



TESIS DOCTORAL

2013

LAS PRUEBAS ECOLÓGICAS EN EL DETERIORO COGNITIVO LEVE: EL RBMT Y LA BADS

María Salomé Bolló Gasol

Licenciada en Psicología

Facultad de Psicología

Directora: Dra. Herminia Peraita Adrados

Codirector: Dr. Gerard Piñol Ripoll



Departamento de Psicología Básica 1
Facultad de Psicología

**LAS PRUEBAS ECOLÓGICAS EN EL DETERIORO
COGNITIVO LEVE: EL RBMT Y LA BADS**

María Salomé Bolló Gasol

Licenciada en Psicología

Directora: Dra. Herminia Peraita Adrados

Codirector: Dr. Gerard Piñol Ripoll

A mis padres y a una brujita

AGRADECIMIENTOS

A los voluntarios y familiares que participaron en esta investigación, por su desinteresado tiempo y esfuerzo, sin cuya participación esta tesis no hubiera sido posible.

A la Dra. Herminia Peraita y al Dr. Piñol por su dirección y orientación científica. A la Dra. Peraita agradecerle además la oportunidad de poder presentar esta tesis bajo su dirección, y al Dr. Piñol por ayudarme a finalizar este proyecto, especialmente con su pragmatismo, paciencia y capacidad de síntesis.

A Ana Llorente y Juan Carlos Cejudo por enseñarme como trabaja un buen neuropsicólogo, a disfrutar y aprender constantemente con la neuropsicología, y por proponerme y supervisar inicialmente esta investigación.

A mis padres, a Mari, Mercia y Xavi, quienes han sufrido, no precisamente en silencio, la realización de esta tesis.

A todos aquellos que sin saberlo me han alentado y ayudado en la consecución de este proyecto.

A todos los imprevistos, infortunios, cambios de normativas, revisores de artículos, etc., que me han enseñado a valorar el poder realizar y presentar este trabajo, así como a reírnos más de nosotros mismos y de nuestras circunstancias.

A todos ellos gracias de todo corazón.

RESUMEN

La reciente revisión de los criterios diagnósticos de la Enfermedad de Alzheimer (EA) de la Asociación de Psiquiatría Americana (2013) y de la “National Institute on Aging and Alzheimer’s Association” (2011) propone la existencia de un continuo cognitivo entre deterioro cognitivo leve (DCL) y EA. Dicho continuo no es defendido por todos los autores debido a la inestabilidad y variabilidad de resultados entre investigaciones. Pruebas de memoria episódica y funciones ejecutivas se han propuesto para diagnosticar a los sujetos con DCL y como indicadores de conversión de DCL a EA. El principal objetivo de esta tesis es investigar mediante la aplicación de las pruebas ecológicas *Test conductual de memoria Rivermead (RBMT)* y *Evaluación conductual del síndrome disejecutivo (BADs)* el perfil mnésico y de funciones ejecutivas observado en sujetos con DCL, y si existe un perfil cognitivo característico que nos permita diferenciar a los sujetos con DCL de aquellos con DCL debido a EA.

Las pruebas ecológicas surgieron de la necesidad de contar con pruebas neuropsicológicas que predijeran el funcionamiento cognitivo de los sujetos en la vida diaria. El *RBMT* y la *BADS* evalúan memoria y funciones ejecutivas, respectivamente, y al igual que las pruebas neuropsicológicas tradicionales utilizan mediciones estandarizadas. En estudios previos han demostrado adecuadas propiedades psicométricas, así como su utilidad en el estudio de las demencias y deterioro cognitivo leve en diversas culturas.

El grupo de estudio incluyó a 91 sujetos mayores de 60 años: 27 sujetos diagnosticados de DCL (criterios MCI amnésico de Petersen, 2004), 34 sujetos

diagnosticados de EA probable, *GDS 4* (criterios NINCDS-ARDRA), y 30 sujetos mayores sanos. El diagnóstico de EA o DCL había sido emitido por un equipo multidisciplinar de profesionales independiente de nuestro estudio e incluía la realización de una exploración neurológica y neuropsicológica general, entre otras. Se aplicó el *MMSE*, *RBMT* y *BADS* en dos ocasiones (basal y al cabo de doce meses).

Los resultados obtenidos en nuestro estudio mantienen que los sujetos con DCL amnésico de afectación única muestran un rendimiento alterado en el *RBMT* pero no presentan alteración de funciones ejecutivas. Se propone una combinación de subtests del *RBMT* para diferenciar a los sujetos con DCL de los sujetos control y con EA. Al comparar las puntuaciones basales de los sujetos con DCL que permanecen estables con los que progresan a EA al año destaca la presencia de alteración de funciones ejecutivas en los sujetos con DCL que convierten a EA, no diferenciándose ambos grupos de sujetos en la puntuación total del *RBMT*. Ambos grupos de sujetos con DCL muestran un perfil diferente de afectación-normalidad mnésica y de funciones ejecutivas. Se recomienda aplicar, para diferenciar entre ambos grupos con DCL, una combinación de subtests del *RBMT* y de la *BADS* que implican memoria episódica (material verbal y visual), visuoespacial, memoria prospectiva e inhibición de respuestas automáticas. Destaca la pérdida del efecto de práctica repetida como indicador de progresión de deterioro cognitivo en el seguimiento de sujetos con DCL debido a EA.

Para concluir, recalamos la importancia de realizar una exploración neuropsicológica que incluya diversas pruebas de memoria y de funciones ejecutivas ante sospecha de DCL, así como en su seguimiento, además de la utilidad del *RBMT* y *BADS* para dicho propósito.

ABSTRACT

The latest revision of the Alzheimer's disease diagnostic criteria made by the American Psychiatric Association (2013) and National Institute on Aging and Alzheimer's Association (2011) proposes the existence of a continuum between Mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's Disease (AD). This continuum is not advocated by all authors due to the instability and variability of results between studies. Episodic memory and executive functions tests have been proposed to diagnose subjects with MCI and as indicators of MCI conversion to AD. The main objective of this thesis is to investigate the mnemonic and executive functions profile in MCI patients assessed using *The Rivermead Behavioural memory Test (RBMT)* and *The Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS)* and if there is a characteristic cognitive profile that allows us to distinguish subjects with MCI from those with MCI due to AD.

The ecological tests emerged from the need for neuropsychological testing to predict the cognitive functioning of subjects in daily life. The *RBMT* and *BADS* assess memory and executive functions respectively, and use standardized scores such as traditional neuropsychological tests. In previous studies these tests have demonstrated adequate psychometric properties and their utility in the study of dementia and mild cognitive impairment in different cultures.

Participants in the present study were 91 subjects older than 60 years: 27 subjects with amnesic MCI (Petersen's criteria, 2004), 34 subjects with probable AD, GDS 4 (NINCDS-ARDRA criteria), and 30 healthy elderly subjects. The diagnosis of

AD or MCI was made by an expert multidisciplinary team, taking into account neurological and neuropsychological exploration, among other instruments. We applied the MMSE, RBMT and BADS twice (baseline and after ten months).

The results obtained in our study indicate that amnesic MCI subjects showed impairment in the RBMT, but they could normally perform executive function tasks. We propose a combination of subtests of the RBMT to distinguish subjects with MCI from control and AD subjects. When comparing the baseline scores of the stable MCI subjects with those who progress to AD within a year, the presence of impaired executive function in subjects with MCI who converted to AD is noticeable. However, the *RBMT* total scores cannot distinguish between both MCI groups. Both groups of MCI subjects show a different profile of impairment in mnemonic and executive functions. We propose a combination of subtests of the RBMT and the BADS to differentiate between the two groups with MCI. This combination includes episodic memory (verbal and visual materials), visuospatial memory, prospective memory and inhibition of automatic responses. The lack of effect of repeated practice during the monitoring is an indicator of progression of cognitive decline in subjects with MCI due to AD.

To conclude, we point out the importance of examining episodic memory and executive functions in the neuropsychological assessment, when there is a suspicion of MCI, as well as its periodic monitoring. We propose the *RBMT* and *BADS* for that purpose.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
MARCO TEÓRICO	
2. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	7
2.1 Concepto, características clínicas, evolutivas y criterios diagnósticos de la Enfermedad de Alzheimer	7
2.1.1 Concepto de Enfermedad de Alzheimer y demencia.....	7
2.1.2 Características clínicas y evolutivas de la Enfermedad de Alzheimer	12
2.1.3 Criterios diagnósticos de la Enfermedad de Alzheimer.....	15
2.1.4 Diagnóstico diferencial	28
2.1.5 Diagnóstico histopatológico	31
2.2 Síntomas clínicos en la demencia por Enfermedad de Alzheimer	32
2.2.1 Síntomas cognitivos en la EA	34
2.2.2 Síntomas funcionales en la EA.....	41
2.2.3 Síntomas conductuales, psicológicos y emocionales en la EA	43
2.2.4 Pruebas complementarias.....	47
2.3 Patología de la enfermedad de Alzheimer	52
2.3.1 Epidemiología, factores de riesgo y factores protectores	52
2.3.2 Neuropatología, neurotransmisión y tratamiento farmacológico	58
3. DETERIORO COGNITIVO LEVE.....	65
3.1 Concepto y criterios diagnósticos de Deterioro Cognitivo Leve.....	65
3.1.1 Concepto y denominaciones de Deterioro Cognitivo Leve	65
3.1.2 Principales criterios diagnósticos del Deterioro Cognitivo Leve	70
3.2 Características clínicas del deterioro cognitivo leve.....	77
3.2.1 Características neuropsicológicas del deterioro cognitivo leve	77
3.2.2 Características neuropsicológicas del deterioro cognitivo leve que progresa a EA.....	91
3.2.3 Síntomas funcionales en el deterioro cognitivo leve	97
3.2.4 Síntomas psicológicos, conductuales y emocionales en el DCL.....	98
3.2.5 Pruebas complementarias en el deterioro cognitivo leve.....	100
3.3 Patología del deterioro cognitivo leve	102
3.3.1 Epidemiología, factores de riesgo y factores protectores	102
3.3.2 Neuropatología y neurotransmisión en el deterioro cognitivo leve.....	105
4. LAS PRUEBAS ECOLÓGICAS RBMT Y BADS, Y EL DETERIORO COGNITIVO LEVE	109
4.1 Concepto de pruebas ecológicas.....	109
4.2 Fundamentos teóricos de las pruebas ecológicas	109
4.2.1 Neuropsicología.....	110
4.2.2 Psicología cognitiva.....	115
4.2.3 Psicología conductual	116

4.	LAS PRUEBAS ECOLÓGICAS RBMT Y BADS, Y EL DETERIORO COGNITIVO LEVE	
4.3	Validez ecológica.....	118
4.3.1	Conceptos generales	118
4.3.2	Principales amenazas a la validez ecológica en la valoración neuropsicológica tradicional.....	121
4.4	Características de las pruebas ecológicas RBMT y BADS.....	123
4.4.1	Test conductual de memoria Rivermead.....	123
4.4.2	Evaluación conductual del síndrome dis-ejecutivo, BADS	130
4.5	Principales investigaciones realizadas con el RBMT y BADS en sujetos mayores de 60 años o con diagnóstico de DCL o EA.....	138
4.5.1	Investigaciones realizadas con el RBMT	138
4.5.2	Investigaciones realizadas con la BADS	147
<u>PARTE EMPÍRICA</u>		
5.	OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	153
5.1	Objetivo general	153
5.2	Objetivos específicos	153
6.	MATERIAL Y MÉTODOS	155
6.1	Participantes	155
6.2	Materiales.....	159
6.2.1	Mini Mental State Examination (MMSE).....	159
6.2.2	Escala Global de Deterioro (GDS)	160
6.2.3	Test Conductual de Memoria Rivermead (RBMT).....	161
6.2.4	La evaluación conductual del síndrome disejecutivo (BADS)	172
6.3	Procedimiento.....	178
6.4	Análisis estadístico	184
7.	RESULTADOS.....	189
7.1	Características demográficas y antecedentes patológicos de la muestra	189
7.2	Análisis transversal.....	193
7.2.1	Resultados obtenidos en el test MMSE	193
7.2.2	Resultados obtenidos en la prueba RBMT	195
7.2.3	Resultados obtenidos en la batería BADS	218
7.3	Análisis longitudinal	231
7.3.1	Puntuaciones con diferencias significativas entre ambas valoraciones en el grupo DCL	231
7.3.2	Puntuaciones con diferencias significativas entre ambas valoraciones en el grupo EA.....	233
7.3.3	Puntuaciones con diferencias significativas entre ambas valoraciones en el grupo control.....	235
7.4	Análisis de las puntuaciones basales de los sujetos DCL que mantienen diagnóstico y los que progresan a EA	236
7.4.1	Resultados obtenidos en el MMSE.....	236
7.4.2	Resultados obtenidos en la prueba RBMT	238
7.4.3	Resultados obtenidos en la batería BADS	255
7.5	Tablas resumen de los principales resultados estadísticos del análisis transversal y longitudinal	265

8.	DISCUSIÓN	273
8.1	El Test conductual de memoria Rivermead en el DCL	273
8.1.1	Puntuaciones perfil y global total del RBMT.....	273
8.1.2	Subtests del RBMT y DCL	274
8.2	Evaluación conductual del síndrome disejecutivo en el DCL.....	279
8.2.1	Puntuación total en la BADS y DCL.....	279
8.2.2	Subtests de la BADS y DCL	281
8.3	RBMT y BADS en los sujetos con DCL que progresan a EA y los que mantienen el diagnóstico	282
8.3.1	Puntuaciones totales del RBMT y la BADS	282
8.3.2	Perfil de afectación en el RBMT de ambos grupos con DCL.....	283
8.3.3	Perfil de afectación en la BADS de ambos grupos con DCL	289
8.4	Seguimiento al año de los sujetos con DCL mediante el RBMT y la BADS	290
8.4.1	Seguimiento longitudinal de los sujetos con DCL con el RBMT y la BADS.....	290
8.4.2	Seguimiento longitudinal de los sujetos con DCL que permanecen estables y los que progresan a EA con el RBMT y la BADS	293
9.	CONCLUSIONES	295
	BIBLIOGRAFIA	299
	APÉNDICES	365
	APÉNDICE A: Hojas de respuestas del RBMT y la BADS	367
	APÉNDICE B: Descriptivos de las puntuaciones basales y de seguimiento en el MMSE, RBMT y BADS de los grupos control, DCLN, DCLEA y EA.....	381

LISTA DE SÍMBOLOS, ABREVIATURAS Y SIGLAS

AACD	Ageing associated cognitive decline
AAMI	Age-associated memory impairment
ABCA7	ATP-Binding Cassette sub-family A, member 7
ACE	Acetilcolinesterasa
ACMI	Age consistent memory impairment
ADAM10	A Disintegrin And Metalloprotease domain 10
AIVD	Actividades instrumentales de la vida diaria
ANCOVA	Análisis de covarianza
ANOVA	Análisis de varianza
APA	American Psychiatric Association (Asociación de Psiquiatría Americana)
ApoE	Apolipoproteína E
ApoE2	Apolipoproteína E alelo 2
ApoE4	Apolipoproteína E alelo 4
APP	Proteína precursora del amiloide
ARCD	Age related cognitive decline
AVC	Accidente vascular cerebral
AVD	Actividades vida diaria
BACE	Beta-site APP-cleaving enzyme 1
BADS	Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (Evaluación Conductual del Síndrome Disejecutivo)
BIN1	Bridging integrator 1
BOLD	Blood oxygen level dependent
BSF	Benign senescent forgetfulness
CA1	Cornu Ammonis area 1
CAMCOG	Cambridge Cognitive Examination
CAMDEX	Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination
CASL	Continuos arterial spin labeling
CD2AP	CD2-associated protein
CD33	CD 33 molecule

CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
CET	Test de Estimación Cognitiva
CIE-10	Clasificación Internacional de Enfermedades
CIND	Cognitive impairment no dementia
CLU	Clusterin
COWAT	Test de Asociación de Palabras Controlada
CR1	Complement component (3b/4b) receptor 1 (Knops blood group)
CST3	Cystatin C
DCL	Deterioro cognitivo leve
DCLEA	Sujetos con deterioro cognitivo leve que progresan a EA
DCLN	Sujetos con deterioro cognitivo leve estables
DECAE	Deterioro cognitivo asociado a la edad
DEMAE	Trastorno de memoria asociado a la edad
DEX	Dysexecutive Questionnaire
DSM-IV-TR	Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales 4º edición. Texto revisado
DSM-V	Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales 5ª edición
DT	Desviación típica
EA	Enfermedad de Alzheimer
EEG	Electroencefalograma
EPHA1	Erythropoietin-Producing Hepatoma Amplified Receptor A1
FAST	Functional Assessment Staging (Escala de Evaluación Funcional)
FDG	18F-fludesoxigluosa
GABA	Ácido gamma-amino-butírico
GDS	Global Dementia Staging (Escala Global de Deterioro)
GENCD	Grupo de estudio de neurología de la conducta y demencias
GRN	Granulin
GSK3 β	Glycogen Synthase Kinase-3 Beta
GWA-14q32	Genome-wide association-14q32
HTA	Hipertensión arterial
IBM-SPSS	International Business Machines-Statistical Package for the Social Sciences

IL8	Interleukin 8
IMI	Isolated memory impairment
INP	Inventario Neuropsiquiátrico
LCR	Líquido cefalorraquídeo
LDLR	Low density lipoprotein receptor
MAPT	Microtubule-associated protein tau
MCD	Mild cognitive decline
MCI	Mild cognitive impairment
MCIa	Mild cognitive impairment amnesic
MCIe	Mild cognitive impairment executive
MCI _{md+a}	Mild cognitive impairment multiple domain amnesic
MCI _{md-a}	Mild cognitive impairment multiple domain no amnesic
MD	Minimal dementia
MEC	Mini-Examen Cognoscitivo
MMSE	Mini-Mental State Examination (Mini-examen del estado mental)
MND	Mild neurocognitive disorder
MP	Memoria prospectiva
MS4A4	Membrane-spanning 4-domains, subfamily A, member 4A
MS4A6A	Membrane-spanning 4-domains, subfamily A, member 6A
MS4A6E	Membrane-spanning 4-domains, subfamily A, member 6E
NCD	Neurocognitive disorder
NIA-AA	The Nacional Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup
NIA-Reagan	The Nacional Institute on Aging and Regan Institute
NINCDS-ADRDA	Nacional Institute of Neurological and Communicative Diseases and Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
NMDA	N-metil-D-aspartato
NPI-Q	Inventario Neuropsiquiátrico Abreviado
NS	No significativo
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONF	Ovillos neurofibrilares
PET	Tomografía por emisión de positrones
PIB	Compuesto B Pittsburgh

PICALM	Phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein
PIENB	Programa de exploración neuropsicológica integrado - Barcelona
PSP	Parálisis supranuclear progresiva
QD	Questionable dementia
RBMT	Rivermead Behavioural Memory Test (Test Conductual de Memoria Rivermead)
RBMT-3	Rivermead Behavioural Memory Test - Third edition
RBMT-C	Rivermead Behavioural Memory Test - Children
RBMT-E	Rivermead Behavioural Memory Test - Extended version
RBMT-II	Rivermead Behavioural Memory Test - II
RDRS-2	Rapid Disability Rating Scale -2
RM	Resonancia magnética
SAS	Sistema supervisor atencional
SEN	Sociedad Española de Neurología
SNC	Sistema nervioso central
SORL1	Sortilin-related receptor, L (DLR class) A repeats containing
SPECT	Tomografía computerizada por emisión de fotones simples
TAC	Tomografía axial computerizada
TCE	Traumatismo craneoencefálico
TNK1	Tyrosine kinase, non-receptor, 1
TREM2	Triggering receptor expressed on myeloid cells 2 protein
US	United States
Vitamina B12	Cobalamina
Vitamina B6	Piridoxina
Vitamina D	Calciferol
WAIS	Wechsler Adult Intelligence Scale (Test de inteligencia de Wechsler para adultos)
WCST	Wisconsin Card Sorting Test (Test de Clasificación de Targetas de Wisconsin)
WMS	Wechsler Memory Scale (Escala de Memoria de Wechsler)
WMS-R	Wechsler Memory Scale - Revised (Escala de Memoria de Wechsler revisada)
5-HT3	5-hidroxitriptamina

β A	Proteína β Amiloide
β A40	β Amiloide 40
β A42	β Amiloide 42

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Criterios diagnósticos para el diagnóstico de demencia de la SEN.....	8
Tabla 2. Criterios diagnósticos de demencia NIA-AA.....	9
Tabla 3. Criterios diagnósticos del Trastorno Neurocognitivo Mayor de la APA.....	10
Tabla 4. Perfil clínico-evolutivo común de la EA	13
Tabla 5. Criterios NINCDS-ARDRA de diagnóstico de EA.....	18
Tabla 6. Criterios SEN para el diagnóstico clínico de la EA.....	19
Tabla 7. Criterios de demencia EA probable NIA-AA.....	24
Tabla 8. Criterios diagnósticos del Trastorno Neurocognitivo Mayor debido a Enfermedad de Alzheimer de la APA.....	26
Tabla 9. Diagnósticos más probables asociados a sintomatología neurológica precoz o intensa.....	28
Tabla 10. Características atípicas en la EA inicial y posibles diagnósticos diferenciales...	29
Tabla 11. Principales términos alusivos al concepto de deterioro cognitivo leve.....	65
Tabla 12. Criterios diagnósticos MCI de 1999/MCI amnésico de 2004.....	71
Tabla 13. Criterios diagnósticos para el diagnóstico de deterioro cognitivo ligero de la SEN.....	72
Tabla 14. Criterios diagnósticos del Trastorno Neurocognitivo Leve de la APA.....	75
Tabla 15. Orden de presentación y aplicación de los subtests del RBMT.....	168
Tabla 16. Conversión puntuaciones directas a perfil en el RBMT.....	169
Tabla 17. Puntos de corte del RBMT según nivel de funcionamiento de la memoria.....	170
Tabla 18. Puntuación perfil BADS y clasificación de su rendimiento en función de la edad en población inglesa.....	177
Tabla 19. Orden aplicación de las pruebas y subtests neuropsicológicos del estudio.....	179
Tabla 20. Variables recogidas para cada sujeto participante.....	182
Tabla 21. Características demográficas de la muestra.....	188

Tabla 22. Antecedentes médicos en cada grupo diagnóstico.....	189
Tabla 23. Antecedentes familiares en cada grupo diagnóstico.....	190
Tabla 24. Resultados pruebas de neuroimagen en el grupo DCL y EA.....	191
Tabla 25. Descriptivos puntuación MMSE en cada grupo diagnóstico.....	192
Tabla 26. Descriptivos puntuaciones recuerdo del nombre para cada grupo.....	193
Tabla 27. Descriptivos puntuaciones recuerdo del apellido para cada grupo.....	194
Tabla 28. Descriptivos puntuaciones recuerdo de la pertenencia para cada grupo.....	196
Tabla 29. Descriptivos puntuaciones recordar una cita para cada grupo.....	197
Tabla 30. Descriptivos puntuaciones reconocimiento de dibujos para cada grupo.....	199
Tabla 31. Descriptivos puntuaciones recuerdo inmediato historia para cada grupo.....	200
Tabla 32. Descriptivos puntuaciones recuerdo diferido de la historia para cada grupo.....	202
Tabla 33. Descriptivos puntuaciones reconocimiento de caras para cada grupo.....	204
Tabla 34. Descriptivos puntuaciones recuerdo inmediato del recorrido para cada grupo....	205
Tabla 35. Descriptivos puntuaciones recuerdo diferido del recorrido para cada grupo.....	207
Tabla 36. Descriptivos puntuaciones recuerdo inmediato del mensaje para cada grupo....	208
Tabla 37. Descriptivos puntuaciones recuerdo diferido del mensaje para cada grupo.....	209
Tabla 38. Descriptivos puntuaciones orientación para cada grupo.....	210
Tabla 39. Descriptivos puntuación fecha para cada grupo.....	212
Tabla 40. Descriptivos puntuación perfil total del RBMT para cada grupo.....	213
Tabla 41. Descriptivos puntuación global total del RBMT para cada grupo.....	214
Tabla 42. Descriptivos puntuaciones errores regla 1 para cada grupo.....	216
Tabla 43. Descriptivos puntuación tiempo en regla 1 para cada grupo.....	218
Tabla 44. Descriptivos puntuación errores regla 2 para cada grupo.....	219
Tabla 45. Descriptivos puntuación tiempo en regla 2 para cada grupo.....	220
Tabla 46. Descriptivos puntuación programación de la acción para cada grupo.....	221
Tabla 47. Descriptivos tiempo en la programación de la acción para cada grupo.....	223
Tabla 48. Descriptivos puntuación búsqueda de llaves para cada grupo.....	224

