 123(5), 316-324.
- Vitaliano, P. P., Breen, A. R., Russo, J., Albert, M., Vitiello, M. V., & Prinz, P. N. (1984). The clinical utility of the dementia rating scale for assessing Alzheimer patients. *Journal of Chronic Diseases*, 37(9-10), 743-753.
- Wang, L., Larson, E. B., Bowen, J. D., & van Belle, G. (2006). Performance-based physical function and future dementia in older people. *Archives of Internal Medicine*, 166(10), 1115-1120.
- Ward, A., Arrighi, H. M., Michels, S., & Cedarbaum, J. M. (2012). Mild cognitive impairment: disparity of incidence and prevalence estimates. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 8(1), 14-21.
- Ward, A., Tardiff, S., Dye, C., & Arrighi, H. M. (2013). Rate of conversion from prodromal Alzheimer's disease to Alzheimer's dementia: a systematic review of the literature. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 3(1), 320-332.
- Wechsler, D. (1997). *Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale-III*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Weltgesundheitsorganisation, & Alzheimer's Disease International (Eds.). (2012). *Dementia: a public health priority*. Geneva.
- Wiederholt, W. C., Cahn, D., Butters, N. M., Salmon, D. P., Kritz-Silverstein, D., &

## Referencias bibliográficas

- Barrett-Connor, E. (1993). Effects of age, gender and education on selected neuropsychological tests in an elderly community cohort. *Journal of the American Geriatrics Society*, 41(6), 639-647.
- Wilson, R. S., Barnes, L. L., Aggarwal, N. T., Boyle, P. A., Hebert, L. E., Mendes de Leon, C. F., & Evans, D. A. (2010). Cognitive activity and the cognitive morbidity of Alzheimer disease. *Neurology*, 75(11), 990-996.
- Wilson, R. S., Mendes De Leon, C. F., Barnes, L. L., Schneider, J. A., Bienias, J. L., Evans, D. A., & Bennett, D. A. (2002). Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease. *JAMA*, 287(6), 742-748.
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L.-O., ... Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 240-246.
- Wirth, M., Madison, C. M., Rabinovici, G. D., Oh, H., Landau, S. M., & Jagust, W. J. (2013). Alzheimer's disease neurodegenerative biomarkers are associated with decreased cognitive function but not  $\beta$ -amyloid in cognitively normal older individuals. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 33(13), 5553-5563.
- World Health Organization. (1992) *The ICD-10 Classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Geneva: World Health Organization.
- World Health Organization (WHO), & Alzheimer's Disease International (Eds.). (2012). *Dementia: a public health priority*. Geneva.
- World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical

## Referencias bibliográficas

- Research Involving Human Subjects. (2013). *JAMA*, 310(20), 2191.
- Yanguas, J. J., Buiza, C., Etxeberria, I., Galdona, N., González, M. F., & Urdaneta, E. (2006). A Randomized, Placebo-Controlled Study of the Efficacy of Cognitive Intervention on Elderly People and on Patient's with Alzheimer's Disease. En K. Miesenberger, J. Klaus, W. L. Zagler, & A. I. Karshmer (Eds.), *Computers Helping People with Special Needs* (Vol. 4061, pp. 759-765). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., & Leirer, V. O. (1982). Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *Journal of Psychiatric Research*, 17(1), 37-49.
- Zhang, X., Li, C., & Zhang, M. (1999). [Psychosocial risk factors of Alzheimer's disease]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 79(5), 335-338.
- Zweig, M. H., & Campbell, G. (1993). Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clinical Chemistry*, 39(4), 561-577.