Tabla 49. Descriptivos puntuación tiempo búsqueda de llaves para cada grupo.....	225
Tabla 50. Descriptivos puntuación juicio temporal para cada grupo.....	226
Tabla 51. Descriptivos puntuación perfil total de la BADS para cada.....	228
Tabla 52. Descriptivos puntuación MMSE en cada grupo.....	235
Tabla 53. Descriptivos puntuaciones recuerdo del nombre para cada grupo.....	236
Tabla 54. Descriptivos puntuaciones recuerdo del apellido para cada grupo.....	237
Tabla 55. Descriptivos puntuación recuerdo de la pertenencia para cada grupo.....	238
Tabla 56. Descriptivos puntuaciones recordar una cita para cada grupo.....	239
Tabla 57. Descriptivos puntuaciones reconocimiento de dibujos para cada grupo.....	241
Tabla 58. Descriptivos puntuaciones recuerdo inmediato historia para cada grupo.....	242
Tabla 59. Descriptivos puntuaciones recuerdo diferido de la historia para cada grupo.....	243
Tabla 60. Descriptivos puntuaciones reconocimiento de caras para cada grupo.....	244
Tabla 61. Descriptivos puntuaciones recuerdo inmediato del recorrido para cada grupo....	245
Tabla 62. Descriptivos puntuaciones recuerdo diferido del recorrido para cada grupo.....	246
Tabla 63. Descriptivos puntuaciones recuerdo inmediato del mensaje para cada grupo.....	247
Tabla 64. Descriptivos puntuaciones recuerdo diferido del mensaje para ambos grupos....	248
Tabla 65. Descriptivos puntuaciones orientación para cada grupo.....	249
Tabla 66. Descriptivos puntuación fecha para cada grupo.....	250
Tabla 67. Descriptivos puntuación perfil total del RBMT para cada grupo.....	251
Tabla 68. Descriptivos puntuación global total del RBMT para cada grupo.....	252
Tabla 69. Descriptivos puntuaciones errores regla 1 para cada grupo.....	253
Tabla 70. Descriptivos puntuación tiempo en regla 1 para cada grupo.....	254
Tabla 71. Descriptivos puntuación errores regla 2 para cada grupo.....	255
Tabla 72. Descriptivos puntuación tiempo en regla 2 para cada grupo.....	256
Tabla 73. Descriptivos puntuación programación de la acción para cada grupo.....	257
Tabla 74. Descriptivos puntuación tiempo en la programación de la acción para cada grupo.....	258

Tabla 75. Descriptivos puntuación búsqueda de llaves para cada grupo.....	259
Tabla 76. Descriptivos puntuación tiempo búsqueda de llaves para cada grupo.....	260
Tabla 77. Descriptivos puntuación juicio temporal para cada grupo.....	261
Tabla 78. Descriptivos puntuación perfil total BADS para cada grupo.....	262
Tabla 79. Resumen de puntuaciones y comparaciones entre grupos en el MMSE y RBMT.....	264
Tabla 80. Resumen puntuaciones y comparaciones entre grupos en la BADS.....	265
Tabla 81. Resumen diferencias significativas en puntuaciones basales en el MMSE, RBMT y BADS entre ambos grupos con DCL.....	266
Tabla 82. Resumen diferencias significativas puntuaciones basales MMSE, RBMT y BADS entre grupos control, EA, DCLN y DCLEA no resumidas anteriormente.....	267
Tabla 83. Resumen diferencias significativas en el MMSE, RBMT y BADS entre ambas valoraciones para cada grupo (análisis longitudinal).....	268
Tabla 84. Resumen diferencias significativas entre ambas valoraciones en los grupos DCLN y DCLEA en el MMSE, RBMT y BADS (análisis longitudinal).....	269
Tabla B1. Descriptivos puntuaciones MMSE basal y seguimiento para cada grupo diagnóstico.....	379
Tabla B2. Descriptivos recuerdo del nombre basal y seguimiento para cada grupo diagnóstico.....	379
Tabla B3. Descriptivos recuerdo del apellido basal y seguimiento en cada grupo diagnóstico.....	380
Tabla B4. Descriptivos recuerdo pertenencia basal y seguimiento en cada grupo diagnóstico.....	380
Tabla B5. Descriptivos recuerdo cita basal y seguimiento en cada grupo diagnóstico.....	380
Tabla B6. Descriptivos reconocimiento dibujos basal y seguimiento en cada grupo diagnóstico.....	381
Tabla B7. Descriptivos recuerdo historia inmediata basal y seguimiento en cada grupo....	381

Tabla B8. Descriptivos recuerdo diferido historia basal y seguimiento en cada grupo diagnóstico.....	381
Tabla B9. Descriptivos reconocimiento caras basal y seguimiento en cada grupo diagnóstico.....	382
Tabla B10. Descriptivos recuerdo recorrido inmediato basal y seguimiento en cada grupo diagnóstico.....	382
Tabla B11. Descriptivos recuerdo recorrido diferido basal y seguimiento en cada grupo diagnóstico.....	382
Tabla B12. Descriptivos recuerdo inmediato mensaje basal y seguimiento en cada grupo diagnóstico.....	383
Tabla B13. Descriptivos recuerdo diferido mensaje basal y seguimiento en cada grupo diagnóstico.....	383
Tabla B14. Descriptivos orientación basal y seguimiento en cada grupo diagnóstico.....	383
Tabla B15. Descriptivos fecha basal y seguimiento en cada grupo diagnóstico.....	384
Tabla B16. Descriptivos perfil total del RBMT basal y seguimiento en cada grupo diagnóstico.....	384
Tabla B17. Descriptivos global total del RBMT basal y seguimiento en cada grupo diagnóstico.....	384
Tabla B18. Descriptivos errores regla 1 basal y seguimiento en cada grupo diagnóstico...	385
Tabla B19. Descriptivos tiempo regla 1 basal y seguimiento en cada grupo diagnóstico...	385
Tabla B20. Descriptivos errores regla 2 basal y seguimiento en cada grupo diagnóstico...	385
Tabla B21. Descriptivos tiempo regla 2 basal y seguimiento en cada grupo diagnóstico...	386
Tabla B22. Descriptivos programación acción basal y seguimiento en cada grupo diagnóstico.....	386
Tabla B23. Descriptivos tiempo programación acción basal y seguimiento en cada grupo diagnóstico.....	386
Tabla B24. Descriptivos búsqueda de llaves basal y seguimiento en cada grupo.....	387

Tabla B25. Descriptivos tiempo búsqueda llaves basal y seguimiento en cada grupo diagnóstico.....	387
Tabla B26. Descriptivos juicio temporal basal y seguimiento en cada grupo diagnóstico..	387
Tabla B27. Descriptivos perfil total BADS basal y seguimiento en cada grupo diagnóstico.....	388

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de los subtipos de MCI.....	72
Figura 2. Puntuaciones MMSE en cada grupo.....	192
Figura 3. Puntuaciones del subtest recuerdo del nombre en cada grupo.....	194
Figura 4. Puntuaciones subtest recuerdo del apellido para cada grupo.....	195
Figura 5. Puntuaciones subtest recuerdo de la pertenencia para cada grupo.....	196
Figura 6. Puntuaciones subtest recuerdo de la cita para cada grupo.....	198
Figura 7. Puntuaciones reconocimiento de dibujos para cada grupo.....	200
Figura 8. Puntuaciones recuerdo inmediato de la historia para cada grupo.....	201
Figura 9. Puntuaciones recuerdo diferido de la historia para cada grupo.....	202
Figura 10. Puntuaciones reconocimiento de caras para cada grupo.....	204
Figura 11. Puntuaciones recuerdo inmediato del recorrido para cada grupo.....	206
Figura 12. Puntuaciones recuerdo diferido del recorrido para cada grupo.....	207
Figura 13. Puntuaciones recuerdo inmediato del mensaje para cada grupo.....	208
Figura 14. Puntuaciones recuerdo diferido mensaje para cada grupo.....	210
Figura 15. Puntuaciones subtest orientación para cada grupo.....	211
Figura 16. Puntuaciones subtest fecha para cada grupo.....	212
Figura 17. Puntuaciones perfil total del RBMT en cada grupo.....	214
Figura 18. Puntuaciones global total del RBMT en cada grupo.....	215
Figura 19. Puntuaciones errores regla 1 en cada grupo.....	217
Figura 20. Puntuación tiempo en errores regla 1 en cada grupo.....	218
Figura 21. Puntuación errores regla 2 en cada grupo.....	220
Figura 22. Puntuación tiempo en errores regla 2 en cada grupo.....	221
Figura 23. Puntuación programación de la acción en cada grupo.....	222

Figura 24. Puntuación tiempo en la programación de la acción en cada grupo..	223
Figura 25. Puntuación búsqueda de llaves en cada grupo.....	225
Figura 26. Puntuación tiempo en el subtest búsqueda de llaves en cada grupo..	226
Figura 27. Puntuación juicio temporal en cada grupo.....	227
Figura 28. Puntuación perfil total de la BADS en cada grupo.....	228
Figura 29. Puntuaciones MMSE en ambos grupos.....	235
Figura 30. Puntuaciones del subtest recuerdo del nombre en ambos grupos.....	237
Figura 31. Puntuaciones subtest recuerdo del apellido en ambos grupos.....	238
Figura 32. Puntuaciones subtest recuerdo de la pertenencia para ambos grupos.....	239
Figura 33. Puntuaciones subtest recuerdo de la cita para ambos grupos.....	240
Figura 34. Puntuaciones reconocimiento dibujos para ambos grupos.....	241
Figura 35. Puntuaciones recuerdo inmediato de la historia para ambos grupos.....	242
Figura 36. Puntuaciones recuerdo diferido de la historia para ambos grupos.....	243
Figura 37. Puntuaciones reconocimiento de caras para ambos grupos.....	244
Figura 38. Puntuaciones recuerdo inmediato del recorrido para ambos grupos.....	245
Figura 39. Puntuaciones recuerdo diferido del recorrido para ambos grupos.....	246
Figura 40. Puntuaciones recuerdo inmediato del mensaje para ambos grupos.....	247
Figura 41. Puntuaciones recuerdo diferido mensaje para ambos grupos.....	248
Figura 42. Puntuaciones subtest orientación para ambos grupos.....	249
Figura 43. Puntuaciones subtest fecha para ambos grupos.....	250
Figura 44. Puntuaciones perfil total del RBMT en ambos grupos.....	251
Figura 45. Puntuaciones global total del RBMT en ambos grupos.....	252
Figura 46. Puntuaciones errores regla 1 en ambos grupos.....	254
Figura 47. Puntuación tiempo en errores regla 1 en ambos grupos.....	255

Figura 48. Puntuación errores regla 2 en ambos grupos.....	256
Figura 49. Puntuación tiempo en errores regla 2 en ambos grupos.....	257
Figura 50. Puntuación programación de la acción en ambos grupos.....	258
Figura 51. Puntuación tiempo en la programación de la acción en ambos grupos.....	259
Figura 52. Puntuación búsqueda de llaves en ambos grupos.....	260
Figura 53. Puntuación tiempo en el subtest búsqueda de llaves en ambos grupos.....	261
Figura 54. Puntuación juicio temporal en ambos grupos.....	262
Figura 55. Puntuación perfil total BADS en ambos grupos.....	263

1. INTRODUCCIÓN

En los últimos años, el envejecimiento progresivo de la población ha conllevado un aumento en las tasa de prevalencia de enfermedades cuyo principal factor de riesgo conocido es la edad, como la Enfermedad de Alzheimer (EA), y de los recursos económicos destinados a sanidad y fines sociales dirigidos a la gente mayor. Poder diagnosticar tempranamente la EA, prevenir su aparición y mejorar la calidad de vida de los pacientes y cuidadores, son aspectos ampliamente investigados y debatidos actualmente (Alzheimer's Association, 2013). De esta situación sanitaria y social surge el interés de la presente investigación por estudiar el papel de pruebas ecológicas en la detección del Deterioro Cognitivo Leve (DCL), posible antecesor de la EA (McKhan et al., 2011). Dichas pruebas además de contribuir al diagnóstico del deterioro cognitivo propio del DCL y EA, se considera que no generan tanta frustración, miedo, ni rechazo en los evaluados, con la consiguiente mejora en los resultados obtenidos y generalizables a la vida diaria. Paralelamente, las pruebas ecológicas contribuyen a mejorar la calidad de vida del enfermo y la de sus cuidadores, al permitir diseñar planes de tratamiento no farmacológico (estimulación cognitiva y neuropsicológica) (Armentano, Porto, Brucki, y Nitrini, 2009; Wilson, 2009; Yassuda et al., 2010).

El concepto de deterioro cognitivo leve alude a un grupo de sujetos que presenta un funcionamiento cognitivo alterado de memoria y/o funciones ejecutivas, entre otras, que no cumplen criterios de demencia y con preservación de las actividades instrumentales de la vida diaria. Existen múltiples términos y criterios diagnósticos del DCL, entre los que destaca el MCI de Petersen (2004) que define 4 subtipos, en función de si la afectación es de una única función cognitiva o varias (multidominio) y de si la

alteración es de memoria y/o de otras funciones cognitivas. El concepto de DCL es heterogéneo e inestable a lo largo del tiempo e incluye principalmente a: sujetos que progresarán a diversos tipos de demencias, sujetos con trastornos depresivos, sujetos con alteración cognitiva que se mantendrán estables con los años y sujetos con alteración cognitiva que revertirán a resultados normales con el tiempo. La reciente aparición del término “DCL debido a EA” muestra la necesidad de disponer de marcadores cognitivos de DCL debido a EA, que permitan diferenciar a dichos sujetos de aquellos sujetos con DCL (Albert et al., 2011; Ganguli et al., 2011; Summers y Saunders, 2012).

Las pruebas ecológicas de B. Wilson y cols. denominadas *Test Conductual de Memoria Rivermead* o *RBMT* (Wilson, Cockburn, y Baddeley, 1985) y *Evaluación Conductual del Síndrome Disejecutivo* o *BADS* (Wilson, Alderman, Burgess, Emslie, y Evans, 1996) permiten detectar alteraciones mnésicas y de funciones ejecutivas respectivamente, mediante tareas similares a las que realizamos en la vida diaria. Dichas baterías, al igual que las pruebas neuropsicológicas tradicionales, recurren a técnicas estadísticas de medición estandarizada, y a otros aspectos de la psicología cognitiva y conductual. Estos últimos son los que permiten estudiar el funcionamiento cotidiano del sujeto y sus capacidades, así como realizar recomendaciones y diseñar planes de rehabilitación neuropsicológica (Wilson, 2009; Wilson, Herbert, y Shiel, 2003).

El *RBMT* y la *BADS* han sido adaptadas y validadas en diferentes culturas manteniendo sus características psicométricas, además de mostrar buenas correlaciones con tests tradicionales de memoria o de funciones ejecutivas. Estudios previos han demostrado que el *RBMT* y la *BADS* detectan el deterioro mnésico o de funciones

ejecutivas en sujetos con diferentes patologías, incluidas la EA y el DCL (Alonso y Prieto, 2004; Armentano, Porto, Nitrini, y Brucki, 2013; Bennett, Ong, y Ponsford, 2005; Canali, Brucki, Bertolucci, y Bueno, 2011; Evans, Chua, McKenna, y Wilson, 1997; Glass, 1998; Kazui et al., 2005; Küçükdeveci, Kutlay, Elhan, y Tennant, 2008; Makatura, Lam, Leahy, Castillo, y Kalpakjian, 1999; Norris y Tate, 2000; Pérez y Godoy, 1998; Perfetti et al., 2010; Verdejo-García y Pérez-García, 2007; Wilson, Cockburn, Baddeley, y Hiorns, 1989).

Nuestra investigación pretende estudiar la aportación de las pruebas ecológicas *RBMT* y *BADS* en la identificación y caracterización del perfil cognitivo del DCL (subtipo amnésico de afectación única de Petersen, 2004) y de los sujetos con DCL debido a EA. Se han escogido pruebas de memoria y funciones ejecutivas por su posible papel como indicadores cognitivos de DCL debido a EA y por estar dichas funciones alteradas en la EA y frecuentemente en el DCL (Albert et al., 2011; Johns et al., 2012; Reinvang, Grambaite, y Espeseth, 2012; Weintraub et al., 2012).

A lo largo de las páginas siguientes describiremos los aspectos teóricos y empíricos de la investigación. El marco teórico abarca los capítulos del 2 al 4, e incluye una revisión de la Enfermedad de Alzheimer, del Deterioro cognitivo leve y del concepto y características de las pruebas ecológicas *RBMT* y *BADS*, además de exponer el perfil cognitivo de alteración mnésica y de funciones ejecutivas en sujetos con EA o DCL, así como resultados de diversos estudios realizados con el *RBMT* y la *BADS*. La parte empírica incluye en el capítulo 5 los objetivos de la investigación, en el capítulo 6 los aspectos metodológicos del estudio, en el capítulo 7 los resultados obtenidos, en el capítulo 8 la discusión de dichos resultados, y en el capítulo 9 las conclusiones de

nuestra investigación. Finalmente figuran la bibliografía y los apéndices A y B con ejemplos de las hojas de respuesta de las pruebas ecológicas aplicadas y datos estadísticos no presentados en el apartado de resultados, respectivamente.

MARCO TEÓRICO O CONCEPTUAL

2. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

2.1 Concepto, características clínicas, evolutivas y criterios diagnósticos de la Enfermedad de Alzheimer

2.1.1 Concepto de Enfermedad de Alzheimer y demencia

La **enfermedad de Alzheimer** (EA) es una enfermedad neurológica caracterizada patológicamente por la presencia de ovillos neurofibrilares, placas neuríticas o seniles y neuritas distróficas, que clínicamente se manifiesta por un progresivo deterioro cognitivo y funcional, que además suele conllevar cambios en el estado de ánimo, con alteraciones psicológicas y de la conducta. El curso de la EA es progresivo e irreversible, con un inicio insidioso y con la afectación de memoria episódica como síntoma cognitivo más común y temprano. Su diagnóstico es clínico y de exclusión, ya que únicamente puede ser verificado mediante diagnóstico histopatológico o estudio genético en el caso de la forma familiar (McKhan et al., 2011; Molinuelo y Peña-Casanova 2009).

Aunque las causas de la EA no son bien conocidas, la forma familiar de inicio temprano, se asocia a mutaciones autosómicas dominantes de los cromosomas 21 (gen APP), 14 (gen presenilina 1) y 1 (gen presenilina 2), investigándose otras mutaciones en MAPT y GRN (Cruchaga et al., 2012; Gerrish et al., 2012). No obstante un estudio reciente propone que la mayoría de las mutaciones causales de la EA de inicio temprano (alrededor del 90%) se deberían a mutaciones recesivas (Wingo, Lah, Levey, y Cutler, 2012). Por su parte la forma esporádica, la más común, es de origen desconocido y

probablemente debido a la compleja interacción de factores genéticos y ambientales que incluyen, entre otros, al gen que codifica a la apolipoproteína E alelo $\epsilon 4$ (principal factor genético de riesgo conocido), los genes CLU, PICALM, CR1 y TREMP2, factores sociodemográficos como la edad y escolaridad, antecedentes familiares de demencia, antecedentes médicos de factores de riesgo vascular, depresión, traumatismo craneoencefálico y aquellos relacionados con el estilo de vida (actividades cognitivas, ejercicio físico regular, actividades sociales, dieta mediterránea, etc.) (ver apartado 2.3.1 del presente capítulo) (Alberca y López-Pousa 2011; Alzheimer Association, 2013; Dickson y Weller, 2012; García, 2011; Hollingworth et al., 2011; Neumann y Daly, 2013; Weiner et al., 2012).

Tradicionalmente, según la localización de las alteraciones patológicas, la demencia por EA se considera cortical y de predominio témporoparietal. A nivel etiopatogénico se incluye en las demencias primarias o degenerativas, al ser un trastorno que afecta principalmente al encéfalo por una alteración propia del metabolismo neuronal que provoca una hipofunción o pérdida de sinapsis y neuronas, junto a una agregación y depósitos de diverso material proteico (Molinuelo y Peña-Casanova 2009). Una **demencia** es un conjunto de signos y síntomas que producen un deterioro persistente de las funciones cognitivas y de la capacidad funcional respecto al nivel previo del sujeto (por tanto adquirido), interfiriendo así en sus actividades sociales y profesionales, sin que existan alteraciones de conciencia ni otras enfermedades, aunque sí pueden aparecer cambios de personalidad y de conducta. Los trastornos a excluir para dicho diagnóstico incluyen: delirium (síndrome confusional agudo), retraso mental, amnesia global transitoria, síndromes cognitivos focales, trastornos psiquiátricos (depresión, manía, esquizofrenia,...) y simulación.

Tabla 1. Criterios diagnósticos para el diagnóstico de demencia de la SEN

<ol style="list-style-type: none"> 1. Alteraciones de al menos 2 de las siguientes áreas cognitivas: atención/concentración, lenguaje, gnosis, memoria, praxias, funciones visuoespaciales, funciones ejecutivas, y conducta 2. Estas alteraciones deben ser: <ol style="list-style-type: none"> a. adquiridas, con deterioro respecto a la capacidad previa comprobado con informador fiable o evaluaciones sucesivas b. objetivadas en la exploración neuropsicológica c. persistentes durante semanas, meses y constatadas en el paciente con un nivel de conciencia normal 3. Estas alteraciones son de intensidad suficiente para interferir en las actividades habituales del sujeto, incluyendo las ocupacionales y sociales 4. Las alteraciones cursan sin trastorno del nivel de conciencia hasta fases terminales, pueden ocurrir perturbaciones transitorias intercurrentes
<p>Se aconseja: Verificar el diagnóstico cognitivo mediante un informador fiable Sustentar el diagnóstico en una evaluación neuropsicológica longitudinal mediante tests estandarizados adecuados a la edad y nivel educativo</p>

Nota: Tomado de Robles et al., 2002, y Molinuevo y Peña-Casanova, 2009

Al igual que ocurre en la EA, existen diversos criterios diagnósticos de demencia, los cuales difieren principalmente en la necesidad de incluir obligatoriamente el déficit mnésico entre los criterios diagnósticos. Según los criterios de la Sociedad Española de Neurología (SEN) (Robles et al., 2002) (ver tabla 1), la reciente revisión de “The National Institute on Aging and the Alzheimer’s Association workgroup” (NIA-AA) (McKhan et al., 2011) (ver tabla 2) y de la reciente nueva edición del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-V) de la Asociación de Psiquiatría Americana (APA, 2013) (ver tabla 3), para diagnosticar una demencia no se precisa la alteración de la memoria al no estar presente en todas ellas, mientras que en los criterios del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales-IV-TR (DSM-IV-TR) (American Psychiatric Association, 2002) y la Clasificación

Internacional de Enfermedades (CIE-10) (OMS, 1992) sí se exige la afectación mnésica. Por otra parte, tanto los criterios de la SEN, NIA-AA como los del DSM-IV-TR exigen la alteración de dos funciones cognitivas, sin embargo en el DSM-V únicamente se exige alteración de una función cognitiva como mínimo, entre las que se incluye la cognición social, para diagnosticar un trastorno neurocognitivo mayor (término que sustituye al de demencia en dicho manual) (Alberca y López-Pousa 2011; American Psychiatric Association, 2013; Gauthier 2008; McKhan et al., 2011; Molinuevo y Peña-Casanova, 2009).

Tabla 2. Criterios diagnósticos de demencia NIA-AA

<p>Se diagnostica una demencia cuando existen síntomas cognitivos o conductuales (neuropsiquiátricos) que:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Interfieren con las actividades usuales o laborales2. Existe un declinar respecto a niveles previos de funcionamiento3. No son explicados por delirio o trastornos psiquiátricos4. Se detecta y diagnostica mediante una combinación de la historia del paciente y un informador fiable, y una evaluación cognitiva objetiva del examen del estado mental o exploración neuropsicológica5. La alteración cognitiva o conductual implica como mínimo dos de los siguientes dominios:<ul style="list-style-type: none">➤ Alteración de la capacidad para adquirir y recordar nueva información➤ Alteración de la capacidad de razonar y realizar tareas complejas, juicio pobre➤ Alteración de las capacidades visuoespaciales➤ Alteración del lenguaje➤ Cambios en personalidad o comportamiento

Nota: Adaptado de McKhan et al., 2011

Tabla 3. Criterios diagnósticos del Trastorno Neurocognitivo Mayor de la APA

<p>A Evidencia de deterioro cognitivo significativo respecto a un nivel previo de rendimiento en una o más áreas cognitivas (atención compleja, funciones ejecutivas, aprendizaje y memoria, lenguaje, perceptivo-motor o cognición social) basado en:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) un deterioro significativo en las funciones cognitivas informado por el sujeto, un informante fiable, o el clínico, y 2) un deterioro sustancial en el rendimiento cognitivo, preferiblemente documentado por tests neuropsicológicos estandarizados o, en su ausencia, otra evaluación clínica cuantificada. <p>B Los déficits cognitivos interfieren en las actividades de la vida diaria (como mínimo se requiere ayuda en actividades complejas de la vida diaria como pagar recibos o administración de medicaciones)</p> <p>C Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un delirio</p> <p>D Los déficits cognitivos no se explican mejor por otro trastorno mental (por ejemplo, trastorno depresivo mayor, esquizofrenia)</p>
<p>Se debe de especificar si es debida a: Enfermedad de Alzheimer, degeneración lobar frontotemporal, enfermedad de cuerpos de Lewy, enfermedad vascular, daño cerebral traumático, uso/abuso de medicación/sustancias, infección VIH, enfermedad por priones, enfermedad de parkinson, enfermedad de Huntington, otras condiciones médicas, etiologías múltiples, inespecificado.</p>
<p>Especificar: Sin o con alteraciones de conducta (especificar la alteración; síntomas psicóticos, alteración del humor, agitación, apatía, u otros)</p> <p>Especificar gravedad actual: leve (dificultades en actividades instrumentales de la vida diaria), moderada (dificultades en actividades básicas), grave (totalmente dependiente)</p>

Nota: Adaptado de APA, 2013

Por último destacar el notable interés sobre los estadios tempranos de la EA y el modelo de trayectoria clínica continua de la EA, defendidos en las últimas revisiones de los criterios diagnósticos de dicha enfermedad. Según el NIA-AA (2011) y la APA (2013), la EA abarca una fase preclínica (el sujeto no presenta sintomatología clínica), el deterioro cognitivo leve (fase clínica sin demencia) y la demencia por EA (fase clínica con demencia) (Sperling et al., 2011), por lo que ambas organizaciones proponen criterios diagnósticos para sujetos con EA sin demencia, además de los criterios diagnósticos para la demencia por EA (ver apartados 2.1.3 del presente capítulo; ver apartado 3.1.2 del capítulo 3) (APA, 2013; Sperling et al., 2011).

2.1.2 Características clínicas y evolutivas de la Enfermedad de Alzheimer

El **perfil clínico** más común de paciente que acude a visita médica con una EA inicial, a pesar de su heterogeneidad, es el de una persona mayor con dificultades para recordar la fecha, con quejas de memoria sobre hechos actuales durante un mínimo de 6 meses, sin alteración en el recuerdo de hechos pasados, y con minimización o racionalización de los déficit mnésicos. Asimismo, suele presentar alteraciones del lenguaje (problemas para encontrar las palabras adecuadas, anomia) que le pueden provocar ansiedad, en el contexto de ausencia de conciencia de enfermedad y que acude a consulta médica no por iniciativa propia sino al detectar sus familiares fallos de memoria, en la planificación y organización de actividades y/o cambios de personalidad (éstos últimos pueden preceder a los problemas de memoria), entre otros.

Durante la visita médica frecuentemente se aprecia una tendencia a buscar con la mirada al familiar antes de responder a cualquier pregunta (signo del giro de cabeza), además de una exploración neurológica normal en fases iniciales de la enfermedad, con

una puntuación alterada en los tests de screening como el Mini Mental State Examination (MMSE) (Folstein, Folstein, y McHugh, 1975) (ver apartado 6.2.1 del capítulo 6). Características como un inicio agudo, presencia de parkinsonismo, fluctuaciones atencionales, alteraciones graves de conducta, alucinaciones e incontinencia urinaria se consideran atípicas de la EA inicial y hacen sospechar de otros posibles diagnósticos (Alberca y López-Pousa, 2011).

Con respecto a la **evolución**, la EA generalmente progresa en un periodo de 7 a 15 años, variando las características clínicas a lo largo del tiempo, tal y como refleja la escala de 5 estadios de Bouchard y Rossor (2008) (ver tabla 4). Dichos estadios son orientativos, dada la heterogeneidad de la enfermedad, la duración de cada estadio es variable y no siempre en un paciente se cumplen todas las características de un estadio concreto (Bouchard y Rossor, 2008). En la práctica clínica para describir el momento evolutivo de la EA se suele recurrir a la Escala global de deterioro (“*Global Dementia Staging*” o *GDS*) (Reisberg, Ferris, De Leon, y Crook, 1982) (ver apartado 6.2.2 del capítulo 6) o a la Escala de evaluación funcional (FAST) (Reisberg, 1986). Ambas escalas permiten clasificar a un sujeto desde la normalidad o nivel 1 (ausencia de alteración cognitiva y de quejas cognitivas) hasta una demencia grave (nivel 7). Por su parte, la FAST también permite realizar una graduación en las demencias avanzadas, al subdividir los dos últimos estadios en 11 subfases, teniendo en cuenta aspectos como la pérdida de habilidad para el vestir, aseo, presencia de incontinencia, merma de capacidad motora y del habla (Alberca, 2011b) (ver apartado 2.2.2 del presente capítulo).

Tabla 4. Perfil clínico-evolutivo común de la EA

<p>Estadio I. leve</p> <p>El paciente niega la enfermedad, minimiza o racionaliza los problemas. Desciende el rendimiento laboral. Conducta social más o menos adecuada. Puede funcionar con alguna supervisión Problemas para realizar sus aficiones. Signo de giro de cabeza precoz.</p> <p>Desorientación espacial en lugares no familiares, necesita realizar la lista de la compra, dificultad para recordar hechos recientes, menor dificultad para los acontecimientos lejanos, olvido de lo que acaba de leer.</p> <p>Dificultad en la búsqueda de palabras en el lenguaje espontáneo, alguna dificultad en seguir conversaciones y comprenderlas. Función visuoespacial normal o ligeramente alterada y apraxia constructiva grafomotora. Posible descenso en el reconocimiento de formas visuales complejas y de la sensibilidad al contraste.</p> <p>No presentan déficit motores o movimientos ligeramente enlentecidos; tono normal.</p> <p>Ansiedad, relativamente buen insight, humor depresivo, cambios leves de personalidad en ocasiones anteriores a la evidencia de déficit cognitivos.</p>
<p>Estadio II. Intermedio, moderado</p> <p>Signo de giro de cabeza, abandona situaciones en las que no se desenvuelve bien, abandono del trabajo, necesita ayuda para viajar, reconoce a los familiares, dudas al vestirse, niega la realidad de la enfermedad.</p> <p>Desorientación espacial en lugares conocidos, olvida dónde ha aparcado el coche, olvida cosas de las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria, problemas para conducir.</p> <p>Lenguaje caracterizado por circunloquios, perífrasis y algunas parafasias; ideación disminuida; alteración de la comprensión verbal, dificultad para el cálculo aritmético. Apraxia constructiva, posible inicio de apraxia ideomotora y apraxia ideatoria. Temprana autotopagnosia, agnosia espacial leve y temprana simultagnosia; aumento del tiempo en exploración estereognosia. Problemas con la abstracción e interpretación de refranes.</p> <p>Bradicinesia leve, presentan en ocasiones discreto aumento del tono (rigidez), colabora con el médico durante el reconocimiento, reflejo nasopalpebral poco agotable.</p> <p>Características de personalidad acentuadas.</p>
<p>Estadio III. Intermedio, moderado</p> <p>Descuido del aseo e higiene personales. Necesita que le recuerden afeitarse, maquillarse o bañarse.</p> <p>Desorientación témporoespacial, dificultad en recordar nombres de familiares, nombres de objetos o números de teléfono. Parafasias semánticas verbales, ecolalia, estereotipias verbales, pobre lectura y cálculo. Apraxia del vestir, durante la exploración el paciente no sabe qué hacer con sus manos.</p> <p>Dificultad con la estereognosia bilateral, desorientación derecha-izquierda, posible agnosia digital, errores de identificación.</p> <p>Presenta más síntomas extrapiramidales, excepto temblor: marcha lenta, aumento del tono, perseveraciones gestuales, mioclonías principalmente en las manos, aparecen los reflejos primitivos</p> <p>Inicio de alucinaciones y delirios (paranoides, de celos, suspicacia), agresividad, pobre introspección, vagabundeo, habla sobre el pasado, alteraciones en la conducta sexual. Apatía, egocentrismo, no puede estar solo, necesidad de supervisión</p>
<p>Estadio IV. Tardío, severo</p> <p>Indiferencia social, incontinencia, total dependencia, necesidad de cuidados completos (institucionalización)</p> <p>Pérdida de la mayoría de memorias, puede recordar o reconocer vagamente voces o caras familiares, aunque es inestable. Jerga semántica que evoluciona a lenguaje empobrecido, hipofonía, palilalia y en ocasiones mutismo. Apraxia para desvestirse pero debido a la baja comprensión no se puede valorar.</p> <p>Conducta frontal, manierismos. Autotopagnosia para todo el cuerpo difícil de demostrar debido a la alteración de la comprensión.</p> <p>Mayor lentificación, más síntomas extrapiramidales con hipomimia, tono aumentado, más reflejos primitivos, crisis convulsivas tónico-clónicas y mioclonías y trastorno de la marcha</p> <p>Conducta acusatoria, agresividad, más alucinaciones y delirios, pérdida de introspección, agitación y vagabundeo.</p>
<p>Estadio V. Tardío, severo</p> <p>Pérdida de la mayoría de funciones, usualmente en cama.</p> <p>Sin memoria ya que no es demostrable. Mutismo o lenguaje incomprensible. Resto de las funciones cognitivas demasiado alteradas para ser valoradas</p> <p>Hipertonía en flexión, marcha imposible</p> <p>Paciente más o menos tranquilo, puede gritar o gruñir</p>

Nota: Adaptado de Bouchard y Rossor, 2008

En cuanto a la variabilidad en el curso de la EA, entre enfermos e intraindividual, está influenciada tanto por los tests cognitivos aplicados en la investigación, como por la función cognitiva evaluada. Un claro ejemplo se observa al evaluar la memoria episódica, aunque su evaluación contribuye al diagnóstico en fases iniciales de la enfermedad, en las fases moderadas no mostrará progresión sino un efecto suelo debido a un brusco declinar (Sarazin, Horne, y Dubois, 2008). La mayoría de los estudios longitudinales realizados sobre la EA utilizan el test de screening cognitivo (cribaje) denominado MMSE, a pesar de que dicho test no es sensible a cambios en fases iniciales o avanzadas de la EA, y muestran una progresión del deterioro no lineal (Sarazin et al., 2008) con una pérdida en el MMSE entre 1,8 y 4,2 puntos por año, con una elevada variabilidad interindividual (entre 1,8 y 6,7 puntos por año) y un error de aplicación alrededor de 2,8 puntos, muy próximo a la variación anual media debida a la enfermedad (Alberca, 2011a).

2.1.3 Criterios diagnósticos de la Enfermedad de Alzheimer

La primera descripción clínica y anatómica conocida de la EA es la de la paciente Augusta D. realizada por Alois Alzheimer en 1906 y que fue denominada como enfermedad de Alzheimer por Emil Kraepelin en 1910 (Pérez, 2010). Desde entonces se han realizado múltiples estudios sobre la enfermedad que han revelado su heterogeneidad clínica, etiológica y patológica, y que al mismo tiempo han permitido establecer los criterios diagnósticos usados en la actualidad, como los del DSM-IV-TR (APA, 2002) y su recientemente publicada actualización en el DSM-V (APA, 2013), los del “National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association” (NINCDS-ADRDA) (McKhann et al.,

1984) y su actual revisión por el NIA-AA (McKhan et al., 2011), los del CIE-10 (OMS, 1992) y en España los de la Sociedad Española de Neurología (Robles et al., 2002), a continuación se exponen sus principales características.

El **DSM-IV-TR** describe a la EA como múltiples déficits cognoscitivos manifestados por deterioro de memoria y una o más alteraciones cognitivas (afasia, apraxia, agnosia y/o alteración de la ejecución), que provocan una alteración significativa en la vida laboral o social y reducción del nivel de actividad previo. Su inicio es gradual, con un deterioro cognitivo continuo y diferencia dos subtipos dependiendo del momento del inicio (inicio temprano con 65 años o menos e inicio tardío). Asimismo, especifica que los déficits no deben aparecer exclusivamente durante un delirium, no se deben a otras enfermedades del SNC que provoquen alteraciones de memoria y cognitivos, ni enfermedades sistémicas que pueden causar demencia, ni enfermedades inducidas por sustancias, así como no explicarse mejor los déficits por otro trastorno del Eje 1 como depresión mayor, esquizofrenia, etc. También incorpora la posibilidad de codificar la presencia o no de alteraciones del comportamiento y de otras características clínicas como síntomas depresivos y cambios de personalidad (APA, 2002).

Al igual que en los criterios del DSM-IV-TR, los del **CIE-10** exponen un trastorno con deterioro cognitivo de suficiente intensidad para afectar a las actividades de la vida diaria, con un inicio gradual y curso continuo, que no se debe a enfermedades sistémicas cerebrales que cursan con demencia, ni cuenta con una historia clínica con signos neurológicos indicativos de accidentes vasculares cerebrales, y abarca dos subtipos, según la edad de inicio (temprano y tardío). Sin embargo, a diferencia del

DSM-IV-TR, incluye tanto afectación de memoria como de pensamiento abstracto en los criterios de EA y reconoce los subtipos mixto (EA y patología vascular) y atípico (OMS, 1992).

En cuanto a los criterios **NINCDS-ADRDA** de la EA (McKhann et al., 1984) (ver tabla 5) son los más usados hasta el momento de la aparición de la revisión de McKhan y cols. del 2011, con una gran aceptación internacional, y permiten realizar un diagnóstico de EA definitiva, probable y posible, en función de la información disponible y la semejanza con el modelo de EA propuesto para dichos niveles de certeza diagnóstica (Gauthier, 2008; McKhann et al., 1984; Molinuevo, Rami y Fortea, 2009). A diferencia de los criterios anteriores, que no especifican el grado de afectación de la memoria ni de otras funciones cognitivas necesario para el diagnóstico de EA ni cómo averiguarlo, los NINCDS-ADRDA recalcan la necesidad de detectar la demencia mediante la aplicación de cuestionarios tales como el *MMSE* y de su confirmación a través de una exploración neuropsicológica, usando puntos de corte entre normalidad y patología en lugar de un criterio subjetivo. No obstante también comparten limitaciones con los criterios anteriores, al no especificar claramente el papel de los signos extrapiramidales en el diagnóstico, ni cómo distinguir la EA de demencias con características comunes como las frontotemporales. En cuanto a los diversos niveles de exactitud diagnóstica, el más frecuente en la práctica clínica es el de EA probable, ya que la EA posible incurre en muchos errores diagnósticos y la EA definitiva necesita confirmación mediante biopsia (además de cumplir criterios de EA probable) (Cummings, 2008; McKhann et al., 1984; Molinuevo et al., 2009). La EA probable alude a una demencia establecida por examen clínico, documentada por un cuestionario y confirmada por exploración neuropsicológica, que incluye déficits en dos o más

funciones cognitivas, empeoramiento progresivo de memoria y otras funciones, sin afectación de la conciencia, con una edad de inicio entre 40 y 90 años, y ausencia de enfermedades sistémicas o cerebrales que implican afectación mnésica y déficits cognitivos. Asimismo el diagnóstico es respaldado por un deterioro cognitivo lento y progresivo, afectación de las actividades de la vida diaria, historia familiar y deterioro progresivo de funciones cognitivas específicas como lenguaje, apraxia y agnosia, con resultados de laboratorio de punción lumbar y EEG dentro de la normalidad, y atrofia cerebral con progresión en el TAC craneal. Igualmente la presencia de mesetas en la progresión de la enfermedad y síntomas asociados de depresión, insomnio, incontinencia, alucinaciones, alteraciones de conducta, signos motores, etc. son consistentes con el diagnóstico de EA probable, mientras que hacen menos probable dicho diagnóstico características como inicio súbito, síntomas neurológicos focales o alteraciones de la marcha en fases iniciales. En cuanto a los subtipos de EA, según los criterios NINCDS-ADRDA, son: de ocurrencia familiar, de inicio antes de los 65 años, con presencia trisomía-21 y con coexistencia de otras condiciones relevantes como la enfermedad de Parkinson (McKhann et al., 1984; Molinuevo et al., 2009).

Por su parte, los criterios propuestos por la **SEN** (ver tabla 6), al igual que los NINCDS-ADRDA, clasifican a la EA en probable, posible y confirmada. La EA probable se diferencia de la posible únicamente en que mientras la primera cumple los criterios I, II y III y no presenta ningún síntoma o prueba que hace dudar del diagnóstico (punto V), la posible puede no cumplir únicamente uno de los criterios Ib, Ic o Id, o bien cumplir uno o más de los apartados de improbabilidad diagnóstica (punto V). Con respecto a la EA confirmada exponen tres posibilidades: EA probable o posible que además cumple criterios neuropatológicos de EA, demencia con criterios neuropatológicos de EA y ausencia de otras alteraciones neuropatológicas que pudieran

causar demencia, y demencia familiar con presencia de una de las mutaciones conocidas causantes de EA autonómica dominante (Alberca, 2009; Robles et al., 2002).

Tabla 5. Criterios NINCDS-ARDR de diagnóstico de EA

<p>I. Criterios para el diagnóstico clínico de EA Probable</p> <p>La demencia se establece mediante examen clínico y aplicación del <i>MMSE</i>, Escala demencia de Blessed o algún otro test similar, y se confirma mediante exploración neuropsicológica</p> <p>Los déficits se producen en dos o más áreas cognitivas</p> <p>Progresivo empeoramiento de memoria y otras funciones cognitivas</p> <p>No alteración de conciencia</p> <p>Inicio entre 40 y 90 años, más común después de los 65</p> <p>Ausencia de alteraciones sistémicas u otras alteraciones cerebrales que implican déficit progresivo de memoria y otras funciones cognitivas como enfermedad de Parkinson, síndrome maníaco-depresivo, demencia multiinfarto, intoxicación por drogas, sífilis, alteraciones tiroideas, anemia perniciosa, infecciones crónicas del SNC, hematoma subdural, hidrocefalia, enfermedad de Huntington, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob y tumores cerebrales.</p>
<p>II. El diagnóstico de probable EA es apoyado por</p> <p>Deterioro progresivo de funciones cognitivas específicas como lenguaje (afasia), habilidades motoras (apraxia) y percepción (agnosia)</p> <p>Afectación de las actividades de la vida diaria y alteraciones de conducta</p> <p>Historia familiar de enfermedades parecidas, especialmente si están confirmadas neuropatológicamente</p> <p>Resultados de laboratorio de: punción lumbar normal, patrón EEG normal o cambios inespecíficos y evidencia de atrofia cerebral en TAC craneal y progresión documentada por observaciones seriadas.</p>
<p>III: Otras características clínicas que aportan consistencia al diagnóstico de EA probable, después de excluir otras causas de demencia incluyen:</p> <p>Curso en mesetas</p> <p>Síntomas asociados de depresión, insomnio, incontinencia, alucinaciones, alteración de conducta sexual, reacciones catastróficas, delirios, pérdida de peso</p> <p>Otras anormalidades neurológicas especialmente en fases avanzadas de la enfermedad como aumento del tono muscular, mioclonías o trastornos de la marcha</p> <p>Crisis epilépticas especialmente en fases avanzadas</p> <p>TAC normal para la edad del sujeto</p>
<p>IV Características que nos indican un diagnóstico de EA probable menos incierto</p> <p>Inicio agudo, con focalidad neurológica y crisis epilépticas o trastornos de la marcha en el inicio o de aparición temprana</p>
<p>V. Criterios para el diagnóstico clínico de EA Posible</p> <p>Existe un síndrome de demencia sin otros trastornos neurológicos, psiquiátricos, o sistémicos suficientes para causar demencia, y en la presencia de variaciones en el inicio, presentación y curso clínico</p> <p>Se puede realizar con la presencia de otra alteración sistémica o cerebral suficiente para producir demencia, la cual no se considera como la causa de la demencia</p> <p>Se debería usar en las investigaciones cuando un déficit cognitivo aislado, gradual, progresivo y severo se identifica en ausencia de otras causas identificables</p>
<p>VI. Criterios diagnósticos de EA definitiva</p> <p>Criterios clínicos para EA probable</p> <p>Evidencia histopatológica obtenida mediante biopsia o autopsia</p>

Nota: Tomado de McKhann et al., 1984

Tabla 6. Criterios SEN para el diagnóstico clínico de la EA

<p>I Demencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Inicio en la edad adulta b) De instauración insidiosa de meses o años c) De evolución lenta y progresiva d) Con afectación precoz de la memoria y de la capacidad de aprendizaje objetivada en la exploración
<p>II Ausencia en fases iniciales de:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Parkinsonismo espontáneo b) Inestabilidad de la marcha y caídas frecuentes c) Síndrome cerebeloso d) Síndrome piramidal e) Alucinaciones visuales f) Depresión mayor g) Alteraciones destacada del comportamiento
<p>III Exclusión de otras causas de demencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) A través de las pruebas complementarias estándar b) Ausencia de ictus reciente (6 meses)
<p>IV Apoyan el diagnóstico:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Alteración en la capacidad de denominar objetos en la fase inicial de la demencia b) Alteración de la comprensión, fluidez verbal categorial y orientación visuoespacial en estados iniciales c) Presencia de uno o más alelos $\epsilon 4$ en gen codifica la ApoE4 d) Atrofia de los complejos hipocámpicos (región témporomesial) en neuroimagen estructural en la fase inicial de la demencia e) Hipometabolismo o hipoperfusión bilateral en áreas corticales témporoparietales en PET o SPECT f) Reducción en líquido ceforraquídeo de βA_{42} e incremento simultáneo de la proteína tau en líquido ceforraquídeo
<p>V Hacen improbable el diagnóstico:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Predominio de las dificultades el componente expresivo del lenguaje respecto a las alteraciones de comprensión y semántica b) Bradipsiquia intensa en fases iniciales c) Fluctuaciones acusadas y frecuentes de las funciones cognoscitivas d) Parálisis de la mirada vertical e) Aparición de la incontinencia urinaria de causa no urológica en fases iniciales f) Atrofia, hipoperfusión o hipometabolismo en las pruebas de neuroimagen exclusivamente en los lóbulos frontales y/o polos temporales en fases intermedias o avanzadas g) Electroencefalograma o cartografía cerebral normal en fases avanzadas de la demencia

Nota: Tomado de Robles et al., 2002

Tanto los criterios de la APA del DSM-IV-TR como los NINCDS-ADRDA no están exentos de limitaciones; un mayor conocimiento del fenotipo de la EA, dificultades para diferenciar la EA del deterioro cognitivo leve, un mejor conocimiento de las demencias tipo no Alzheimer, la necesidad de intervención farmacológica temprana, el descubrimiento de nuevos biomarcadores y nuevas técnicas de neuroimagen, junto a una buena sensibilidad de los criterios (proporción de individuos con EA que cumplen los criterios de EA) a expensas de la especificidad (proporción de individuos sin la enfermedad que no cumplen los criterios), son algunos de los aspectos que han motivado propuestas y revisiones como la de los criterios NINCDS-ADRDA por parte de Dubois y cols. (2007) y del NIA-AA (2011), y los de la APA del reciente DSM-V (2013).

Los criterios de EA propuestos por **Dubois** y cols., eliminan de su clasificación la EA posible al no ser suficientemente específica de la EA y poder incluir a otras demencias, además de excluir presentaciones atípicas de la EA. Su diagnóstico de EA se basa en un fenotipo clínico apoyado por anomalías cerebrales estructurales, alteración en la prueba de neuroimagen molecular, cambios bioquímicos o mutaciones genéticas asociadas a la EA. El criterio diagnóstico central incluye la presencia de un temprano y significativo deterioro de memoria episódica, gradual y progresivo de más de 6 meses referido por el paciente o un informador, y con alteración significativa en pruebas de memoria episódica, que permitan valorar los déficits de codificación y almacenamiento propios de la EA (déficit en el recuerdo libre diferido que no mejora o normaliza con claves semánticas y/o reconocimiento después de un proceso de codificación de información controlado) (ver apartado 2.2.1 del presente capítulo); la alteración mnésica puede presentarse aislada o asociada a otras alteraciones cognitivas y

a síntomas neuropsiquiátricos, aunque estos últimos no se incluyen en los criterios diagnósticos al no ser específicos de la enfermedad, y a su frecuente aparición en fases más avanzadas. El diagnóstico de EA no implica cumplir criterios de demencia, a diferencia de los criterios anteriores, con lo cual sólo se precisa la afectación mnésica para el diagnóstico y no se requiere afectación de las actividades de la vida diaria. En cuanto a los datos que apoyan el diagnóstico refieren: la atrofia en estructuras temporales mediales mediante RM, marcadores en líquido cefalorraquídeo anormales (proteína tau total, proteína tau fosforilada y βA_{42} principalmente), patrones específicos metabólicos mediante pruebas de neuroimagen molecular (hipometabolismo de glucosa en regiones bilaterales ttemporoparietales y cíngulo posterior en el PET) y/o una mutación autosómica dominante demostrada en la forma familiar. Mientras que los síntomas de exclusión incluyen: inicio súbito, síntomas tempranos de trastorno de la marcha o crisis epilépticas, síntomas neurológicos focales, alteraciones de conducta en fase inicial, presencia de lesiones vasculares focales, signos extrapiramidales y otras patologías médicas que cursan con síntomas mnésicos. Por último para poder realizar el diagnóstico de EA definitiva especifican la necesidad de cumplir, aparte de los criterios clínicos, los criterios histopatológicos NIA-Reagan para el diagnóstico post mórten de EA (ver apartado 2.1.5 del presente capítulo) o bien evidencia genética de mutaciones en el cromosoma 1, 14 o 21. En cuanto a sus limitaciones: no se especifica la magnitud del déficit mnésico, ni se establecen normas de comparación que permitan diferenciar a la afectación de memoria en la EA de otras afecciones mnésicas; no se especifica el mejor método para valorar la atrofia del lóbulo temporal medial, ni la magnitud de dicha atrofia o el grado de hipometabolismo de glucosa necesario para un diagnóstico óptimo de EA; no se determinan los marcadores (o combinaciones) en líquido cefalorraquídeo que apoyan un diagnóstico positivo de EA, y las dificultades para obtener una óptima

sensibilidad y especificidad de las técnicas de neuroimagen y biomarcadores en líquido cefalorraquídeo (Dubois et al., 2007, 2010; Molinuevo et al., 2009).

Siguiendo con la idea anterior de no exigir criterios de demencia para diagnosticar la EA, en las recomendaciones del **NIA-AA** para el diagnóstico de EA, además de referirse a la demencia por EA, surge el término Deterioro cognitivo leve debido a EA para englobar a los sujetos con sintomatología clínica y sin criterios de demencia por EA (ver apartado 3.1.2 del capítulo 3). En lo concerniente a la demencia por EA la clasifican en: posible, probable, y demencia EA probable o posible con evidencia de proceso patofisiológico de EA. Este último diagnóstico, además de requerir más investigación sobre biomarcadores, se recomienda utilizar con fines de investigación, a diferencia de los dos primeros que se pueden aplicar en la práctica clínica (ver tabla 7). Si bien los sujetos que cumplían los criterios NINCDS-ADRDA de EA probable cumplen también los actuales del NIA-AA de demencia EA probable, no ocurre lo mismo en el caso de la EA posible. A diferencia de Dubois y cols., McKhan y cols. conservan la demencia por EA posible, reservándola para aquellos casos en que el curso es atípico o la etiología es mixta. Es decir, en la EA posible con curso atípico se cumplen los criterios clínicos cognitivos de demencia, pero el inicio es súbito o la historia o la documentación objetiva del declinar progresivo no es lo suficiente detallada. Por el contrario, en el caso de EA posible con etiología mixta, se cumplen los criterios de EA pero existe evidencia de enfermedad cerebrovascular concomitante, o características de cuerpos de Lewy, o de otra enfermedad neurológica o no, o tratamiento farmacológico que podría afectar a la cognición. Por su parte la demencia EA probable con evidencia de proceso patofisiológico de EA introduce, en el diagnóstico, los biomarcadores del depósito cerebral de β amiloide como un bajo nivel

en líquido cefalorraquídeo de $A\beta_{42}$ e imagen de amiloide positiva en PET, y biomarcadores de degeneración neuronal que incluyen elevación en líquido cefalorraquídeo de tau total y tau fosforilada (más específica de EA), descenso en la recaptación de fluorodesoxiglucosa en el córtex tédporoparietal en el PET, y atrofia desproporcionada en RM en el lóbulo temporal (medial, basal y lateral) y córtex parietal. En cuanto a la EA posible con evidencia de proceso patofisiológico se reserva para sujetos que cumplen criterios clínicos de demencia no Alzheimer y cuyos biomarcadores evidencian un proceso de EA patofisiológico o cumplen los criterios neuropatológicos de EA. Con respecto a la demencia EA probada patofisiológicamente, se aplica en aquellos casos en que se cumplen criterios clínicos y cognitivos de demencia EA probable, junto a la existencia de patofisiología de EA según los criterios NIA-Reagan del 2007 (ver apartado 2.1.5 del presente capítulo) (McKhan et al., 2011).

Tabla 7. Criterios de demencia EA probable NIA-AA

1. Se diagnostica Demencia EA probable cuando el paciente cumple los criterios de demencia expuestos en la tabla 2 y las características:

- A. Inicio progresivo. Síntomas tienen un inicio gradual a lo largo de meses o años, no súbito de horas o días.
- B. En la historia un punto claro de empeoramiento de la cognición por informe u observación
- C. Déficits cognitivos iniciales y más prominentes se evidencian en la historia y examen en una de las siguientes categorías:
 - Presentación amnésica. Es la presentación del síndrome más común. Incluyen alteración en el aprendizaje y recuerdo de información aprendida recientemente. También hay evidencia de alteración cognitiva en al menos otra función cognitiva.
 - Presentaciones no amnésicas. Puede ser de: presentación de lenguaje (déficit más prominente en búsqueda de palabras), presentación visuoespacial (déficit prominente en cognición espacial, incluyendo agnosia, alteración reconocimiento de caras, simultagnosia y alexia) y disfunción ejecutiva (alteración predominante en razonamiento, juicio y resolución de problemas). En los tres casos están también presentes déficits en otras funciones cognitivas.
- D. No se aplica el diagnóstico de EA probable si hay evidencia de: enfermedad cerebrovascular concomitante caracterizado por un ictus relacionado con el inicio o empeoramiento de la sintomatología, o la presencia de infartos múltiple o severa hiperintensidad en sustancia blanca; características principales más de demencia por cuerpos de Lewy que de demencia; características conductuales destacables de demencia frontotemporal; características relevantes de afasia semántica o de afasia progresiva primaria no fluente o agramática; evidencia de otra enfermedad concurrente neurológica activa, o comorbilidad médica no neurológica, o tratamiento farmacológico que pueda afectar substancialmente a la cognición.

2. Demencia EA Probable con nivel de certeza elevado:

- Demencia EA probable con declinar documentado. Se cumplen los criterios clínicos de demencia EA probable (apartado 1), con evidencia de declinar cognitivo progresivo en sucesivas evaluaciones basadas en la información de informantes y tests cognitivos en el contexto de evaluación neuropsicológica formal o exámenes del estado mental estandarizados.
- Demencia EA probable con portador de mutación genética causante de EA. Se cumplen criterios clínicos de demencia EA probable (apartado 1) con una mutación genética causante de EA, no se incluye el alelo ε4 del gen de la apolipoproteína E al no ser suficientemente específico.

Nota: Adaptado de McKhan et al., 2011

Al igual que en los dos casos anteriores, los recientes criterios del **DSM-V** abarcan tanto la demencia por EA como su fase predemencia con sintomatología, que se denominan respectivamente trastorno neurocognitivo mayor (sería el equivalente a la demencia Alzheimer del DSM-IV-TR con modificaciones) (ver tabla 8) y trastorno neurocognitivo leve (se incluiría en el trastorno cognitivo no especificado del DSM-IV-TR) (ver tabla 14), en ambos casos debido a EA. Además ambos tipos de trastornos neurocognitivos se dividen en posible o probable, según el grado de certeza diagnóstica. Con respecto a las novedades de la presente edición destaca, además de eliminar los subtipos en función de la edad de inicio, la introducción de la exploración neuropsicológica en la evaluación estándar de los trastornos neurocognitivos, especialmente importante en el leve. Dicha valoración debe comparar el rendimiento de los sujetos, en las pruebas aplicadas, con datos normativos adecuados a la edad, escolaridad y cultura del evaluado, considerándose que dos o más desviaciones típicas por debajo de la media es el rendimiento típico de los sujetos con el trastorno neurocognitivo mayor, mientras que entre 1 y 2 desviaciones típicas por debajo de la media es característico de los sujetos con el trastorno neurocognitivo leve. Con todo, debido a la dificultad de disponer o realizar valoraciones en todos los casos, incluyen definiciones de áreas cognitivas, ejemplos de síntomas y alteraciones que se pueden observar en la vida diaria y cómo evaluarlos. A nivel de las actividades de la vida diaria, los sujetos con el trastorno leve pueden realizarlas con independencia, usando estrategias compensatorias con gran esfuerzo o modificaciones, a diferencia de los del trastorno mayor que no pueden realizar dichas tareas con independencia. Por último, en el caso del trastorno neurocognitivo mayor, se especifica con o sin alteración de conducta (APA, 2013).

Tabla 8. Criterios diagnósticos del Trastorno Neurocognitivo Mayor debido a Enfermedad de Alzheimer de la APA

<p>A Se deben de cumplir los criterios para trastorno neurocognitivo mayor</p> <p>B Hay un inicio insidioso y una progresión gradual de alteración en una o más áreas cognitivas (al menos dos deben de estar alteradas)</p> <p>C Se cumplen los criterios siguientes tanto para trastorno Neurocognitivo Mayor debido a EA probable o posible:</p> <p>Se diagnostica EA probable si cualquiera de los dos está presente; si no se debería diagnosticar EA posible</p> <ol style="list-style-type: none">1) Evidencia de mutación genética causante de EA, desde historia familiar a prueba genética2) Los tres siguientes están presentes:<ol style="list-style-type: none">a. Clara evidencia de deterioro en memoria y aprendizaje y al menos en otra área cognitiva (basado en historia detallada o seguimiento mediante pruebas neuropsicológicas)b. Progresión continua, deterioro gradual cognitivo, sin mesetas prolongadasc. Ausencia de evidencia de etiología mixta (ausencia de otra enfermedad neurodegenerativa o cerebrovascular, u otra enfermedad neurológica, mental o sistémica, o condición que contribuya probablemente a deterioro cognitivo) <p>D El trastorno no se explica mejor por enfermedad cerebrovascular, otra enfermedad neurodegenerativa, efectos de sustancias u otros trastornos mentales, neurológicos o sistémicos</p>
<p>Se codifica la presencia o no de alteraciones conductuales sólo en la EA probable</p>

Nota: Adaptado de APA, 2013

2.1.4 Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la EA se realiza con otras patologías que implican pérdida de memoria, entre las cuales destacan otras demencias y enfermedades que simulan una demencia como depresión, delirium, deterioro cognitivo leve y enfermedades psiquiátricas, además de otras patologías como el síndrome de Wernicke-Korsakoff, infarto talámico, secuelas de la encefalitis herpética, lesiones vasculares focales mesolímbicas, demencias paraneoplásicas o autoinmunitarias y la esclerosis del hipocampo entre otras.

Aspectos como los síntomas cognitivos, alteraciones motoras, tiempo de evolución, forma de inicio de la enfermedad y cambios de personalidad, humor y/o conducta, contribuyen al diagnóstico diferencial. Un inicio súbito, una rápida evolución, alteración cognitiva predominantemente no mnésica, alteraciones graves de conducta en fases iniciales, síntomas de alteración de la marcha y de control de los esfínteres, signos parkinsonianos, alteración supranuclear de la mirada, alucinaciones, confusión mental, mioclonias y crisis epilépticas, hacen dudar del diagnóstico de EA y sugieren otras patologías (ver tabla 9 y tabla 10 para principales diagnósticos diferenciales de EA). La aparición inicial de apraxia melocinética o ideomotora implica descartar degeneración corticobasal, enfermedad de pick parietal y cuadros parietales sintomáticos principalmente, mientras que una afasia temprana (caracterizada por anomia, agramatismos, parafasias fonéticas, alexia, agrafia, etc.) puede ser causada por demencia semántica, afasia progresiva primaria, cuadros vasculares, tumores silvianos y enfermedad de Creutzfeld-Jakob esencialmente. Síntomas iniciales de agnosia visual y alteración visuoespacial conllevan descartar enfermedad por cuerpos de Lewy,

degeneración corticobasal, gliosis subcortical de Neumann y enfermedad de Creutzfeld-Jakob entre otros. Igualmente, la presencia temprana de alteraciones del comportamiento, apatía y bajo rendimiento en tests de funciones ejecutivas comportan la posibilidad de demencia frontal, lesiones talámicas, demencia vascular subcortical, depresión, lúes y parálisis supranuclear progresiva principalmente (Alberca, 2011a; Camicioli, 2008; Gil, 2011).

Tabla 9. Diagnósticos más probables asociados a sintomatología neurológica precoz o intensa

Síntoma neurológico	Diagnósticos posibles
Alteración de la marcha	Hidrocefalia normotensiva, hematoma subdural crónico, parálisis supranuclear progresiva (PSP) y procesos vasculares de pequeño vaso
Alteración de la mirada conjugada	PSP, degeneración corticobasal, hidrocefalias
Signos parkinsonianos	Demencia por cuerpos de Lewy, enfermedad de parkinson con demencia, PSP, degeneración corticobasal, demencia vascular, efectos adversos medicaciones
Crisis epilépticas	Enfermedades paraneoplásicas, encefalitis autoinmunitarias, encefalopatía de Hashimoto, demencias por priones, tumores, vasculares, metabólicas
Mioclonías	Encefalitis paraneoplásicas, demencias por priones
Fluctuaciones	Demencia por cuerpos de Lewy
Signos neocorticales precoces o intensos	Demencias de origen focal neocortical, tumores, procesos vasculares
Signos centrales motores o sensitivos precoces	Demencias vasculares, demencias subcorticales, hidrocefalias, enfermedad de sustancia blanca
Signos periféricos motores o sensitivos precoces	Demencia con cuerpos poliglicosan

Nota: Adaptado de Alberca, 2011a; Camicioli, 2008

Tabla 10. Características atípicas en la EA inicial y posibles diagnósticos diferenciales

Características atípicas en la EA inicial	Algunos diagnósticos posibles
Inicio precoz antes de los 60 años	Demencia frontotemporal Patología vascular EA precoz
Inicio agudo, fluctuaciones cognitivas, déficit atención, alteraciones visuoespaciales, déficit juicio y solución de problemas	Patología vascular
Inicio agudo, curso fluctuante, alteración del nivel conciencia, inatención, alucinaciones, pensamiento desorganizado, cambios psicomotores importantes (hiper/hipo actividad), alteraciones fisiológicas (temblor, bradicardia,...).	Delirium
Signos parkinsonianos precoces e intensos	Enfermedad de Parkinson, demencia por cuerpos de Lewy, degeneración corticobasal, PSP, demencia vascular
Conducta desinhibida, apatía, alteraciones de la personalidad, alucinaciones visuales	Pacientes psiquiátricos, demencia frontotemporal, demencia por cuerpos de Lewy
Un perfil neuropsicológico caracterizado por prominentes o tempranas dificultades cognitivas concretas	Degeneraciones cerebrales focales como la demencia semántica, la afasia progresiva primaria,...
Inicio agudo y un curso rápido del deterioro cognitivo	Enfermedades por priones, infecciones SNC, demencias sintomáticas (autoinmunitarias)
Alteración de la marcha, incontinencia urinaria, deterioro cognitivo	Hidrocefalia normotensiva
Deterioro cognitivo	Déficit de ácido fólico, déficit de B ₁₂ , hipertiroidismo, hipotiroidismo y sífilis
Deterioro cognitivo que se inicia junto a sintomatología depresiva, inicio rápido con cambios en la conducta, múltiples quejas detalladas de las alteraciones cognitivas que no se corresponden con el rendimiento en los tests, baja motivación en su realización, fluctuaciones y resultados contradictorios entre pruebas neuropsicológicas que implican las mismas funciones cognitivas. El motivo de consulta es el miedo a sufrir la EA, pobre autoestima, antecedentes personales y/o familiares de depresión y/o problemas personales.	Depresión

Nota: Adaptado de Alberca, 2011a; Camicioli, 2008; Olazarán, Viñuela, y Rovira, 2009

2.1.5 Diagnóstico histopatológico

Tal y como se ha referido, el diagnóstico definitivo de EA (demencia por EA probada patofisiológicamente, en los criterios NIA-AA) se realiza post mórtem, requiere un estudio neuropatológico que corrobore la existencia de patología de EA, además de cumplir los criterios clínicos y cognitivos de demencia por EA; los biomarcadores aunque complementan y aumentan el grado de certeza diagnóstica de la EA (tanto posible como probable) no permiten, al igual que el riesgo genético, un diagnóstico definitivo (Hyman et al., 2012; McKhan et al., 2011). Los principales criterios neuropatológicos de EA son: los del Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) (Mirra et al., 1991), el modelo de estadios de Braak y Braak (Braak y Braak, 1991), las recomendaciones del NIA-Reagan Institute (Ball et al, 1997) y su reciente revisión por NIA-AA (Hyman et al., 2012).

Los criterios **CERAD** se basan en una evaluación semicuantitativa de placas seniles en tres regiones determinadas (corteza frontal medial, parietal inferior y circunvoluciones temporal superior y medial), tienen en consideración tanto aspectos morfológicos (densidad de placas) como el diagnóstico clínico (presencia o no de demencia), y establecen cuatro grados de certeza del diagnóstico (firme, probable, posible o de exclusión). Por su parte el modelo descriptivo de 6 estadios de **Braak y Braak** recurre a la valoración de los ovillos neurofibrilares y muestra la progresión de la EA en función de la extensión de la lesión cerebral, definiendo así los siguientes estadios: (1 y 2) afectación transentorrinal, (3 y 4) afectación del hipocampo y otras regiones límbicas, y (5 y 6) afectación neocortical. En cuanto a las recomendaciones del **NIA-Reagan**, defienden la necesidad de aplicar conjuntamente el modelo de Braak y

Braak y los criterios CERAD para efectuar el diagnóstico, y evalúan tanto placas seniles como ovillos neurofibrilares (Ferrer, 2011; Martínez y Robles, 2001).

Con respecto a la revisión de los criterios NIA-Reagan, las recomendaciones de la **NIA-AA** (Hyman et al., 2012) incorporan el modelo de tres estadios continuos en la EA (fase preclínica, DCL y demencia), incluyen a los sujetos sin demencia y sustituyen el término clinicopatológico de “EA” por el de “cambios neuropatológicos de EA”, ya que no siempre dichos cambios se acompañan de cambios clínicos. Además basan los cambios neuropatológicos de EA en tres características morfológicas de la enfermedad: placas de β amiloide (modificado de Thal, Rub, Orantes, y Braak, 2002), ovillos neurofibrilares según el modelo de estadios de Braak y Braak modificado, y placas neuríticas de los criterios CERAD modificados. Las puntuaciones de dichas características permiten obtener el nivel de cambio neuropatológico (sin cambio, bajo, intermedio o alto). Igualmente, especifican las regiones cerebrales a evaluar, técnicas de laboratorio a utilizar y protocolos para la evaluación neuropatológica de otras enfermedades que pueden coexistir con la EA (demencia por cuerpos de Lewy, enfermedad cerebrovascular, etc.) (Hyman et al., 2012).

2.2 Síntomas clínicos en la demencia por Enfermedad de Alzheimer

En los últimos años, tal y como se refleja en la reciente revisión de criterios del “National Institute on Aging and the Alzheimer’s Association workgroup” del 2011, se han introducido términos como EA preclínica, EA prodrómica o predemencia y deterioro cognitivo leve debido a EA. Dichos términos reflejan la idea de que la EA empieza varios años antes de su manifestación clínica (emocional y/o cognitiva) y que

puede ser detectada tempranamente mediante biomarcadores (EA asintomática) o pruebas genéticas en el caso de las formas hereditarias familiares (EA presintomática), así como la existencia de una fase prodrómica anterior a la demencia, en la cual el sujeto presenta síntomas de EA, como la alteración de memoria episódica, que no interfieren en las actividades de la vida diaria (Albert et al., 2011; Dubois et al., 2010; McKhann et al., 2011). Dicha fase, aunque también se consideraría propia de la EA, muestra síntomas diferentes de la etapa de demencia, motivo por el cual se describe en el capítulo del Deterioro cognitivo leve (ver apartado 3.2 del capítulo 3).

Tal y como se ha explicado anteriormente (ver apartado 2.1.4 del presente capítulo), en la EA inicial no se presentan habitualmente síntomas o signos neurológicos, sino que surgen a medida que avanza la enfermedad; caracterizándose la etapa inicial, principalmente, por síntomas cognitivos. La evaluación amplia y formal de funciones cognitivas, aspectos funcionales y síntomas psicológicos y conductuales (exploración neuropsicológica), es imprescindible para un correcto diagnóstico, además de la exploración médica y neurológica, y de la realización de pruebas complementarias (analítica, biomarcadores, pruebas de neuroimagen, etc.) (Alberca y López-Pousa, 2011; Olazarán et al; 2009). A continuación se exponen brevemente los principales síntomas presentes en la demencia por EA, junto a otros aspectos relacionados con su diagnóstico (pruebas complementarias).

2.2.1 Síntomas cognitivos en la EA

Los síntomas cognitivos de la EA son heterogéneos, ya que además de la presentación mnésica típica, la EA puede iniciarse por alteraciones de otras funciones como son el lenguaje, las funciones visuoespaciales o las funciones ejecutivas (Jack et al., 2011). Seguidamente describiremos brevemente las principales funciones cognitivas alteradas, incluidas las que evalúa el *Test conductual de memoria Rivermead* (memoria episódica y prospectiva, y orientación) y la *Evaluación conductual del síndrome disejecutivo* (funciones ejecutivas), por ser objeto de nuestro estudio.

La clínica cognitiva típica de la EA se inicia con una dificultad progresiva en la **memoria episódica** para aprender y retener nueva información, cuando hay intención de aprender, que repercute en la vida cotidiana en tareas que implican un intervalo de tiempo entre el aprendizaje y el recuerdo, como son el recuerdo de citas y conversaciones (Knopman y Selnes, 2012). La memoria episódica, definida por Tulving (1972), es el sistema que permite adquirir y recordar experiencias personales específicas, en su contexto de codificación espaciotemporal y fenomenológico (Tulving, 2002). En la exploración formal de dicha memoria en la EA, se utilizan pruebas que requieren el aprendizaje y posterior recuerdo de listas de palabras o historias, o la copia y recuerdo de una figura (Albert, 2008), así como pruebas con codificación dirigida que proporcionan pistas semánticas para controlar la codificación efectiva y maximizar el recuerdo (Dubois et al., 2007). En la EA tanto las pruebas neuropsicológicas verbales como no verbales de memoria episódica están alteradas. En las tareas de listas de palabras los sujetos con EA muestran un aprendizaje limitado, con una curva plana, caracterizado por una alteración del efecto primacia (recuerdo de los elementos

presentados al principio de la lista) y preservación del de recencia (recuerdo de los últimos elementos presentados) que se altera a medida que progresa la enfermedad, presencia de errores de intrusión tanto en el aprendizaje como el recuerdo de palabras (evocan palabras no pertenecientes a la lista de palabras pero relacionadas semánticamente con las palabras de dicha lista), y alteración del recuerdo diferido y del reconocimiento diferido con gran cantidad de falsos reconocimientos (reconocen palabras no pertenecientes a la lista como presentadas anteriormente), que reflejan tanto un déficit de codificación como de recuperación. La alteración en el aprendizaje y recuerdo libre son los indicadores cognitivos más utilizados para el diagnóstico de EA leve, aunque no muestran la progresión del deterioro mnésico al avanzar la enfermedad, al ser sus resultados bastante pobres ya en fases iniciales, mientras que el reconocimiento muestra un deterioro más lento al estar más preservado en la EA leve (Albert, 2008; Cullum y Lacritz, 2010; Joubert, Joncas, Barbeau, Joanne, y Ska, 2008; Knopman y Selnes, 2012).

Existen diversas teorías explicativas sobre los procesos de memoria alterados en la EA, que no expondremos al no ser objeto de nuestro estudio; únicamente destacar que en la EA se observa afectación de procesos de memoria usualmente alterados en individuos con afectación temporal medial (zona anatómica alterada inicialmente en la EA) que presentan un síndrome amnésico clásico (ver apartado 2.1.5 del presente capítulo). Dicha alteración comprende los procesos de codificación, almacenamiento y recuperación (los tres estadios del proceso de memorización); la codificación es el registro de la información o entrada de la información en la memoria, el almacenamiento se refiere a retener la información en la memoria, y la recuperación (evocación) a acceder o recuperar la información de la memoria cuando se necesita. El

recuerdo y el reconocimiento son las dos formas principales de recuperar la información. El recuerdo implica buscar activamente la información a recordar, mientras que el reconocimiento de la información previamente presentada conlleva una recuperación estratégica mediante un proceso de verificación, relacionado con las funciones frontales (Baddeley, Eysenck, y Anderson, 2010; Wilson, 2009).

La **memoria semántica** descrita por Tulving (1972) es el sistema que procesa, almacena y recupera información sobre el significado de palabras, conceptos y hechos; designa el conocimiento sobre el mundo y junto a la memoria episódica forma la memoria declarativa o explícita, incluida en la memoria a largo plazo según la clasificación de Squire (1992) (Baddeley et al., 2010). En fases iniciales de la EA se observan déficits en tareas como la denominación por confrontación visual (no se benefician de las claves semánticas, pero sí de las fonéticas), fluencia categorial (más deficitaria que la léxica) y test de denominación de caras famosas. Asimismo los estudios muestran disociaciones como una mayor afectación de la categoría conceptual de “cosas vivientes” respecto a la de “objetos inanimados”, mejor preservación del conocimiento general superior que del subordinado, mayor uso de conceptos concretos que abstractos, etc. A medida que avanza la enfermedad progresa el deterioro de memoria semántica (Albert, 2008; Garrard, Patterson, y Hodges, 2004; Joubert et al 2008; Peraita, Díaz y Anllo-Vento, 2008; Peraita, Galeote y González, 1999; Peraita, González, Sánchez y Galeote, 2000; Peraita y Sánchez, 1998; Weintraub, Wicklund, y Salmon, 2012).

La **memoria autobiográfica** es la memoria a lo largo del ciclo vital, tanto de eventos específicos como de información relacionada con el yo. Dicha memoria refleja

el gradiente temporal del deterioro mnésico en la EA, ya que los sucesos distantes, por ejemplo de la infancia, están generalmente mejor preservados en las fases iniciales de EA, afectándose sólo en los estadios avanzados (Baddeley et al., 2010; Joubert et al 2008; Knopman y Selnes, 2012).

La **memoria prospectiva** es la capacidad cognitiva para recordar efectuar acciones previamente planeadas en el futuro, que no pueden ser realizadas inmediatamente sino que se efectuarán tras un retraso (intenciones demoradas) (Costa et al., 2011a) (ver apartado 3.2.1.5 del capítulo 3) y suele estar alterada ya en las fases iniciales de la EA (Martins y Damasceno, 2008, 2012).

La **memoria de trabajo** se refiere al almacén de información temporal que contiene la información que necesitamos y manipulamos mientras realizamos una tarea; dicho almacén está estrechamente relacionado con las funciones ejecutivas (ver apartado 4.4.2 del capítulo 4). Se altera tempranamente en la EA como muestra, por ejemplo, la dificultad en recordar números de teléfono (Joubert et al., 2008; Knopman y Selnes, 2012).

La **atención** también está alterada ya en fases tempranas de la enfermedad, especialmente la atención selectiva (habilidad para centrar la atención en un estímulo concreto relevante e ignorar el resto), la atención dividida (capacidad para responder simultáneamente a varios estímulos y tareas, o diferentes demandas en una misma tarea) y la atención alternante (permite cambiar el foco de atención entre tareas con diferente exigencia cognitiva, e implica un control para atender selectivamente a la información), que frecuentemente se incluyen dentro de las funciones ejecutivas (ver apartado 4.4.2

del capítulo 4) (Albert, 2008; Parasuraman, 2004; Perry y Hodges 1999). A diferencia de lo que sucede en la atención sostenida (asegura el mantenimiento de la atención hasta que el objetivo se consigue durante largos periodos de tiempo), que parece estar preservada al inicio de la enfermedad (Albert, 2008), la atención dividida, al igual que la memoria de trabajo, está alterada en fases iniciales de la EA. Tanto la atención dividida como la memoria de trabajo están implicadas en numerosas pruebas neuropsicológicas, por lo que su alteración repercute en el bajo rendimiento de dichas pruebas (Knopman y Selnes, 2012).

En cuanto a las **funciones ejecutivas**, al inicio de la EA se observa alteración en: tareas que implican inhibir una respuesta automática y emitir en su lugar otra respuesta preestablecida, actualización de criterios cognitivos para adaptarse a los cambios (flexibilidad), tareas secuenciales o de resolución de problemas (exigen planificación, ejecución y monitorización con autocorrección), aquellas que implican coordinar la realización de dos tareas a la vez (requieren atención dividida), y las que evalúan la velocidad de procesamiento, todas ellas habituales en la vida diaria. La capacidad de abstracción y formación de conceptos se conservan hasta fases posteriores de la enfermedad (Albert, 2008; Knopman y Selnes, 2012; Perry y Hodges, 1999). Es importante destacar que las funciones ejecutivas están implicadas en numerosas pruebas cognitivas, como solucionar problemas aritméticos, tests visuoconstructivos, etc., por lo que el deterioro en funciones ejecutivas influenciará al rendimiento en dichas tareas (Knopman y Selnes, 2012).

La **orientación** en tiempo también suele estar alterada en las fases iniciales de la EA, añadiéndose la desorientación espacial y en persona a medida que avanza la

enfermedad (Geldmacher, 2010); no olvidemos que en la orientación espacio-temporal están implicadas la memoria, atención, lenguaje, funciones visuoespaciales y ejecutivas (Knopman y Selnes, 2012).

En cuanto al **lenguaje**, en las fases iniciales se observa un lenguaje espontáneo fluido, con dificultades para encontrar las palabras correctas (anomia), pobreza de contenido, sin alteración sintáctica, gramatical o de la articulación, así como alteración en las tareas de fluencia verbal (especialmente la semántica o categorial) y en la comprensión de ideas o frases complejas (especialmente si contienen inferencias, relaciones causales o comparativas), mientras que la repetición y lectura están preservadas, aunque pueden aparecer sutiles déficits en la comprensión lectora (Albert, 2008). La escritura espontánea en fases iniciales se caracteriza por textos breves y de menor contenido informativo, que los producidos por sujetos sin deterioro cognitivo, y que además suelen presentar omisiones, intrusiones, sustituciones semánticas y dificultades sintácticas más que gramaticales. En la fase moderada, el lenguaje se caracteriza por un aumento de la anomia, surgiendo circunloquios, palabras ómnibus y parafasias (especialmente las semánticas) y un lenguaje vacío de contenido (no informativo), con interrupción del flujo del discurso, así como un empobrecimiento de la capacidad comunicativa y de comprensión de frases o ideas, y alteraciones sintácticas, gramaticales, de la articulación y de la prosodia (ritmo, melodía e información emocional del discurso). En la escritura se observan alteraciones en la organización espacial, errores lingüísticos y de grafismos (omisiones y sustituciones). En la fase de demencia grave, la comunicación está grave y globalmente alterada con un lenguaje reducido, no informativo, con grave alteración de la comprensión, con palabras

estereotipadas o sonidos aislados, perseveraciones, ecolalia, palilalia y finalmente mutismo (Geldmacher, 2010; Kertesz, 2004).

La **agnosia visual** o incapacidad para reconocer estímulos visuales conocidos presentes en el ambiente (con integridad de la función sensorial) es un síntoma común en la fase moderada de la EA e infrecuente en las fases iniciales, al igual que las alteraciones de las **funciones visuoespaciales** (procesamiento de la orientación visual o localización en el espacio) (Knopman y Selnes, 2012).

La **apraxia constructiva** se observa sutilmente en las fases iniciales en tests que implican copiar figuras de dos o tres dimensiones, observándose una distribución inadecuada del espacio en la hoja, un dibujo sin centrar y de menor tamaño. A medida que la enfermedad progresa aparecen otros errores como omisiones, perseveraciones, simplificaciones, alteración de la perspectiva y de relaciones espaciales, sobreposición o realizar la copia pegada al modelo (fenómeno closing-in) (Joubert et al., 2008).

La apraxia es un desorden cognitivo motor que consiste en la pérdida de la habilidad para programar sistemas motores, para realizar movimientos habilidosos con finalidad y conocidos, en ausencia de trastornos motores de base y de comprensión (Heilman y Valenstein, 2012). En la EA inicial se suele observar **apraxia ideomotora** (alteración en la selección de movimientos que componen una acción) en las pruebas que requieren imitar gestos sin significado, mientras que la mímica del uso de objetos a la orden, suele estar preservada hasta fases moderadas de la enfermedad, al igual que la **apraxia ideacional** (incapacidad para realizar una secuencia correcta de actos dirigidos a

una finalidad) (Knopman y Selnes, 2012) y la apraxia **del vestir** (Weiner y Lipton, 2010).

Otras alteraciones menos estudiadas, que aparecen en la EA inicial son: **procesamiento numérico** y **habilidades de cálculo** (discalculia) (McNeil, 2004), y la de **memoria implícita**. La memoria implícita (recuerdo no consciente de un aprendizaje realizado) incluye tanto aprendizaje de habilidades motoras (memoria procedimental) como el proceso por el cual el aprendizaje aumenta por la preexposición al estímulo (priming) (Wilson, 2009), y a pesar de que tradicionalmente se consideraba preservada hasta fases avanzadas, estudios recientes muestran su alteración dependiendo del tipo de tarea utilizada (Baddeley et al., 2010).

2.2.2 Síntomas funcionales en la EA

La pérdida de la autonomía funcional en las actividades de la vida diaria es uno de los síntomas que más afecta a la calidad de vida y con mayor repercusión emocional en los pacientes y sus familias; no se debe de olvidar que las alteraciones funcionales guardan relación con la afectación neurológica, el deterioro cognitivo y las alteraciones psicoconductuales. En la EA inicial se alteran las actividades de la vida diaria avanzadas, tanto las relacionadas con el control del medio social y calidad de vida (las más complejas) como las actividades sociales, laborales y las aficiones, apareciendo en el paciente frecuentemente sentimientos de inutilidad, incompetencia y pérdida de control (a no ser que el paciente sea anosognósico del déficit). Posteriormente, en la EA moderada se afectan las actividades necesarias para adaptarse al medio y mantener su independencia en la comunidad (actividades instrumentales de la vida diaria) como

comprar, preparar la comida, utilizar el teléfono, usar medios de transporte, manejo responsable de la medicación, administrar el dinero, etc. Por último, en la fase moderada-avanzada la alteración de las actividades básicas de la vida diaria son las que impiden el cuidado de uno mismo y/o movilidad, como vestirse, comer y realizar la propia higiene (Alberca y López Pousa, 2011).

El curso típico de la afectación funcional en la EA está claramente descrito en la escala FAST. Dicha escala consta de 7 estadios que van desde la normalidad (estadios 1 y 2) hasta el deterioro global (estadio 7); los déficits se inician subjetivamente en el sujeto de edad en el estadio 2. En el estadio 3 las alteraciones son obvias en la capacidad organizativa, en las aficiones, en el trabajo y en las actividades sociales (actividades avanzadas), y se asocia a leve deterioro cognitivo compatible con EA incipiente. En el estadio 4 (EA leve) el deterioro cognitivo es moderado, apareciendo dificultades en mantener las actividades instrumentales de la vida diaria. En el estadio 5 el deterioro cognitivo es moderado-severo, compatible con EA moderada, surgen problemas para elegir la ropa adecuada y los pacientes ya no son capaces de vivir solos. En el estadio 6 el deterioro cognitivo es severo, con alteración de las actividades básicas, y se subdivide en 5 niveles (de mayor a menor gravedad) según el paciente requiera indicaciones o ayuda para vestirse (grado 6a), para bañarse adecuadamente (grado 6b) y para manejar el WC (grado 6c), si presenta incontinencia urinaria de vez en cuando (grado 6d) y si aparece la incontinencia fecal ocasional (grado 6e). Por último en el estadio 7, la fase de EA grave-severa, el deterioro cognitivo es muy severo e incluye 6 subestadios de gravedad creciente, en los cuales el paciente inicialmente presenta un habla limitada alrededor de 12 palabras (grado 7a) que posteriormente se reduce a una sola palabra inteligible (grado 7b), pierde la capacidad para andar sin ayuda (grado 7c), no puede

estar sentado sin ayuda (grado 7d), pierde la capacidad para sonreír (grado 7e) y finalmente no puede mantener la cabeza erecta (grado 7f) (Reisberg, 1986).

2.2.3 Síntomas conductuales, psicológicos y emocionales en la EA

Aunque los **síntomas psicológicos y conductuales** no forman parte de los criterios necesarios para el diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer, son comunes e interfieren notablemente en la calidad de vida del paciente y del cuidador. Dichos síntomas pueden aparecer precozmente y aunque su curso suele ser episódico o fluctuante, aumentan en frecuencia e intensidad con la progresión de la enfermedad, aunque no correlacionan con los síntomas cognitivos. Aspectos como la personalidad previa, enfermedades o problemas médicos, tratamientos farmacológicos, cambios en el ambiente, hábitos o estilos de vida, entre otros, influyen en su aparición o agravamiento; si bien los principales determinantes de dichos síntomas son las alteraciones biológicas propias de la EA (lesiones cerebrales de las áreas implicadas en las emociones y conducta, alteración de circuitos cerebrales principalmente los frontosubcorticales y la alteración de sistemas de neurotransmisión).

Las principales alteraciones psicoconductuales presentes en la EA incluyen: trastornos del estado de ánimo (depresión), manifestaciones psicóticas (delirios de robo, ruina, celos..., alucinaciones, falsas identificaciones e interpretaciones delirantes), ansiedad, apatía (pérdida de la iniciativa e interés por las actividades habituales, aficiones, actividades sociales e interpersonales, junto a embotamiento emocional), irritabilidad, agitación (estado de inquietud y actividad excesiva sin un objetivo concreto, que puede estar acompañada de irritabilidad, rabia, hostilidad, resistencia u

oposición), comportamiento motor anormal (actividad anormal apetitiva e incesante, incluye el vagabundeo), desinhibición, trastornos del apetito y trastornos del sueño. Además de comportamiento infantil, moria o comportamiento frívolo, cambios de personalidad (desinhibición, egoísmo, etc.), trastornos sexuales y trastornos somatomorfos (mareos, cefaleas, dolores, etc.), entre otros (Alberca, 2011b).

Para la detección y cuantificación de la mayoría de dichos síntomas se suele recurrir, tanto en la práctica clínica como en los estudios, al Inventario Neuropsiquiátrico de Cummings o INP (Cummings et al., 1994). Dicho inventario cuenta con varias versiones y en todas ellas un informador evalúa la presencia de diversos síntomas en función de la gravedad, frecuencia de aparición y repercusión en el cuidador. En la versión de 12 ítems se evalúan la presencia en el último mes de las ideas delirantes, alucinaciones, disforia (trastorno del estado de ánimo, sentimiento de desagrado o incomodidad que aparece en la depresión y ansiedad), apatía, ansiedad, irritabilidad, euforia, agitación, desinhibición, conducta motora anómala, trastornos del sueño y trastornos del apetito. De los síntomas anteriores, los más frecuentes en la EA son la apatía, disforia, ansiedad, irritabilidad y agitación, mientras que las ideas delirantes presentan una frecuencia intermedia, y la desinhibición, alucinaciones y conducta motora anómala suelen ser menos frecuentes e intensas, aumentando la frecuencia de la conducta motora anómala en la fase avanzada (Alberca, 2011b).

Es importante incidir en la ausencia de conciencia de enfermedad y pérdida de la capacidad de introspección del paciente con EA, lo cual dificulta tanto el cuidado como el tratamiento de las alteraciones psicoconductuales en dichos pacientes. El tratamiento farmacológico inicialmente prescrito es el propio de la demencia Alzheimer (fármacos

anticolinesterásicos y/o memantina) y en caso de persistir los síntomas se introduciría medicación psicótropa (antidepresivos, ansiolíticos, antipsicóticos, etc.) (Alberca, 2011b, 2011c). Por su parte las terapias no farmacológicas en pacientes con EA incluyen intervenciones conductuales, cognitivas y/o con el cuidador que han demostrado disminuir síntomas como agitación, agresión, depresión, etc. (Olazarán et al., 2010).

Por último destacar el papel de la **cognición social** en el diagnóstico de la EA, ya que forma parte de los criterios diagnósticos de EA del DSM-V. La cognición social es la habilidad para interpretar y predecir la conducta de los demás, basada en sus propias creencias e intenciones, e interactuar en ambientes sociales complejos y relacionarse; consta de tres componentes: la teoría de la mente, empatía y reconocimiento de emociones faciales. La teoría de la mente es la capacidad para atribuir estados mentales a nosotros mismos y a los otros, y usar dichas atribuciones para comprender y predecir la conducta (Kemp, Després, Sellal, y Dufour, 2012); incluye tanto la capacidad para inferir estados cognitivos, creencias, pensamientos, intenciones y motivaciones de otros (proceso cognitivo), como la capacidad para inferir sentimientos, estados afectivos y emociones de otros (proceso afectivo) (según el modelo de Shamay-Tsoory y cols., 2010). Por su parte, la empatía está implicada en conducta prosocial, moralidad y regulación de la agresividad (Kemp et al., 2012). Existen pocos estudios sobre la cognición social en sujetos con EA, de los cuales los realizados mediante pruebas de reconocimiento de emociones faciales (se presentan fotografías o videos de caras y se pide al sujeto que seleccione entre diversos adjetivos que describen emociones, el que mejor describa la emoción de la cara presentada) muestran resultados heterogéneos, mientras que unos defienden su preservación, en

otros aparece afectación con un perfil de deterioro no lineal ni igual para todas las emociones básicas (alegría, ira, asco, miedo, sorpresa y tristeza). Dicha variabilidad de resultados se puede explicar por los diferentes tipos de pruebas utilizadas, diferentes grado de alteración cognitiva de los sujetos y otros aspectos metodológicos (Freedman, Binns, Black, Murphy, y Stuss, 2013; Hargrave, Maddoch, y Stone, 2002; Henry et al., 2008; McCade, Savage, y Naismith, 2011; Ostos, Schenk, y Baenziger, 2011; Phillips, Scott, Henry, Mowat, y Bell, 2010; Spoletini et al., 2008). En cuanto a los estudios realizados en la EA sobre la teoría de la mente y la empatía, se observa preservación en tareas simples, como la de falsas creencias de primer orden (muestra la capacidad del sujeto para inferir que alguien debe de tener una creencia errónea que es diferente de la que el propio sujeto considera como verdadera), y como a medida que aumenta la complejidad de las pruebas utilizadas aparece alteración en fases leves de EA, observándose en tareas de falsas creencias de segundo orden (evalúa la capacidad para comprender lo que una persona piensa sobre lo que otra persona hace), historias extrañas (evalúa la atribución de intenciones a los demás con historias que incluyen ironía, mentira y mentira piadosa) y test de “la lectura de la mente en los ojos” de Baron-Cohen, Wheelwright, Hill, Raste, y Plumb, de 2001 (valora la capacidad de determinar el estado mental de otra persona mirando una fotografía en la que únicamente se observan los ojos del otro). Sin embargo ya que a medida que aumenta la dificultad de las tareas, aumentan los recursos cognitivos exigidos para realizarlas, el rendimiento alterado en dichas tareas podría ser secundario al deterioro cognitivo, especialmente al de memoria y funciones ejecutivas (Castelli et al., 2011; Kemp et al., 2012).

2.2.4 Pruebas complementarias

En la evaluación habitual de sujetos con sospecha de demencia, además de los síntomas cognitivos, funcionales, conductuales y psicoemocionales, se incluyen la realización de: pruebas sanguíneas para descartar otras enfermedades que cursan con demencia (déficit de vitamina B12, sífilis, tóxicos, etc.), pruebas de neuroimagen como TAC o RM, y/o pruebas genéticas cuando existe historia familiar de transmisión dominante autosómica. Por el contrario, no se recomienda de forma habitual el examen del líquido cefalorraquídeo (LCR), electroencefalograma (EEG) y genotipo de ApoE, y se desaconseja la realización de una biopsia cerebral (Alberca y López-Pousa, 2011; Knopman et al., 2001; McKhan et al., 2011).

Las investigaciones realizadas sobre posibles **biomarcadores de la EA** en LCR no han encontrado sustancias aisladas que se puedan considerar biomarcadores ideales¹ de dicha enfermedad; según estudios recientes la falta del cumplimiento de los criterios de sensibilidad y/o especificidad de los candidatos a biomarcadores más relevantes, como la proteína βA_{42} (su reducción no es específica de la demencia Alzheimer), proteína tau total (su aumento no es específica de la demencia Alzheimer) y proteína P-tau (su aumento sí permite diferenciar a la EA de otras demencias como la frontotemporal) (Bürger y Hampel, 2010, Dubois et al., 2007; Matthews, 2010), se podría solucionar con su uso combinado. Algunas de las combinaciones más prometedoras en LCR son la reducción de la βA_{42} con la elevación de la proteína tau (Matthews, 2010), la combinación de las dos anteriores con la elevación de la proteína

¹ Un biomarcador ideal permite detectar una característica fundamental de la patología de la EA y posteriormente validarla mediante confirmación histopatológica, además de contar con una sensibilidad y especificidad elevadas que permiten, respectivamente, detectar inicialmente la enfermedad, así como realizar el diagnóstico diferencial con otras causas de demencia, a más de ser una medida de laboratorio no invasiva, fiable, fácil de obtener y barata (Bürger y Hampel, 2010).

p-tau (Dubois et al., 2007), así como el descenso de la relación entre βA_{42} y βA_{40} (Matthews, 2010). Igualmente, están en proceso de investigación sustancias relacionadas con el estrés oxidativo como isoprostanos y 3-nitrotirosina, procesos inflamatorios como la $\alpha 1$ -antiquimiotripsina e interleucina, metabolismo de los lípidos como los oxisteroles, proteína C reactiva, homocisteína, y la enzima BACE-1 (β -secretasa), entre otros (Bürger y Hampel, 2010). En resumen, según las recomendaciones para el diagnóstico de EA de McKhann et al., (2011), los principales biomarcadores propuestos en LCR son un bajo nivel de βA_{42} y un aumento de tau total y p-tau (p-tau es más específica para la EA) (Jack et al., 2011); consensuándose recientemente, aspectos de estandarización de las pruebas en LCR que permitirán entre otros aspectos, una mejor comparación entre estudios (Vanderstichele et al., 2012).

En lo relativo a las **técnicas de neuroimagen**, las técnicas estructurales como la tomografía axial computerizada (TAC) y la resonancia magnética (RM), permiten evaluar la atrofia cerebral y descartar causas secundarias de demencias como tumores cerebrales, hidrocefalia, hematomas, infartos cerebrales, etc. La RM es preferible al TAC ya que permite identificar con mayor exactitud estructuras y lesiones cerebrales (Olabarrieta y López, 2011). En investigaciones realizadas en sujetos con EA, la RM muestra un patrón de atrofia de inicio en el lóbulo temporal medial, con atrofia en la corteza entorrinal y en el cíngulo posterior, seguida tempranamente por atrofia en el hipocampo, amígdala y parahipocampo, y zonas del lóbulo parietal y frontal, además de observarse atrofia en otras zonas como el caudado. La progresión de la atrofia no es uniforme, varía con el estadio de la enfermedad. En zonas temporales medias se observa una progresión lineal desde el estadio DCL a EA, mientras que en zonas del córtex parietal, frontal y occipital se observa una rápida progresión en fases posteriores. En

cuanto a los biomarcadores estructurales de EA, el volumen del hipocampo y el espesor de la corteza entorrinal son los más utilizados para el diagnóstico de EA, mientras que para la progresión del deterioro cognitivo de DCL a EA el volumen del hipocampo y de la amígdala, junto al espesor de la corteza entorrinal, lóbulo temporal y circunvolución hipocampal, son los mejores predictores. El volumen de los ventrículos y del caudado también se han relacionado con declinar cognitivo en la EA (Johnson, Fox, Sperling, y Klunk, 2012; Weiner et al., 2012).

En cuanto a la conectividad estructural entre áreas cerebrales en la EA, la RM por tensor de difusión (DTI, tractografía) muestra alteraciones en la difusión en regiones de sustancia blanca que engloban el lóbulo temporal, parietal y en menor grado frontal, incluyendo al esplenio del cuerpo caloso, cíngulo posterior y fascículo uncinado. Un estudio reciente realizado con sujetos diagnosticados de DCL amnésico o EA muestra alteración en ambos grupos en sustancia blanca en el cíngulo, fornix, fascículo fronto-occipital inferior, fascículo longitudinal inferior, fascículo longitudinal superior y cuerpo caloso (Filippi y Agosta, 2011).

Por su parte los estudios con RM funcional, permiten una medida indirecta de la actividad neuronal, observándose en sujetos con diagnóstico de EA un descenso de la actividad hipocampal durante la codificación de nueva información y aumento de la actividad prefrontal, sugiriendo que otras redes neuronales incrementan la actividad para compensar el fallo hipocampal. En sujetos con DCL se han encontrado una activación reducida e hiperactivación en el lóbulo temporal medial, lo cual defiende la idea de que la hiperactivación es un mecanismo compensatorio en fases muy iniciales de DCL, con una posterior pérdida de activación similar a la observada en la EA

(Johnson et al., 2012). La RM de perfusión cerebral con CASL (continuous arterial spin labeling) utiliza a la hemoglobina como trazador y muestra una disminución de la perfusión en la región posterior del cíngulo, lóbulos parietales y frontales, con un aumento en el hipocampo y estriado ventral en sujetos con DCL y estadios tempranos de EA. Asimismo, la técnica BOLD (Blood oxygen level dependent) registra los cambios en el flujo y volumen sanguíneo cerebral mediante la tasa metabólica de captación de oxígeno en sangre, y muestra en sujetos con EA establecida una actividad reducida en el hipocampo y lóbulo parietal, aumentando la actividad de cortezas primarias no afectadas por la enfermedad, mientras que en sujetos con DCL se observa déficit en la conectividad funcional del giro fusiforme con determinadas áreas de la vía y procesamiento visual. En cuanto al SPECT (Tomografía computerizada por emisión de fotones simples), es la prueba de neuroimagen funcional más utilizada en la práctica clínica habitual para el diagnóstico diferencial con otras demencias como la frontotemporal, por su menor coste y a pesar de sus importantes limitaciones en resolución espacial. El SPECT mide indirectamente el metabolismo y en la EA destaca una hipoperfusión de la corteza temporal y parietal (unilateral o bilateral), paralela al descenso del metabolismo de glucosa que se observa en el PET (Tomografía por emisión de positrones), e hipoperfusión en la región posterior del cíngulo y regiones temporales y parietales en los sujetos con DCL que progresan a EA (Olabarrieta y López, 2011). Estudios realizados con PET y un trazador de β -amiloide denominado PIB (compuesto B Pittsburgh), el cual se une a los depósitos de β A fibrilar, muestran en sujetos con EA acumulación en el córtex frontal (preferentemente), córtex parietal, temporal, occipital y en el estriado (Klunk et al., 2004; Matsuda, y Imabayashi, 2012). Recientemente se está investigando el PET- β amiloide con marcadores fluorados como el F^{18} en sujetos con EA, observándose la captación del marcador en el cíngulo

posterior como uno de los primeros y más prominentes signos de la EA, además de observarse hipometabolismo de glucosa en las zonas parietotemporal y frontal (Barthel et al., 2011; Weiner et al., 2012).

De entre las técnicas de neuroimagen anteriores, las recomendadas por los criterios de McKhann y cols. (2011) muestran en la EA: PET con trazador de amiloide positivo, PET con descenso de recaptación de fluorodeoxiglucosa en el córtex ténporoparietal y RM con atrofia desproporcionada en lóbulo temporal lateral, basal y medial, y córtex parietal medial y lateral (Jack et al., 2011).

En cuanto a la realización de **EEG** no se recomienda como prueba habitual para establecer el diagnóstico de EA, excepto en aquellos casos en que es preciso el diagnóstico diferencial con algunas enfermedades (por ejemplo las causadas por priones). El EEG en la EA muestra un enlentecimiento difuso inespecífico, un descenso de las frecuencias rápidas (beta y alfa) y un aumento de las frecuencias lentas (theta y delta), siendo el cambio más sensible a nivel diagnóstico el temprano aumento en theta. Igualmente se detecta la pérdida de sincronización entre las señales de EEG de diversas regiones cerebrales. No obstante, ya que en etapas iniciales el EEG suele ser normal y la variabilidad existente en sensibilidad y especificidad entre estudios, no se puede establecer su valor diagnóstico en la EA (Alberca, 2009; Stam, 2008; Weiner y Lipton, 2010).

Por último, en el caso de sospecha de la forma familiar de la enfermedad se recomienda un **estudio genético** para detectar alguna de las posibles mutaciones autosómicas dominantes conocidas (genes que codifican al APP y presenilinas 1 y 2),

las cuales explican menos del 1% de los casos de EA (Alberca, 2009; Alzheimer's Association, 2013).

2.3 Patología de la enfermedad de Alzheimer

2.3.1 Epidemiología, factores de riesgo y factores protectores

La Enfermedad de Alzheimer es la causa más frecuente de demencia, es más habitual en mujeres y aumenta su prevalencia con la edad (López-Pousa, 2011; de Pedro-Cuesta et al., 2009; Weiner y Lipton, 2010). Según una reciente investigación que engloba nueve estudios de prevalencia de demencia o de EA efectuados en diversas zonas de España, la prevalencia de demencias en nuestro país es del 7,5% y la del EA del 5,6 % (corregidas por edad y escolaridad) (Virués-Ortega et al., 2010). Tal prevalencia de demencia, al igual que sucede con el estudio Ariadna de Murcia (Gavrila et al., 2009), es menor que en el resto de Europa, o similar a la presentada por los países con menor tasa de demencia (Virués-Ortega et al., 2010).

En cuanto a los **factores de riesgo genéticos** de la EA conocidos destaca el gen que codifica a la apolipoproteína E (ApoE), junto a los genes CLU, PICALM, CR1 y TREMP2, así como los genes en estudio SORL1, ADAM10, ACE, GWA-14q32, TNK1, IL8, LDLR, CST3, BIN1, ABCA7, MS4A6A, MS4A6E, EPHA1, CD33, MS4A4, CD2AP, etc. La ApoE es una proteína transportadora de lípidos localizada en la glía, que interviene en el crecimiento y regeneración del tejido nervioso en desarrollo y en el metabolismo del β A. El gen de la ApoE se localiza en el cromosoma 19 y consta de 3 alelos conocidos, de los cuales el ϵ 4 se asocia con mayor riesgo de padecer la EA

tanto la forma esporádica como la familiar, mientras que el alelo $\epsilon 2$ ejerce un efecto protector (Dickson y Weller, 2012; Hollingworth et al., 2011; Naj et al., 2011; Neumann y Daly, 2013).

El principal **factor sociodemográfico** de riesgo conocido es la edad, aunque existen discrepancias entre estudios en individuos de edad avanzada (90 o más años). En el caso del sexo como factor de riesgo, si bien hay un mayor número de mujeres que sufren la enfermedad de Alzheimer, no se pueden descartar otras interpretaciones posibles como: la mayor esperanza de vida del sexo femenino, una mayor proporción de enfermedad cerebrovascular en los hombres que dificultan el diagnóstico de EA, y un mayor número de mujeres que alcanzan estadios avanzados (Bélanger, Pearson, y Poirier, 2008; López-Pousa, 2011).

En lo relativo al papel de la escolaridad, la mayoría de los estudios muestran que un nivel alto se asocia con una menor prevalencia e incidencia, mientras que la baja escolaridad se relaciona con un mayor riesgo de sufrir demencia. Los síntomas clínicos de demencia aparecen más tardíamente en los sujetos con elevada escolaridad, aunque muestran un mayor grado de afectación patológica cerebral, respecto a aquellos con baja escolaridad. No obstante, el declinar cognitivo es más rápido una vez diagnosticada la enfermedad en los sujetos con mayor escolaridad, lo cual concuerda con la hipótesis de reserva cognitiva (Conde-Sala et al., 2013; Meng y D'Arcy, 2012; Sharp y Gatz, 2011). Dicha asociación entre una baja escolaridad y una mayor probabilidad de demencia se puede explicar, además de recurrir al concepto de reserva cognitiva y/o cerebral, por problemas metodológicos (sesgos en la selección de la muestra, errores en el control de variables extrañas, etc.) y factores socioeconómicos (las personas con niveles

educativos más altos gozan de un mejor nivel socioeconómico, están expuestas a menos estresores, tienen acceso a un estilo de vida más saludable, con mejores cuidados médicos y a un ambiente más rico con mayores posibilidades de estimulación) (Launer, 2008; López-Pousa, 2011).

La idea de **reserva** frente al daño cerebral surge de diversas investigaciones que muestran que la gravedad de la afectación patológica cerebral no siempre correlaciona con su manifestación clínica. En el “Estudio de las Monjas”, estudio longitudinal realizado con sujetos sanos femeninos de una orden religiosa, sujetos con hipertrofia neuronal de la zona CA1 del hipocampo (lesiones típicas de enfermedad de Alzheimer) no mostraban síntomas clínicos de demencia, aunque sí una mayor reserva cognitiva reflejada por buenas habilidades lingüísticas y la presencia de ApoE2 (Iacono et al; 2009). Igualmente, un nivel educativo básico se asociaba significativamente con demencia, mientras que más de 16 años de escolaridad o un mayor diámetro craneal eran factores protectores de demencia, respecto a los sujetos con un diámetro craneal pequeño y baja escolaridad (Mortimer, Snowdon, y Markesbery, 2007). Aspectos como una elevada escolaridad, profesión, actividades de ocio, ejercicio físico y bilingüismo, entre otros, son indicativos de mayor reserva cognitiva y actúan como factores protectores frente a la pérdida cognitiva (Craik, Bialystok, y Freedman, 2010; Dik, Deeg, Visser, y Jonker, 2007; EClipSe collaborative members, 2010; Stern, 2007, 2009). No obstante la diversidad de indicadores investigados (educación, ocupación, experiencias vitales, aspectos sociales, actividad mental a lo largo de la vida, volumen intracraneal, inteligencia general, velocidad de procesamiento, tareas de funciones ejecutivas, etc.), junto a la variedad de modelos que aluden al concepto de reserva son

una de las principales limitaciones que afectan a la validez del constructo de reserva (Satz, Cole, Hardy, y Rassovsky, 2011).

Del concepto de reserva surgen según Stern (2002) dos modelos: los modelos pasivos y los modelos activos de reserva cognitiva (Stern, 2002). Los modelos pasivos, como el de reserva cerebral (Katzman, 1993) y modelo de umbral (Satz, 1993), se basan en la existencia de una capacidad de reserva cerebral o neuronal que cuenta con un umbral crítico prefijado, que una vez superado da lugar a déficits clínicos o funcionales; en el caso de la EA cuando la pérdida de sinapsis desciende por debajo del umbral aparecen los síntomas de demencia. Dichos modelos son cuantitativos, asumen que un tipo específico de daño cerebral tiene el mismo efecto en todos los individuos y que los sujetos únicamente se diferencian en su capacidad de reserva cerebral, la cual se debe a diferencias anatómicas como el tamaño cerebral, densidad neural y cantidad de sinapsis, y no a la forma de procesar las tareas. Por contra los modelos activos sugieren que el cerebro hace frente activamente al daño cerebral, mediante estrategias compensatorias o procesos cognitivos preexistentes.

El modelo activo de reserva cognitiva asume la existencia de un umbral diferente entre sujetos, que depende del uso más o menos eficiente de las redes neuronales en lugar del tamaño cerebral, número de sinapsis o neuronas perdidas (modelo pasivo de reserva cerebral). Es decir, dos pacientes con EA e idéntica cantidad de reserva cerebral (igual cantidad reducida de sinapsis) mostrarían diferente afectación clínica, el sujeto que opera de forma menos eficiente presentaría síntomas clínicos, mientras que el sujeto con mayor reserva cognitiva continuaría funcionando sin aparente afectación clínica. Dos son los posibles mecanismos de la reserva cognitiva: la reserva

neural y la compensación. La reserva neural se refiere a las diferencias interindividuales en las redes cerebrales o paradigmas cognitivos subyacentes a la actuación en las tareas en cerebros sanos; dichas diferencias pueden ser en flexibilidad, capacidad o eficiencia. Un sujeto con una gran reserva cognitiva realiza un uso muy eficiente de las redes neuronales, al recurrir a un menor número de redes para solucionar un problema y ostentar una habilidad diferencial para poder acudir a diferentes redes para solucionar un mismo problema, por lo que dichos sujetos deberían poder hacer frente a la alteración impuesta por la patología cerebral. Por su parte la compensación es una alteración en el procesamiento cognitivo que ocurre para hacer frente al daño cerebral, es un intento de mantener o aumentar el rendimiento del cerebro dañado mediante el uso de estructuras cerebrales o redes neuronales no utilizadas normalmente, cuando el cerebro no presentaba patología (Stern, 2007, 2009).

A pesar de la diferenciación entre modelos activos y pasivos, dichos modelos no son excluyentes. Las diferencias de procesamiento defendidas por el modelo de reserva cognitiva tienen una base fisiológica, seguramente a nivel de variabilidad en la organización sináptica o utilización de áreas cerebrales específicas, mientras que en la reserva cerebral la variabilidad anatómica no ocurre a nivel de redes cerebrales sino del sustrato neuronal. Asimismo, otros aspectos relacionados con experiencias vitales, como un ambiente estimulante asociados con un aumento de la reserva cognitiva, tienen un efecto directo en la anatomía cerebral (aumento del volumen cerebral) (Díaz-Orueta, Buiza-Bueno, y Yanguas-Lezaun, 2010; Stern, 2009). Una reciente propuesta de modelos de reserva, en función del número de factores, combina en un solo factor a la reserva cerebral y reserva cognitiva, mientras que en el modelo de dos factores ambos están separados aunque en interacción (Satz et al., 2011).

En cuanto a los **antecedentes familiares**, una historia familiar de demencia se considera el segundo factor de riesgo conocido después de la edad. Por su parte los **antecedentes personales** principalmente investigados como posibles factores de riesgo de EA incluyen: antecedentes de traumatismo craneoencefálico, exposición a productos tóxicos como metales (hierro, mercurio, cobre, aluminio, etc.) y pesticidas, depresión (aunque no se excluye que dicha sintomatología señale una fase prodrómica de EA) y factores de riesgo vascular como hipertensión arterial, obesidad, hipercolesterolemia, haber sufrido infarto de miocardio, diabetes mellitus, lesiones isquémicas de sustancia blanca e hipotensión. Aunque no se ha probado de forma concluyente la asociación entre EA y dichos factores, investigaciones recientes destacan la importancia de la presencia en la etapa media de la vida de factores de riesgo y protectores relacionados con el estilo de vida (Barnes y Yaffe, 2011; Bélanger, et al., 2008; Bendlin et al., 2010; Dickstein et al., 2010; García, 2011; Li et al., 2011; Panza et al., 2010; Saczynski et al., 2010; Sastre, Richardson, Gentleman, y Brooks, 2011; Sperling et al., 2011; Tsuno y Homma, 2009).

Otros factores modificables relacionados con el **estilo de vida**, sin datos definitivos sobre su asociación con la EA como factores protectores son: el consumo de sustancias ricas en ácidos grasos omega tres, vitaminas B₆ y B₁₂ y/o ácido fólico, seguir la dieta mediterránea, ingesta de antioxidantes como vitaminas C y E y carotenos, consumo bajo o moderado regular de vino, y la realización de ejercicio regular (reduce el riesgo cardiovascular y se ha relacionado con un aumento de los factores neurotróficos) (Cole, Ma, y Frautschy, 2009; Daviglius et al., 2011; Fotuhi, Mohassel, y Yaffe, 2009; García, 2011; Scarmeas et al., 2009; Sofi, Macchi, Abbate, Gensini, y Casini, 2010). Por su parte, el consumo de tabaco se ha estudiado tanto como factor de

protección como de riesgo (factor riesgo vascular, de estrés oxidativo y de procesos inflamatorios entre otros), difiriendo los resultados entre estudios (Barnes y Yaffe, 2011; Dickstein et al., 2010; Launer et al., 2008). Por último la realización habitual de actividades cognitivas se relacionan con un retraso en la aparición de síntomas de demencia, sin afectar a la patofisiología de la enfermedad, al igual que la participación en actividades sociales (Barnes y Yaffe 2011; Treiber et al., 2011; Vemuri et al., 2012).

2.3.2 Neuropatología, neurotransmisión y tratamiento farmacológico

A nivel microscópico las dos características esenciales de la EA son la presencia de depósitos proteicos de β amiloide (βA) denominados placas seniles, y de proteína tau hiperfosforilada conocida como ovillos neurofibrilares. No obstante estudios recientes muestran algunos casos de EA (formas polares) en los que prácticamente se encuentra únicamente presente uno de ambos agregados proteicos. Otros hallazgos en la EA incluyen pérdida de neuronas y sinapsis, gliosis y respuesta inflamatoria (Ferrer, 2011).

La proteína tau hiperfosforilada se ubica en el interior de las neuronas y sus prolongaciones forman los ovillos neurofibrilares (ONF), mientras que la **proteína β amiloide** se sitúan en el espacio extracelular y forman placas neuríticas (placas seniles compuestas por una zona central de βA_{40} rodeada de una zona de βA_{42} , y a su alrededor se sitúan neuritas anormales con acumulación de proteína tau fosforilada), placas difusas compuestas de βA_{42} (placas seniles que no se acompañan de neuritas distróficas), depósitos difusos (formadas por formas truncadas aminotermiales del péptido βA que contienen βA_{42}), placas algodonosas (contienen βA_{42} y aparecen en la forma familiar de EA precoz por mutaciones presenilina 1) y angiopatía amiloidea que

afecta a los vasos de la corteza cerebral y meninges (depósito frecuentemente fibrilar de βA_{42}). Respecto a su composición, las placas seniles contienen principalmente βA , proteína ApoE (proteína transportadora de lípidos), presenilinas (1 y 2), citocinas (polipéptidos implicados en la regulación de la respuesta inflamatoria), colesterol, etc. A su vez las placas seniles están rodeadas de microglía activa con astrocitos reactivos, y asociadas a neuritas distróficas, neoformación de neuritas y espinas dendríticas, conos de crecimiento, así como a factores tróficos y de crecimiento nervioso.

Tanto la proteína β amiloide como la proteína tau fosforilada se encuentran en las células nerviosas normales. El péptido β amiloide es un subproducto del metabolismo celular normal de la proteína precursora del amiloide (APP). Aunque no se conocen sus funciones, la APP parece estar relacionada con procesos de adhesión celular, regulación de membranas basales y actuación de citocinas, con antioxidantes y es protector frente estímulos tóxicos. La APP cuenta con dos vías metabólicas opuestas: secretoria y amiloidogénica. En la vía secretoria la α -secretasa no genera fragmentos amiloides al escindir a la APP separando a la región βA por la acción de la α -secretasa, mientras que en la vía amiloidogénica la APP es fragmentada por las enzimas β -secretasa y γ -secretasa obteniéndose los fragmentos βA_{40} y βA_{42} que forman parte de las placas seniles. El βA_{42} es la forma larga (42/43 aminoácidos) y el principal componente de las placas seniles, es el amiloide más tóxico y su agregación es el fenómeno inicial en la formación de dichas placas, mientras que la forma corta βA_{40} (40 aminoácidos) es abundante en la angiopatía amiloidea. Existe otro fragmento denominado βA_{17-42} que se encuentra en las placas difusas junto al βA_{42} , formado por la acción de la α y γ secretasas.

En cuanto a la **proteína tau fosforilada**, es el componente principal de la degeneración neurofibrilar en la EA. En cerebros sanos dicha proteína (tau) se asocia a los microtúbulos para mantener estable el citoesqueleto y la morfología neuronal; además de quizá estar implicada en la regulación del transporte axonal. La proteína tau en la EA al estar hiperfosforilada, se asocia de forma anómala a la proteína de los microtúbulos tubulina, provocando un citoesqueleto anormal y una acumulación de ubiquitina (péptido implicado en el inicio de la degradación de proteínas). En dicho proceso de hiperfosforilación intervienen varias proteínas cinasas, las cuales al igual que las fosfatasas (intervienen en la defosforilación) parecen estar alteradas en la EA contribuyendo a un exceso de fosforilación y un defecto de defosforilación de tau (Ferrer, 2011; Hyman et al., 2012; Serrano y Gómez, 2011).

No se conoce el papel de la proteína tau fosforilada en la EA, si bien la presencia de ovillos, al igual que el β A soluble, parece correlacionar con el deterioro cognitivo, a diferencia de lo que ocurre con las placas seniles (no presentan dicha correlación) (Lleó, 2009; Shankar et al., 2008). Igualmente, la evolución de la patología de los ONF parece ser independiente de la formación de placas seniles, siguiendo una evolución similar al desarrollo de la enfermedad tal y como se observa en el modelo de Braak y Braak (ver apartado 2.1.5 del presente capítulo). En cuanto a su ubicación en la EA, los depósitos anómalos de proteína tau hiperfosforilada se localizan en las neuronas como ovillos o madejas, en las neuritas distróficas de las placas seniles y en prolongaciones neuronales denominadas hilillos del neuropilo, ya que a diferencia de lo que ocurre en otras taupatías, la glía está poco afectada (Ávila, 2009; Ferrer, 2011; Matthews, 2010).

Otros cambios observados microscópicamente en la EA actualmente en estudio y cuya función es desconocida, incluyen: la presencia de degeneración granulovacuolar (vacuolas citoplasmáticas centradas por un cuerpo argirófilo que se concentran en el hipocampo y complejo amigdalino), cuerpos de Hirano (son estructuras cristalinas constituidas por filamentos organizados en forma de espina de pescado, que contienen mayoritariamente la proteína de los microtúbulos del citoesqueleto actina, proteína tau y fragmentos de APP, y están localizadas en el hipocampo) y cuerpos de Lewy en la amígdala, entre otros. Además de pérdida neuronal, posiblemente debida a muerte celular por apoptosis que se produce progresivamente a lo largo de la EA y probablemente es la responsable del deterioro cognitivo, y pérdida sináptica que se asocia a la pérdida de dendritas y espinas dendríticas, junto a alteración de membrana presináptica, proteínas y vesículas sinápticas. Asimismo, se observa el estrés oxidativo, ya en fases iniciales de la EA, que incluye entre sus efectos la activación de cinasas de estrés que fosforilan la proteína tau y alteración de vías metabólicas, citoesqueleto, degradación de proteínas y neuroinflamación, entre otros (Ferrer, 2011).

A pesar de las numerosas investigaciones realizadas, el conjunto de sucesos patogénicos que ocurren en la EA se desconocen. La explicación más aceptada actualmente está basada en la **hipótesis de la cascada amiloide**, inicialmente propuesta por Hardy y Allsop en 1991, la cual establece una relación cronopatogénica entre β A y proteína tau, además de conferir un papel tóxico a los oligómeros de β A solubles sobre las sinapsis que explicaría la ausencia de correlación entre grado de deterioro cognitivo y cantidad de placas amiloides. Dicha hipótesis defiende que factores genéticos (mutaciones que causan la EA familiar, gen ApoE4, etc.) y/o no genéticos (alteraciones metabólicas relacionadas con la edad que alteran el metabolismo de las proteínas,

antecedentes de traumatismo craneoencefálico, isquemia cerebral, etc.) favorecen la acumulación gradual del β A por un aumento de su síntesis o reducción de su eliminación, que promueve la acumulación y oligomerización del β A, con sus consiguientes efectos tóxicos y su depósito gradual en placas seniles que serían un reservorio de oligómeros β A, así como la activación de astrocitos, microglía y respuesta inflamatoria con liberación de citocinas, estrés oxidativo y desequilibrio de la actividad cinasa/fosfatasa. Provocando todo ello la hiperfosforilación de la proteína tau y su posterior agregación en ovillos neurofibrilares, lo que a su vez ocasiona disfunción sináptica y neuronal, pérdida sináptica, déficit de neurotransmisores y muerte neuronal por apoptosis. Con todo, la hipótesis de la cascada amiloide modificada no ha sido capaz de explicar aspectos como: la relación causal entre β A y tau (motivando investigaciones sobre el posible papel de la enzima glucógeno sintasa cinasa 3 isoforma β o GSK3 β como vínculo entre β A y tau), el papel neurotóxico de las placas seniles (debido a sustancias solubles neurotóxicas como radicales libres derivados del oxígeno y citocinas inflamatorias), el papel tóxico de oligómeros de tau solubles, y el posible papel protector o de marcador de enfermedad de los ovillos (en lugar de relación causa-efecto entre ovillos y muerte neuronal), entre otros (Serrano y Gómez, 2011).

Con respecto a la **neurotransmisión**, en la EA se produce un precoz e importante déficit de acetilcolina, con una disminución en las enzimas implicadas en la generación de acetilcolina (colinacetiltransferasa), en su metabolismo (acetilcolinesterasa) y en su número de receptores (muscarínicos y nicotínicos), junto a una alteración de los sistemas de neurotransmisión de serotonina, noradrenalina, dopamina, glutamato (está implicado en los procesos de excitotoxicidad) y ácido gamma-amino-butírico (GABA). El déficit de acetilcolina, aunque inicialmente se

consideró causante de la EA, es secundario a la afectación temprana del núcleo basal de Meynert (núcleo ubicado en la zona límbica e implicado en la síntesis y distribución de acetilcolina) y es el objetivo de acción de la mayoría de los medicamentos prescritos en la EA denominados fármacos anticolinesterásicos y que pretenden mejorar la cognición, mantener la independencia funcional y disminuir el trastorno conductual. Dichos fármacos incluyen tacrina (inhibidor de las colinesterasas acetilcolinesterasa y butilcolinesterasa, actualmente en desuso por sus efectos adversos), donepezilo (inhibidor de la acetilcolinesterasa o ACE), rivastigmina (inhibidor de ACE y butilcolinesterasa) y galantamina (modulador del receptor nicotínico de la acetilcolina a parte de su efecto inhibitorio sobre ACE). Hace unos años, se añadió al tratamiento de la EA el fármaco memantina, el cual actúa principalmente sobre los receptores glutamatérgicos NMDA, así como en los receptores nicotínicos y en el de serotonina 5-HT₃, pudiéndose combinar dicho fármaco con los anticolinesterásicos (Alberca, 2009, 2011c; López-Pousa y Lombardía, 2009; Matthews, 2010).

Dado que los **tratamientos farmacológicos** actuales de la EA más que modificar el desarrollo de la enfermedad actúan sobre sus síntomas, la investigación sobre medicaciones que modifiquen el curso de la enfermedad continúa. Los principales fármacos estudiados actúan a través de diferentes mecanismos de acción, que pueden actuar a nivel de neurotransmisión, prevenir la acumulación o incrementar la eliminación de proteína β -amiloide y tau, recuperar la función mitocondrial o restablecen el equilibrio de los factores de crecimiento (neurotrofinas), entre otros. Dentro de las drogas colinérgicas destaca el enantiomero phenserina (inhibidor de la acetilcolinesterasas que también reduce APP y concentraciones de β A), los agonistas de receptores muscarínicos como la talsaclidina (reduce la concentración de β A) y los

agonistas de receptores nicotínicos como la isoproniclina (aumenta transmisión colinérgica). En cuanto a las terapias antiamiloides pretenden reducir la producción del β A o promover su eliminación; en el primer caso a través de inhibir la β -secretasa, inhibir y modular la γ -secretasa, o activar la α -secretasa, mientras que la inmunoterapia activa o pasiva promueve la eliminación. Los fármacos que actúan sobre la proteína tau lo hacen modulando la fosforilación de tau a través de inhibidores de la tirosin-kinasa tau fosforilada, o compuestos que inhiben la agregación de tau y/o promueven la descomposición de los agregados, valproato y litio son dos ejemplos. Los fármacos que aumentan la función mitocondrial como latrepirdina, fármacos serotoninérgicos, neurotrofinas, el ácido graso poliinsaturado omega 3 (Mangialasche, Solomon, Winblad, Mecocci, y Kivipelto, 2010; Winblad et al., 2012), antioxidantes como la vitamina E y ginkgo biloba, estatinas (fármacos hipolipemiantes), antiinflamatorios no esteroideos y terapias hormonales substitutivas (estrógenos) son algunas de las terapias también investigadas sin resultados concluyentes (García, 2011).

3. DETERIORO COGNITIVO LEVE

3.1 Concepto y criterios diagnósticos de Deterioro Cognitivo Leve

3.1.1 Concepto y denominaciones de Deterioro Cognitivo Leve

El **deterioro cognitivo leve**² (DCL) incluye a un grupo de sujetos mayores que sin cumplir criterios de demencia, no muestra un funcionamiento cognitivo dentro de la normalidad en una o más funciones cognitivas, con relativa preservación de las actividades de la vida diaria. Es un concepto heterogéneo que engloba a sujetos con diferente perfil cognitivo y patologías subyacentes (Summers y Saunders, 2012), y que cuenta con múltiples denominaciones y diferentes criterios diagnósticos (ver tabla 11). Sujetos con deterioro mnésico propio del envejecimiento normal, relativamente estable y no degenerativo, sujetos con deterioro cognitivo no propio de la edad, sujetos en fase predemencia por EA, y sujetos con deterioro secundario a otras patologías médicas, se incluyen dentro de dicho concepto (Dubois et al., 2010; Sperling et al, 2011). En lo concerniente a los criterios diagnósticos, difieren entre sí en aspectos como: la necesidad de la presencia de quejas subjetivas de memoria, existencia o no de puntos de corte para determinar objetivamente la alteración mnésica, la posible presencia de otras alteraciones cognitivas, la aplicación y especificación de tests neuropsicológicos, la edad requerida del sujeto para poder efectuar el diagnóstico, las características del grupo de referencia (grupo adultos jóvenes, grupo de la misma edad y escolaridad), la posible alteración de las actividades instrumentales de la vida diaria, y la existencia de una

² De aquí en adelante con el término deterioro cognitivo leve (DCL) nos referimos de forma genérica a todos los términos que cumplen con la anterior definición (ver tabla 11 para las principales denominaciones).

enfermedad física causante (Albert et al., 2011; APA 2013; Petersen, 2004; Stephan et al., 2013; Tuokko y Hultsch, 2006; Ward, Arrighi, Michels, y Cedarbaum, 2012). Patologías como depresión, obstrucción de vías respiratorias superiores, problemas metabólicos, alteraciones nutricionales, tratamientos farmacológicos y alteraciones sensoriales, son algunas de las patologías que pueden ocasionar DCL reversible tras un adecuado tratamiento farmacológico (Alberca y López-Pousa, 2011). La gran diversidad de criterios existentes provoca una gran variabilidad en los resultados de las investigaciones, y que sea posible clasificar a un mismo individuo en un mismo momento, con diagnósticos aparentemente contradictorios, por ejemplo, sujeto sin afectación cognitiva y con afectación cognitiva (Ganguli et al., 2011).

Tabla 11. Principales términos alusivos al concepto de deterioro cognitivo leve

Término original	Acrónimo inglés	Investigadores
Benign senescent forgetfulness	<i>BSF</i>	Kral
Age-associated memory impairment	<i>AAMI</i>	Crook y cols.
Age related cognitive decline	<i>ARCD</i>	Crook
Age consistent memory impairment	<i>ACMI</i>	Blackford y La Rue
Ageing associated cognitive decline	<i>AACD</i>	Levy
Questionable dementia	<i>QD</i>	Hughes y cols.
Mild neurocognitive disorder (DSM-IV-TR)	<i>MND</i>	APA
Mild cognitive decline (CIE-10)	<i>MCD</i>	OMS
Mild cognitive impairment (<i>GDS</i>)	<i>MCI</i>	Flicker y cols.
Mild cognitive impariment	<i>MCI</i>	Petersen y cols.
Cognitive impairment no dementia	<i>CIND</i>	Graham y cols.
Minimal dementia (CAMDEX)	<i>MD</i>	Roth y cols.
Isolated memory impairment	<i>IMI</i>	Bozoki y cols.
Mild neurocognitive disorder (DSM-V)	<i>Mild NCD</i>	APA
MCI due to Alzheimer disease	<i>MCI due to AD</i>	NIA-AA

Nota: Adaptado de Albert et al., 2011; APA 2002, 2013; Bozoki, Giordani, Heidebrink, Berent, y Foster, 2001; Collie y Maruff, 2000; Crook et al., 1986; Flicker, Ferris, y Reisberg, 1991; Graham, Rockwood, y Beattie, 1997; Kral, 1958; Levy et al., 1994; OMS, 1992; Petersen, 2003b; Petersen, et al., 1999; Ritchie y Touchon, 2000; Tuokko y Hultsch, 2006

La **variabilidad** de resultados en las investigaciones sobre DCL se puede explicar, en parte, por multitud de aspectos metodológicos:

- Pequeño tamaño de las muestras utilizadas, diferente franja de edad de la población estudiada y diferente duración del intervalo de seguimiento.
- Forma de seleccionar a los sujetos en las investigaciones, mediante tests de screening cognitivo o de una exploración neuropsicológica general.
- Origen de las muestras: estudios poblacionales versus clínicos. Los estudios poblacionales suelen obtener mayores puntuaciones que los clínicos.
- Sesgo por exigir de antemano una afectación de memoria a los sujetos que se investigan como posibles DCL.
- Diversidad de criterios utilizados para considerar que existe afectación cognitiva, juicio clínico o criterios psicométricos (percentiles, puntos de corte o desviaciones típicas por debajo de la media), y diferentes características del grupo de referencia (grupo de la misma edad o sujetos de diferente edad en que la función cognitiva evaluada se considera en el momento óptimo de rendimiento, y considerar o no, correcciones por escolaridad).

- Exigencia de preservación de las actividades de la vida diaria instrumentales y/o de presencia de quejas subjetivas de memoria, en algunos criterios de DCL pero no en otros.
- Falta de consenso sobre los instrumentos neuropsicológicos a aplicar para realizar el diagnóstico.
- No cumplir con la premisa de utilizar instrumentos neuropsicológicos diferentes para establecer el diagnóstico de DCL o seleccionar a los sujetos que formarán parte del estudio, y para evaluar las funciones cognitivas de los sujetos ya objeto de estudio.
- El papel del juicio clínico del investigador. El juicio clínico es necesario tanto al escoger como interpretar los resultados de las pruebas neuropsicológicas, ya que aunque un test se aplique para valorar una función cognitiva, en la prueba están también implicadas otras funciones cognitivas que pueden llevar a sobreestimar o infraestimar la magnitud de la alteración, si únicamente se consideran las puntuaciones obtenidas (Ally, 2012; Collie y Maruff, 2002; Muñiz, Elosua, y Hambleton, 2013; Petersen, 2003a, 2003b; Petersen y Morris, 2005; Ritchie y Touchon, 2000; Tang-Wai, Knopman, Geda, Edland, y Smith, 2003; Ward et al., 2012).
- Aplicación de pruebas neuropsicológicas que cuentan con estudios de validación o de instrumentos que únicamente cuentan con traducción sin adaptación a la nueva cultura de aplicación.

La heterogeneidad propia del concepto de DCL, de los criterios diagnósticos utilizados y de los aspectos metodológicos referidos repercuten en la divergencia entre las tasas de incidencia y prevalencia existentes entre estudios (Ward et al., 2012), además de en la inestabilidad del diagnóstico a lo largo del tiempo (Jak et al., 2009; Summers y Saunders, 2012). Un reciente estudio poblacional muestra que desde un 6 a un 53% anual de sujetos DCL son recatalogados como sujetos sin deterioro cognitivo (más probable en sujetos de afectación cognitiva única que en sujetos de afectación múltiple), entre un 29 y 88% anual permanecen cognitivamente estables, y entre un 0 y 20% anual progresan a demencia, dichos porcentajes varían en función del criterio diagnóstico utilizado (Ganguli et al., 2011). En estudios clínicos la tasa de sujetos que son recatalogados como normales es menor (10%) (Brodaty et al., 2013).

En cuanto a la **relación entre DCL y EA**, uno de los aspectos más investigados en los últimos años, las recientes revisiones de los criterios diagnósticos de EA realizados por la NIA-AA y la APA (DSM-V), consideran que el proceso patológico de la EA empieza varios años antes de su manifestación clínica, proponiendo un modelo de continuidad entre la normalidad, fase preclínica, deterioro cognitivo leve y demencia; introduciendo términos como MCI debido a EA y trastorno neurocognitivo leve debido a EA, respectivamente, para aquellos sujetos en fase sintomática predemencia por EA (APA, 2013; Sperling et al., 2011). No obstante, otros autores consideran al DCL como un factor de riesgo de demencia, más que una fase prodrómica (Summers y Saunders, 2012).

3.1.2 Principales criterios diagnósticos del Deterioro Cognitivo Leve

Tal y como hemos comentado en el apartado anterior, existen diversas denominaciones que pueden englobarse bajo el concepto genérico de deterioro cognitivo leve; en este apartado describimos los términos más frecuentemente utilizados en la actualidad, así como sus respectivos criterios diagnósticos.

El término **Mild cognitive impairment (MCI)** es uno de los términos más utilizados actualmente y en constante evolución. Originalmente el término MCI no contaba con criterios diagnósticos y se consideraba equivalente al estadio 3 de la *GDS* de Reisberg y cols. (1982) (Flicker et al, 1991), fue a partir de la introducción de los criterios de Petersen, Smith, Kokmen, Ivnik, y Tangalos (1992) cuando se separó dicha equivalencia y se instauraron unos criterios diagnósticos. Dichos criterios incluían la exigencia de una alteración cognitiva únicamente de memoria, cuyos resultados en los tests mnésicos se situaran, como mínimo, en una desviación típica por debajo de la media corregida en función de la edad; en una revisión posterior del 1999 (ver tabla 12) se eliminó la exigencia de un punto de corte específico, dejándolo a juicio del clínico (Petersen et al., 1999; Petersen, 2003b). Posteriormente el concepto MCI se subdividió en tres subtipos (MCI amnésico, MCI de afectación cognitiva múltiple y MCI con una afectación cognitiva no de memoria) (Petersen et al., 2001; Petersen, 2003a), que más adelante dieron lugar a dos subtipos principales (MCI amnésico y MCI no amnésico) que a su vez se subdividían en otros dos en función de si la alteración cognitiva afectaba a uno o más dominios cognitivos (único dominio o multidominio), lo que daba origen a cuatro subtipos: MCI únicamente amnésico o MCIa (equivale a los anteriores MCI de 1999 y MCI amnésico del 2003), MCI amnésico con múltiples alteraciones cognitivas

(MCI_{md+a}), MCI no amnésico con una única afectación cognitiva (MCI_{na}) y MCI no amnésico con afectaciones cognitivas múltiples (MCI_{md-a}) (Petersen y Morris, 2005). Los cuatro subtipos tienen en común la presencia de quejas cognitivas (indican un cambio en el rendimiento respecto a un nivel previo), un deterioro cognitivo objetivado anormal para la edad, ausencia de demencia y actividades funcionales esencialmente preservadas; diferenciándose únicamente a nivel de funciones cognitivas alteradas (ver figura 1) y de las posibles etiologías subyacentes. En los sujetos con MCI no se especifica un punto de corte o un test neuropsicológico concreto a aplicar; el diagnóstico se debe de basar en el juicio clínico que incluye aspectos como la historia proporcionada por un informador veraz, además de las pruebas neuropsicológicas, y siempre considerando que se haya producido un cambio respecto al rendimiento anterior del sujeto. Las puntuaciones recomendadas de 1,5 de desviación típica por debajo de la media del grupo de referencia (misma edad y escolaridad) en las pruebas de memoria, y una afectación cognitiva de otras funciones menor de 0,5 de desviación típica por debajo de la media en el caso de los sujetos con MCI_{na}, o entre 0,5 y 1 en el caso de los sujetos con MCI_{md+a}, no deben de considerarse como un criterio de punto de corte, sino que debe corroborar el cambio en el rendimiento previo del sujeto. En cuanto a las posibles etiologías subyacentes, el tipo MCI no amnésico de afectación única se asocia con la demencia frontotemporal y demencia por cuerpos de Lewy, el MCI no amnésico de afectación cognitiva múltiple a la demencia por cuerpos de Lewy y demencia vascular, el MCI amnésico único a la EA y depresión, y el MCI con afectación de múltiples funciones cognitivas y de memoria a la EA, demencia vascular y depresión (Petersen, 2004; Petersen y Morris 2005). Finalmente, Petersen (2011) redefine los subtipos de MCI nombrando únicamente dos: el MCI amnésico y el MCI no amnésico. El primer subtipo de MCI se caracterizaría por la presencia de deterioro de memoria con

o sin otras alteraciones cognitivas presentes, y el segundo por un deterioro en una o más funciones cognitivas no mnésicas como atención/funciones ejecutivas, funciones visuoespaciales o uso del lenguaje. Además, no considera necesaria la aplicación rutinaria de pruebas neuropsicológicas para efectuar el diagnóstico de MCI, reservándolas para corroborar deterioros sutiles. Con respecto a las patologías asociadas, la EA se asociaría al MCI amnésico (el tipo más frecuente de MCI), mientras que la demencia por cuerpos de Lewy o degeneración lobar frontotemporal al MCI no amnésico (Petersen, 2011).

Tabla 12. Criterios diagnósticos MCI de 1999/MCI amnésico de 2004

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS MCI amnésico
Quejas de memoria preferiblemente corroboradas por un informador
Actividades de la vida diaria intactas
Funcionamiento cognitivo general preservado
Memoria anormal para la edad
Ausencia de demencia

Nota: Tomado de Petersen, 2004; Petersen et al., 1999

En cuanto a los criterios diagnósticos del deterioro cognitivo ligero de la SEN, tal y como se observa en la tabla 13, el concepto de **deterioro cognitivo ligero** incluye todos los subtipos del MCI de Petersen (2004) bajo una misma denominación (GENCD SEN, 2003).

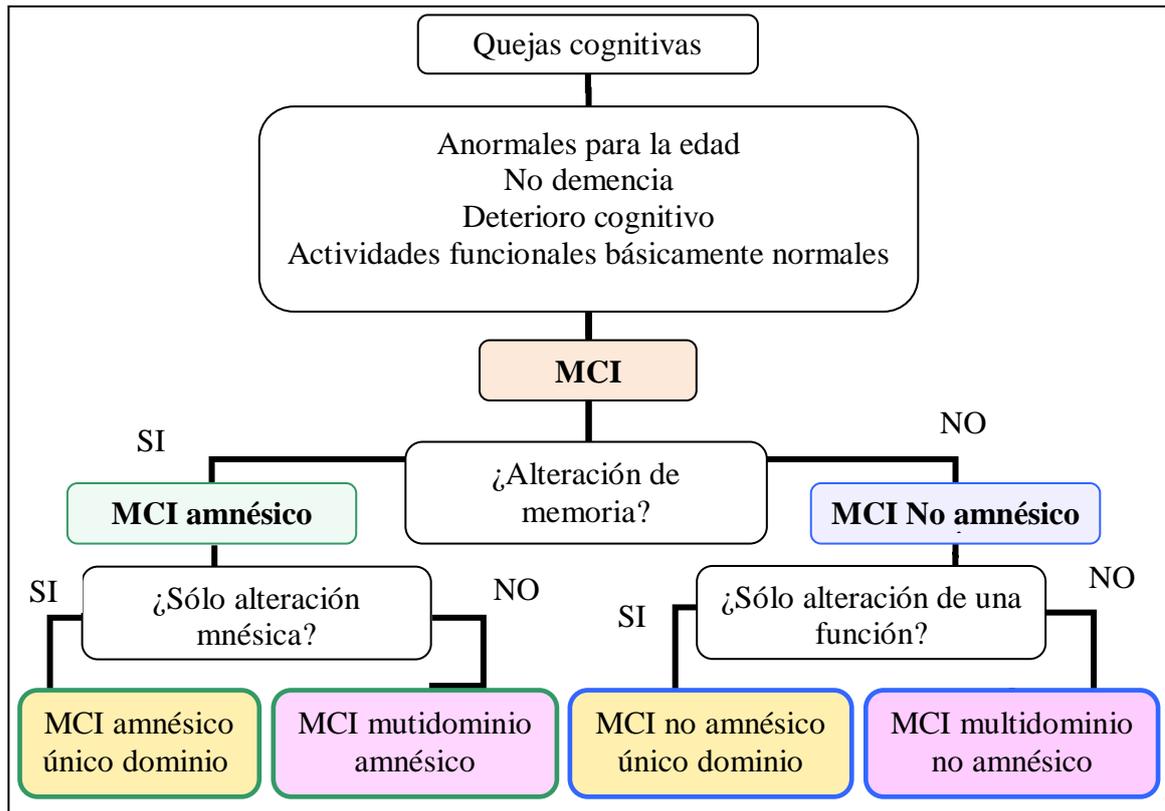


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de los subtipos de MCI. Tomado de Petersen, 2004

Tabla 13. Criterios diagnósticos para el diagnóstico de deterioro cognitivo ligero, SEN

1. Alteración de una o más de las siguientes áreas cognitivas: atención/concentración, lenguaje, gnosis, memoria, praxias, funciones visuoespaciales, funciones ejecutivas.
2. Estas alteraciones deben ser:
 - a. adquiridas, señalando un deterioro respecto a las capacidades previas del individuo
 - b. referida por el paciente o un informador fiable
 - c. objetivada en la exploración neuropsicológica
 - d. de meses de duración y constatada en el paciente con un nivel de conciencia normal
3. La alteración cognitiva sólo interfiere mínimamente en las actividades instrumentales o avanzadas de la vida diaria.
4. La alteración cognitiva no se asocia a trastornos del nivel de conciencia.

Nota: Tomado de Robles et al., 2002

El “National Institute on Aging and Alzheimer’s Association workgroup” (NIA-AA), en su revisión de los criterios diagnósticos de la EA (2011), propone unos criterios para el diagnóstico de **MCI debido a EA** que incluyen criterios cognitivos, clínicos, etiopatofisiológicos y criterios de biomarcadores, estos últimos a investigar. Los criterios clínicos y cognitivos incluyen: un cambio en la cognición respecto al nivel previo del paciente referido por el propio paciente, preferiblemente corroborada por un informador o por el clínico; deterioro en una o más funciones cognitivas, mayor del esperado por edad y escolaridad; preservación de la independencia funcional en las actividades de la vida diaria (suelen presentar alteración leve en tareas complejas), y ausencia de afectación significativa del funcionamiento social o laboral. A nivel cognitivo recomienda la utilización de pruebas cognitivas formales siempre que sea posible, cuyas puntuaciones se sitúan entre 1 y 1’5 desviaciones típicas por debajo de la media de su grupo de edad y escolaridad, según datos normalizados en su cultura, que no deben ser considerados como un punto de corte, sino una guía. Dado que en los sujetos que posteriormente progresan a demencia por EA la alteración más frecuente es de memoria episódica, proponen la utilización de tests de aprendizaje y recuerdo (inmediato y diferido) de listas de palabras, recuerdo de historias y/o de material no verbal, a lo cual se añade la valoración de otras funciones cognitivas como atención, lenguaje, funciones visuoespaciales y funciones ejecutivas. Con respecto a la etiología recomiendan descartar factores de riesgo vascular, patología vascular cerebral y traumatismos, así como otras causas médicas de deterioro cognitivo; proporcionar evidencia de declinar cognitivo mediante evaluaciones neuropsicológicas longitudinales siempre que sea posible y evaluar la presencia de factores genéticos si procede, como las mutaciones autosómicas dominantes de EA y/o genes que aumentan el riesgo de EA (el $\epsilon 4$ ApoE es el único actualmente aceptado). Por último, proponen el uso de

biomarcadores en ensayos clínicos e investigaciones, describiendo tres niveles de certeza (probabilidad) que dependen de si además de cumplir los criterios clínicos y cognitivos anteriores ambos biomarcadores (de β A y de daño cerebral) son positivos (probabilidad alta), o uno de ambos es positivo cuando sólo se dispone de uno de ellos (probabilidad intermedia), o bien ambos tipos de biomarcadores son negativos (baja o improbable) (ver apartado 3.2.5 del presente capítulo) (Albert et al., 2011).

Finalmente, la nueva edición del DSM o DSM-V (2013) propone el concepto de **trastorno neurocognitivo leve debido a EA** para aquellos sujetos que cumplen los criterios diagnósticos del trastorno neurocognitivo leve (ver tabla 14), los criterios B y D compartidos con el trastorno neurocognitivo mayor debido a EA (ver tabla 8 del capítulo 2), y los específicos del trastorno neurocognitivo leve debido a EA posible o probable. El trastorno neurocognitivo leve debido a EA probable se diagnostica si hay evidencia de mutación genética causante de EA a través de prueba genética o historia familiar, mientras que el debido a EA posible se diagnostica si no hay evidencia de mutación genética causante de EA a través de prueba genética o historia familiar, y además están presentes las siguientes tres condiciones: evidencia clara de deterioro de memoria y aprendizaje, deterioro progresivamente continuo y gradual en cognición sin amplias mesetas, y ausencia de evidencia de etiología mixta (ausencia de otras enfermedades neurodegenerativas o cerebrovasculares, u otras enfermedades neurológicas, sistémicas o condiciones que probablemente contribuyen al deterioro cognitivo) (APA, 2013).

Tabla 14. Criterios diagnósticos del Trastorno Neurocognitivo Leve de la APA

<p>A Evidencia de deterioro cognitivo moderado respecto a un nivel previo de rendimiento en una o más áreas cognitivas (atención compleja, funciones ejecutivas, aprendizaje y memoria, lenguaje, perceptivo-motor o cognición social) basado en:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) un descenso leve en las funciones cognitivas informado por el sujeto, un informante fiable, o el clínico, y 2) un deterioro moderado en el rendimiento cognitivo, preferiblemente documentado por tests neuropsicológicos estandarizados o, en su ausencia, otra evaluación clínica cuantificada. <p>B Los déficits cognitivos no interfieren en la capacidad para realizar independientemente actividades de la vida diaria (actividades instrumentales complejas de la vida diaria como pagar recibos o administración de medicaciones están preservadas, pero requiere un gran esfuerzo, estrategias compensatorias, o adaptación)</p> <p>C Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un delirio</p> <p>D Los déficits cognitivos no se explican mejor por otro trastorno mental (trastorno depresivo mayor, esquizofrenia)</p>
<p>Especificar debido a: EA, degeneración lobar frontotemporal, enfermedad de cuerpos de Lewy, enfermedad vascular, daño cerebral traumático, uso de sustancias/fármacos, infección HIV, enfermedad por priones, enfermedad de parkinson, enfermedad de Huntington, otra condición médica, múltiples etiologías o inespecificado.</p>
<p>Especificar con o sin alteración de conducta</p>

Nota: Adaptado de APA, 2013

3.2 Características clínicas del deterioro cognitivo leve

3.2.1 Características neuropsicológicas del deterioro cognitivo leve

Tal y como se deduce de los criterios diagnósticos descritos en el apartado anterior, la **exploración neuropsicológica** ante la sospecha de DCL debe incluir pruebas que no sean únicamente de memoria episódica (Summers y Saunders, 2012), que permitan el seguimiento de los sujetos a lo largo del tiempo eliminando el efecto de la práctica repetida (Bläsi, Zehnder, Berres, Taylor, Spiegel, y Monsch, 2009), que incluyan diferentes tareas de memoria episódica, debido al diferente perfil de afectación mostrado por los diferentes subtipos de MCI³ (Libon et al., 2011), y que reflejen el funcionamiento cognitivo en la vida cotidiana (Irish et al., 2011). Alteraciones en atención, funciones ejecutivas y memoria de trabajo han sido encontradas en sujetos con DCL, además de la alteración de memoria episódica, memoria semántica, memoria prospectiva, funciones visoespaciales, lenguaje, y navegación espacial entre otras (Albert et al., 2011; Barbeau et al., 2012; Irish et al., 2011; Saunders y Summers, 2011; van den Berg, Kant, y Postma, 2012). La alteración en orientación en tiempo, pero no en espacio, también se ha observado en los sujetos con MCIa; dicha alteración se ha relacionado con atrofia en la circunvolución temporal media y superior, región temporal medial derecha, circunvolución frontal inferior y medial derecha, región frontal medial izquierda y la circunvolución cingulada (Ahn et al., 2011). Seguidamente se describen brevemente las alteraciones neuropsicológicas más frecuentes en los sujetos con DCL, haciendo especial hincapié en las investigaciones realizadas con pruebas

³De aquí en adelante describimos resultados de investigaciones realizadas en sujetos con DCL (término genérico), y acudimos al término MCI para las investigaciones efectuadas en sujetos que cumplen los criterios de Petersen (2004), al ser los criterios utilizados en nuestra investigación.

neuropsicológicas tradicionales, que guardan parecido por el tipo de prueba (recuerdo de historias, pruebas de recuerdo inmediato o diferido o reconocimiento, pruebas de planificación y resolución de problemas, etc.) o material utilizado (dibujos, fotografías, etc.) con los tests ecológicos *RBMT* o *BADS* (objeto de nuestro estudio).

3.2.1.1 Memoria episódica

El deterioro de **memoria episódica** observado en el DCL amnésico (único y multidominio) se caracteriza por una alteración en el aprendizaje y codificación de nueva información, cuando el sujeto muestra la intención de aprender, al igual que sucede en la EA (Knopman y Selnes, 2012). En un estudio reciente, sujetos con MCIa muestran en el aprendizaje y recuerdo diferido un efecto de primacia y recuerdo de la información intermedia que los diferencia de sujetos sanos y con EA, mientras que el efecto de recencia no diferencia al MCIa del EA, pero sí de los sujetos sanos de edad (Martín et al., 2013). En tareas de aprendizaje de lista verbal de palabras se observa en sujetos con MCIa, al igual que en la EA leve, alteración en: aprendizaje, recuerdo diferido, reconocimiento y efecto de primacia. Dichas tareas implican a nivel anatómico: estructuras temporales mediales (especialmente el hipocampo) y el córtex prefrontal medial en el aprendizaje y en el recuerdo diferido, junto al núcleo caudado izquierdo y tálamo derecho en el reconocimiento. No se ha encontrado alteración en pruebas de reconocimiento junto a preservación de las de recuerdo diferido (Balthazar, Yasuda, Cendes, y Damasceno, 2010; Howieson et al., 2011). Según la teoría del proceso dual, el reconocimiento puede ocurrir mediante dos procesos independientes denominados de recolección (recuerdo específico de un suceso o ítem en su contexto concreto) o de familiaridad (sensación vaga de haberse encontrado previamente un

elemento, persona o lugar, sin recordar un contexto concreto). Investigaciones realizadas con pruebas de reconocimiento que requieren del proceso de recolección, muestran alteración en sujetos con MCIa o con EA, mientras que los procesos de familiaridad no aparecen alterados en sujetos con MCIa, pero sí en aquellos con EA (Ally, 2012; Embree, Budson, y Ally, 2012). Tareas de reconocimiento tipo si/no (se basan en procesos de recolección) muestran alteración en individuos con MCIa, mientras que las que implican elección forzosa (se basan en procesos de familiaridad) están preservadas. Esta discrepancia se atribuye a sustratos anatómicos diferentes, el hipocampo estaría implicado en los procesos de recolección, y la corteza peririnal y posiblemente entorrinal y parahipocámpica en los procesos de familiaridad; asimismo, el lóbulo frontal y parietal estarían posiblemente implicados en el reconocimiento, precisándose más investigación al respecto (Ally, 2012; Westerberg et al., 2013).

En cuanto a los subtipos de DCL, una investigación con sujetos diagnosticados de DCL amnésico, mutidominio y de afectación única no amnésica, muestra diferentes perfiles mnésicos en cada subtipo. Los sujetos con DCL amnésico, de forma similar a lo que sucede en la EA inicial, se caracterizan por una codificación limitada con un rápido olvido, errores de intrusión en recuerdo diferido (libre y con claves) y reconocimiento, y bajas puntuaciones en recuerdo libre diferido y reconocimiento diferido, mientras que los sujetos con DCL de afectación cognitiva múltiple (multidominio) obtienen puntuaciones bajas en recuerdo libre diferido y más altas en reconocimiento diferido, errores en el reconocimiento diferido caracterizado por intrusiones de la lista B (lista de interferencia). Por último el grupo con DCL de afectación única no amnésica (disejcutiva) muestra puntuaciones de recuerdo libre diferido y reconocimiento preservadas, diferenciándose únicamente de los controles en el reconocimiento diferido

por la mayor tendencia a reconocer palabras no presentadas previamente en la lista de aprendizaje, pero pertenecientes a la lista B (de interferencia), característico de los síndromes frontales (Libon et al., 2011). En sujetos con lesiones prefrontales, los procesos mnésicos de codificación y recuperación están alterados debido a un fallo en la utilización de pistas estratégicas o en la capacidad para organizar la información en función de un criterio propio o semántico (por ejemplo, en tareas de listas de palabras que contienen frutas, especias y herramientas, recordar las palabras agrupándolas en dichas categorías). Sin embargo, dichos sujetos presentan un rendimiento normal cuando la información a recordar se presenta en un contexto organizado, como el recuerdo de una historia. En pruebas de reconocimiento aunque inicialmente las investigaciones no encontraban alteración, sí aparecen cuando en la tarea hay distractores relacionados semánticamente con las palabras a recordar, observándose una alteración del proceso de codificación y recuperación estratégico. Otras alteraciones presentes en las pruebas de memoria episódica en pacientes con perfil de alteración frontal son la capacidad para recordar información contextual (aspectos espaciotemporales del suceso), así como la susceptibilidad a la interferencia (aumento durante el recuerdo del número de palabras erróneas pertenecientes a la lista de interferencia o a un contenido previo), debido a la afectación en la capacidad de seleccionar y manipular información (Baddeley et al., 2010; Baldo y Shimamura, 2002).

Otras tareas de memoria episódica frecuentemente utilizadas para el diagnóstico del DCL implican el recuerdo de historias previamente presentadas, recuerdo inmediato, diferido y reconocimiento. En dichas tareas sujetos con DCL obtienen resultados inferiores a los sujetos sanos de edad (Irish et al., 2011) y sujetos con MCIa muestran puntuaciones en recuerdo inmediato y diferido de historias entre los controles sanos y

sujetos con EA inicial (Grönholm-Nyman, Rinne, y Laine, 2010). En este tipo de pruebas es importante alertar sobre la posible influencia de la escolaridad en su capacidad para diferenciar a los sujetos con DCL, al observarse que en sujetos con baja escolaridad únicamente se observan diferencias entre controles y pacientes con EA inicial, mientras que en sujetos con elevada escolaridad aparecen entre los tres grupos (Baek et al., 2011). Pruebas que requieren recordar el nombre de personajes de fotografías presentadas previamente (memoria asociativa) y tareas de reconocimiento de caras son también algunas de las tareas que diferencian a sujetos con DCL. En pruebas de recuerdo diferido del nombre del personaje de una fotografía, los sujetos con DCL obtienen menores puntuaciones que los sujetos controles sanos (Irish et al., 2011), y en tareas de reconocimiento de caras presentadas previamente (inmediato y diferido), sujetos con MCI amnésico se comportan como los sujetos sanos de edad y se diferencian únicamente de los sujetos con EA leve (Seelye et al., 2009).

En cuanto al tipo de material, se observa un mejor reconocimiento de imágenes que de palabras (efecto superioridad de imágenes) en sujetos mayores sanos y en los diagnosticados de EA inicial o MCI amnésico único y multidominio (Ally, Gold, y Budson, 2009; Deason, Hussey, Budson, y Ally, 2012; O'Connor y Ally, 2010), por lo que algunos autores proponen utilizar pruebas con imágenes en lugar de material verbal, como un indicador más adecuado del funcionamiento cotidiano (Embree et al., 2012).

3.2.1.2 Memoria semántica

Diversas investigaciones muestran deterioro en sujetos con MCI amnésico o EA inicial en tareas de **memoria semántica** como denominación de objetos y de personas

famosas y/o tareas de fluencia semántica (Joubert et al., 2010; Price et al., 2012). Un peor rendimiento en denominación de personajes famosos respecto a la de objetos, especialmente en la modalidad visual, también aparece en sujetos con MCI amnésico o EA inicial, probablemente debida a la mayor complejidad del análisis visuoperceptivo de caras y a la alteración de la memoria semántica añadida a los déficits visuoperceptivos leves en dicho procesamiento. A nivel anatómico, en sujetos con MCIa o EA inicial se ha observado relación entre la atrofia del lóbulo temporal anterior y córtex prefrontal inferior izquierdo con el deterioro de la memoria semántica (Joubert et al., 2010); recientemente el área entorrinal y peririnal e hipocampo anterior también se han relacionado con dicha memoria (Barbeau et al., 2012). En sujetos con MCI no amnésico (afectación única y multidominio) no se ha observado alteración en la memoria semántica (Saunders y Summers, 2011).

3.2.1.3 Atención, memoria de trabajo y funciones ejecutivas

Las **funciones ejecutivas** aluden a un conjunto de capacidades cognitivas heterogéneas asociadas al lóbulo frontal, el cual está implicado en creatividad, ejecución de actividades complejas, desarrollo de las operaciones formales del pensamiento, conducta social, toma de decisiones, y juicio ético y moral. Existen diferentes definiciones y modelos cognitivos sobre el funcionamiento del lóbulo prefrontal y funciones ejecutivas, que no expondremos al no ser el objetivo de la presente tesis, excepto el modelo del ejecutivo central de Baddeley y Hitch (1974) y el SAS de Norman y Shallice de 1986, al basarse en ellos la *BADS* (ver apartado 4.4.2 del capítulo 4). Las funciones ejecutivas incluyen, entre otras capacidades cognitivas: formación de conceptos, razonamiento abstracto, toma de decisiones, planificación y resolución de

problemas (anticipación, selección de objetivos, planificar y escoger las acciones, elementos y secuencias necesarios para alcanzar un objetivo, y monitorizar y corregir la estrategia en caso necesario), flexibilidad cognitiva (cambiar de idea o estrategia, o actualización de criterios cognitivos), velocidad de procesamiento, secuenciación y ordenación temporal de sucesos e inhibición de respuestas automáticas. Otras funciones cognitivas como la memoria de trabajo y la atención (focalizada, sostenida, selectiva, dividida y alternante) están implicadas en el funcionamiento de las funciones ejecutivas; igualmente los procesos ejecutivos participan en la memoria prospectiva y la memoria episódica. En cuanto a las bases anatómicas, la atención y funciones ejecutivas dependen de redes neuronales distribuidas, que abarcan cortezas asociativas frontal y parietal, estructuras subcorticales y conexiones de sustancia blanca; no olvidemos que los lóbulos prefrontales tienen conexiones tanto corticales como subcorticales, que explicarían la participación de dicho lóbulo en numerosas tareas cognitivas. Las tareas de memoria de trabajo implican a la corteza prefrontal dorsolateral y ventrolateral, corteza parietal y cerebelo; las pruebas de inhibición y control de interferencia se relacionan con la corteza cingulada anterior, córtex prefrontal orbital y giro frontal inferior; la flexibilidad cognitiva con el prefrontal dorsolateral, prefrontal medial, giro supramarginal y estriado; la planificación con la corteza prefrontal dorsolateral derecha, cingulado posterior y ganglios basales; la toma de decisiones con el prefrontal ventromedial y dorsolateral, ínsula y amígdala; la multitarea con el prefrontal rostral, y la atención alternante y velocidad de procesamiento con la sustancia blanca y circuito frontoparietal (Tirapu, García, Luna, Verdejo, y Ríos, 2012; Tirapu y Luna, 2011).

Al evaluar funciones ejecutivas en sujetos con MCI se observa alteración en tareas que implican planificación y resolución de problemas, memoria de trabajo,

control inhibitorio, flexibilidad mental, atención dividida y atención alternante, entre otras funciones, mientras que las de razonamiento o juicio están preservadas (Brandt et al., 2009); no obstante otros estudios sí muestran presencia de alteración en tareas de razonamiento o juicio en sujetos con MCI (Aretouli, Tsilidis, y Brandt, 2013). El deterioro selectivo de los déficits de funciones ejecutivas observados en el MCI se ha atribuido a los diferentes circuitos neuronales implicados; las tareas alteradas en el estudio de Brandt y cols. (2009) implican principalmente al córtex prefrontal dorsolateral, y las de razonamiento al córtex orbitofrontal y sus conexiones estriadas, talámicas y límbicas (Brandt et al., 2009).

En cuanto a los subtipos de DCL y la alteración de las funciones ejecutivas, dicha alteración aparece incluso en los sujetos con MCIa (Chen et al., 2013). El estudio de Brandt y cols. (2009) muestra la presencia de alteración de funciones ejecutivas en todos los subtipos de MCI, incluido el MCI amnésico de afectación única, apareciendo la mayor alteración en los sujetos con diagnóstico de MCI multidominio. No obstante, en el momento del diagnóstico de dichos sujetos no se realizaron pruebas de funciones ejecutivas. La ausencia de valoración de funciones ejecutivas en sujetos con DCL ha sido observada por Johns y cols. (2012), quien defiende la necesidad de incorporar pruebas de funciones ejecutivas a la exploración neuropsicológica de dichos sujetos. La alteración de funciones ejecutivas en tareas que implican atención dividida, memoria de trabajo, planificación y especialmente inhibición, en sujetos con MCIa (único y multidomino) también se observa en el estudio de Johns y cols. (2012). La alteración en pruebas que implican adquisición de reglas, atención sostenida, flexibilidad mental, control inhibitorio, atención selectiva, utilización de estrategias, atención dividida, y memoria de trabajo espacial, también se ha encontrado en sujetos con MCI amnésico y

no amnésico (únicos o múltiples), diferenciándose ambos subgrupos únicamente por la presencia en el grupo MCIa de la afectación mnésica. Al realizar un seguimiento longitudinal a 20 meses, en dichos pacientes se observa estabilidad diagnóstica con un aumento del deterioro en atención sostenida en ambos grupos y de atención dividida en el grupo MCI amnésico (Saunders y Summers, 2011).

3.2.1.4 Navegación espacial

La **navegación espacial** es el proceso que decide y mantiene la trayectoria de un punto, pudiendo ser egocéntrica y aloecéntrica. La navegación egocéntrica recurre a representaciones centradas en el propio cuerpo, codifica la información espacial desde el punto de vista del observador y proporciona un conocimiento inflexible de la ruta, por lo que se utiliza en rutas aprendidas fijas. La navegación aloecéntrica se centra más en el objeto que en el observador y recurre a los mapas cognitivos del sujeto, basados en la posición de los hitos del ambiente memorizados por el sujeto y relativos a otros hitos y en las distancias y orientaciones estimadas por el sujeto. En cuanto a la localización anatómica, la navegación egocéntrica se relaciona con el núcleo caudado y lóbulo parietal, y la aloecéntrica con estructuras del lóbulo temporal medial como hipocampo (el hipocampo anterior se relaciona con el aprendizaje espacial y creación de mapas cognitivos, mientras que el posterior se asocia con el almacén de mapas cognitivos de la memoria espacial o memoria a largo plazo espacial), giro parahipocampal y córtex frontal, asociándose la corteza retrosplenial a la conversión de representaciones egocéntricas en aloecéntricas. Recordemos que el córtex frontal también se ha relacionado con la memorización del orden temporal de los acontecimientos, mantener la información espacial en la memoria de trabajo, planificar, seleccionar una estrategia

adecuada, monitorizar la conducta y/o cambiar de estrategia en caso necesario (Lithfous, Dufour, y Després, 2013).

En sujetos de edad se observa un menor rendimiento en la navegación aloécéntrica, asociado a un descenso global de funciones cognitivas como las ejecutivas, memoria de trabajo y atencionales. En la EA además de alteración de la memoria espacial y de funciones perceptivas, aparece la desorientación topográfica, tanto en la capacidad para crear y usar mapas cognitivos (navegación aloécéntrica) como para procesar la información centrada en el cuerpo para auto-orientarse (navegación egocéntrica). Los sujetos con EA muestran alteración en recordar rutas previamente aprendidas, en el reconocimiento y recuerdo libre de hitos, en el recuerdo del orden temporal de los hitos, en calcular direcciones, en el dibujo de rutas en un mapa, etc. Por su parte los sujetos con DCL muestran una menor afectación que los sujetos con EA, pero ligeramente mayor que la esperada por la edad, tanto en la navegación aloécéntrica como egocéntrica, mostrando deterioro en tareas que implican dibujo de mapas, localización de hitos en mapas, recuerdo libre de hitos, recuerdo orden temporal de los hitos y señalar direcciones. Dependiendo del tipo de MCI los estudios muestran un perfil diferente: en sujetos con MCI amnésico se ha observado una alteración de la navegación únicamente aloécéntrica, en sujetos con MCI amnésico multidominio tanto aloécéntrica como egocéntrica y en individuos con MCI no amnésico los resultados eran equivalentes a los de sujetos normales (Lithfous et al., 2013). Del mismo modo se han encontrado diferencias en el tipo de navegación alterada, en función del perfil de afectación mnésico presentado por los sujetos con MCI. En sujetos con MCI y un perfil mnésico de afectación de la codificación y evocación (perfil hipocámpico, típico de la EA) aparece afectación tanto aloécéntrica como egocéntrica similar a la de sujetos con

EA, mientras que los sujetos con MCI y un déficit de recuperación (perfil frontal), muestran una alteración únicamente aloécéntrica o de menor afectación que la de los anteriores (Laczó et al., 2009).

Un estudio reciente sobre la alteración de memoria episódica mediante pruebas ecológicas que incluyen exploración y codificación activa, muestra alteración en sujetos MCIa y EA inicial tanto en memoria espacial egocéntrica como aloécéntrica, proponiendo los autores el uso de tareas de navegación espacial aloécéntrica para distinguir a los sujetos con MCIa de sujetos sanos de edad. La exploración activa en sujetos con MCIa, EA inicial y controles repercute en un mejor recuerdo de la información espacial aloécéntrica y del recuerdo de elementos del entorno. Igualmente, los sujetos con MCIa y los controles muestran también mejoría en el recuerdo inmediato de información temporal (el recuerdo del orden en el que suceden los acontecimientos) (Plancher, Tirard, Gyselinck, Nicolas, y Piolino, 2012).

3.2.1.5 La memoria prospectiva

La **memoria prospectiva** (MP) es indispensable para poder realizar actividades como recordar citas, tomar una medicina o realizar proyectos futuros, y tener un funcionamiento independiente en la vida cotidiana. La MP implica mantener la intención en espera, mientras el sujeto realiza otra actividad (acción en curso), hasta que llega el momento correcto marcado por la señal previamente establecida (expiración de un periodo de tiempo preestablecido o aparición de un estímulo concreto del ambiente), en el cual el sujeto debe realizar la acción anteriormente planeada (acción objetivo). Es decir, la MP implica planificar la acción objetivo, recuperar la intención en el momento

correcto y ejecutar la acción, además del componente más retrospectivo de almacenar la acción objetivo y la señal asociada (conlleva codificación y recuerdo a largo plazo). Factores motivacionales, memoria episódica, memoria de trabajo, funciones atencionales y ejecutivas (planificación, supervisión estratégica del ambiente externo para detectar el suceso externo disparador o controlar el paso del tiempo, inhibición de respuestas inadecuadas y cambiar entre tareas que se ejecutan simultáneamente), son las principales funciones cognitivas implicadas en la MP.

La mayoría de los estudios sobre la MP se han realizado con tareas basadas en suceso, en las que los sujetos deben de realizar una acción concreta ante un estímulo señal. Según McDaniel y Einstein (2000) existen dos tipos de procesamiento posibles para recuperar la intención prospectiva: el automático o el seguimiento estratégico. Aspectos como el grado de asociación entre la señal y la acción a realizar, la prominencia de la señal respecto al contexto en el que ocurre y la forma en que la tarea en curso estimula o no a procesar las características del suceso señal (pista), determinan qué proceso se utiliza, así como las funciones cognitivas implicadas. Cuando la señal está altamente asociada con la acción a realizar o es prominente respecto al estímulo procesado en la tarea en curso o es una señal focal (la tarea en curso estimula el procesamiento de las características de la tarea objetivo, que son procesadas durante la codificación de las instrucciones de memoria prospectiva), el sujeto recordará la intención prospectiva al aparecer la señal mediante un proceso automático, espontáneo (asociativo-reflexivo). Por el contrario, si existe una baja asociación entre la señal y la acción a realizar, la prominencia de la señal es baja, o la señal no es focal (el procesamiento de la tarea en curso no estimula el procesamiento de características de la señal), se requerirán procesos estratégicamente dirigidos para detectar la señal y

recordar la intención prospectiva asociada. A nivel anatómico, diversas investigaciones muestran que en las tareas focales el área temporal medial, especialmente el hipocampo (imprescindible en tareas de memoria episódica y espacial), interviene en el proceso de recuperación asociativo automático que subyace a la recuperación de la intención de la acción objetivo, proponiendo que las áreas frontales estarían implicadas en formar una representación integrada de la acción objetivo y coordinar la ejecución de dicha acción. En cambio en las tareas no focales, las áreas prefrontales (especialmente zonas lateral y medial del área 10 de Brodmann) sí estarían implicadas en la recuperación de la intención mediante control estratégico. Del mismo modo, la zona parietal posterior se ha relacionado con la capacidad de detectar la señal en tareas focales, y estructuras subcorticales como los núcleos talámicos también han sido propuestas como necesarias para la correcta realización de tareas de MP (Costa, Caltagirone, y Carlesimo, 2011a; Gordon, Shelton, Bugg, McDaniel, y Head, 2011; McDaniel y Einstein, 2011).

La recuperación de la intención no conlleva necesariamente la realización de la acción, se necesita que el sujeto deje la tarea en curso y mantenga la intención hasta que las condiciones sean las adecuadas para efectuar la acción objetivo y la realice. Para mantener activada la intención y disponible la representación integrada de la acción objetivo tras un intervalo de tiempo, se ha propuesto que interviene la memoria de trabajo asociada a las funciones prefrontales, posiblemente la zona del córtex prefrontal dorsolateral. En cuanto a la planificación en la MP, tampoco existen muchas investigaciones al respecto, observándose en sujetos sanos mayores deterioro en tareas complejas, atribuido a una alteración de funciones ejecutivas. Uno de los efectos de la MP más observado en las investigaciones es la paradoja de la edad: en tareas tradicionales “de laboratorio” los sujetos de edad obtienen peores resultados respecto a

los jóvenes, mientras que en situaciones de la vida real o tareas no artificiales, no se observan diferencias significativas. Una hipótesis explicativa recurre al papel de las funciones ejecutivas en la MP y al hecho de que el funcionamiento frontal se altera con la edad (investigaciones muestran una reducción en volumen de las áreas prefrontales), por lo que las tareas de MP con una elevada planificación o memoria de trabajo o que requieren una supervisión estratégica para detectar el momento apropiado para efectuar la acción o las que implican demorar la realización tras recuperar la intención, mostrarán deterioro al estar mediadas por las funciones frontales. Por el contrario las que implican mínima planificación, recuperación espontánea de la intención como las tareas focales, o que no hay demora entre la señal y la realización de la acción objetivo, muestran ausencia o mínimo deterioro (McDaniel y Einstein, 2011).

En cuanto a los sujetos con DCL, diversos estudios muestran en sujetos con MCI amnésico y no amnésico un descenso en el rendimiento de tareas de memoria prospectiva, que no se atribuyen únicamente a la alteración de la memoria episódica, sino también a un fallo de la alteración cognitiva que subyace al componente prospectivo, probablemente de atención y funciones ejecutivas. Dicha alteración en el componente prospectivo puede ser debida a la dificultad de dirigir multitareas, más que a una reducción de recursos atencionales y de funciones ejecutivas, al tener que compartirlos con la tarea en curso (Costa et al., 2011a, 2011b). No obstante, el deterioro de funciones ejecutivas como planificación, supervisión y cambio de estrategia, no explica totalmente la alteración de la MP, ya que en tareas con baja demanda de recursos atencionales y ejecutivos, que recurren a un proceso automático, la alteración de los sujetos con DCL se puede deber a un fallo de codificación de la asociación entre el suceso y la acción prospectiva esperada (memoria episódica), que provocaría que el

suceso señal fuera menos eficiente en disparar la acción prospectiva. Diversas investigaciones muestran que a medida que las demandas ejecutivas de las tareas de MP aumentan, el rendimiento de los sujetos con DCL desciende, lo cual explica la mayor alteración observada en sujetos con DCL de las tareas basadas en tiempo, respecto a las basadas en sucesos. De acuerdo con lo cual se sugiere utilizar para discriminar entre sujetos sanos y con DCL, tareas que requieran la supervisión más estratégica para detectar el suceso señal (Costa et al., 2011a).

3.2.2 Características neuropsicológicas del deterioro cognitivo leve que progresa a EA

En cuanto a las **características neuropsicológicas** de los sujetos con DCL que progresarán a EA (fase prodrómica), la alteración más frecuente es de memoria episódica, especialmente en pruebas de recuerdo diferido, observándose además déficits en velocidad de procesamiento, funciones ejecutivas, atención, funciones visuoespaciales, lenguaje y memoria semántica (Bondi et al., 2008; Carter, Caine, Burns, Herholz, y Lambon Ralph, 2012; Silverberg et al., 2011). En lo referente al descenso de puntuaciones en pruebas de memoria episódica no parece ser progresivo, durante varios años el descenso es leve y estable, seguido de un rápido declinar antes del diagnóstico de demencia (dicho descenso también se observa en la memoria semántica), por lo que un abrupto declinar en memoria episódica se propone como predictor de inminente demencia. Igualmente la existencia de diferencias significativas entre puntuaciones verbales versus espaciales (perfil cognitivo asimétrico) (Bondi et al., 2008), alteración de memoria prospectiva, de navegación y memoria espacial, de funciones ejecutivas, o la pérdida del efecto de práctica repetida han sido propuestos

como predictores tempranos de demencia (Duff et al., 2011; Gazova et al., 2012; Reinvang et al., 2012; Silverberg et al., 2011). A lo largo de este apartado describiremos las principales alteraciones de memoria episódica y funciones ejecutivas consideradas como predictores tempranos de demencia, por ser objeto de nuestra investigación.

Con respecto a los **subtipos de MCI** y su riesgo de progresión a demencia, los resultados son heterogéneos. Petersen (2004) alega que el subtipo con mayor riesgo de conversión a demencia por EA es el MCIA (único) (Damian et al., 2013; Petersen, 2011), mientras que otros investigadores defienden que el subtipo de MCI multidominio tiene el mayor riesgo de conversión a demencia (Aretouli et al., 2013; Brandt et al., 2009) y a demencia por EA (Peraita, García-Herranz, y Díaz-Mardomingo, 2011), y otros autores alegan que el subtipo DCL amnésico multidominio es el que presenta un mayor riesgo de conversión a demencia (Brodsky et al., 2013) o demencia por EA (Mitchell y Shiri-Feshki, 2009). Al mismo tiempo se ha investigado el papel del MCI denominado ejecutivo (MCIE, caracterizado por alteración de funciones ejecutivas) como posible predictor de EA, mostrando resultados inconcluyentes, ya que mientras unos defienden su papel predictor (Reinvang et al., 2012) otros defienden que la alteración únicamente de funciones ejecutivas no se debe a un subtipo nuevo de MCI, sino que es un síntoma de un estadio temprano de EA (Storandt et al., 2008), o niegan el papel predictor de las funciones ejecutivas (Farias, Mungas, Reed, Harvey, y DeCarli, 2009; Manly et al., 2008) (ver apartado 3.3.1 del presente capítulo).

Con respecto a las pruebas de **memoria episódica**, los sujetos con DCL que progresan a EA muestran un menor recuerdo diferido de historias que aquellos que mantienen el diagnóstico, así como un peor recuerdo de nombres de personajes

asociados a fotografías, proponiéndose este último para diferenciar a sujetos con DCL debido a EA (Irish et al., 2011). En un seguimiento a dos años de sujetos con MCI, el recuerdo diferido de historias se considera predictor de demencia, mientras que a los cuatro años de seguimiento no aparece entre dichos predictores (Aretouli, Okonkwo, Samek, y Brandt, 2011; Aretouli et al., 2013). En pruebas de reconocimiento, los falsos reconocimientos han sido propuestos como indicador de conversión de MCIa (único y múltiple) a EA, asociados al papel de monitorización y verificación que realizan las funciones ejecutivas en la memoria (Ally, 2012). Otro aspecto que diferencia a los sujetos con MCI que progresan y los que no, es el perfil de afectación de memoria episódica; el contraste entre el rendimiento en el recuerdo libre y el reconocimiento en pruebas de memoria episódica puede diferenciar entre déficits debidos a fallos en la codificación y consolidación, de aquellos que se deben a fallos de recuperación. En el caso de los sujetos que progresan a EA se ha observado un perfil de alteración en la codificación (déficits en recuerdo libre y con claves, perfil hipocámpico), mientras que en los que no progresan se caracteriza por ser de recuperación (déficit en recuerdo libre y normalización en el recuerdo con claves, perfil frontal) (Sinai, Phillips, Chertkow, y Kabani, 2010).

En lo referente a las **funciones ejecutivas** y el DCL que progresa a EA, sujetos con DCL amnésico y afectación de funciones ejecutivas (memoria de trabajo, flexibilidad mental, atención dividida e inhibición de respuestas automáticas) que progresan a EA, no se diferencian de los que permanecen estables en las funciones ejecutivas evaluadas (Irish et al., 2011). Por el contrario, otros estudios muestran en sujetos con DCL alteración en tareas de funciones ejecutivas como atención dividida y sostenida, memoria a corto plazo (implican retención de pequeñas cantidades de

material durante intervalos de pocos segundos) y capacidad de memoria de trabajo (Summers y Saunders, 2012), así como en tareas que implican flexibilidad mental y cambiar rápidamente entre tareas en sujetos con MCIa (único) (Sinai et al., 2010), que se han propuesto como indicadores de EA prodrómica. Tareas que evalúan funciones ejecutivas de control inhibitorio y fluencia verbal permiten discriminar a los sujetos sanos de edad que progresarán a demencia de aquellos que se mantendrán cognitivamente estables, con un descenso en el rendimiento de dichas tareas un año antes del descenso cognitivo, pero no en pruebas que evalúan atención dividida, planificación, flexibilidad mental o memoria episódica (Clark et al., 2012). Un declinar acelerado específico en el rendimiento de pruebas de funciones ejecutivas, también se ha encontrado entre dos y tres años antes del diagnóstico de EA, mientras que el de memoria episódica aparecía unos 7 años antes (Grober et al., 2008). En una investigación longitudinal efectuada en sujetos con MCI durante cuatro años, se observa a los dos años que únicamente las tareas que evalúan flexibilidad mental, inhibición de respuestas automáticas (control inhibitorio), y aprendizaje de reglas y conceptos, predicen la conversión a demencia (Aretouli et al., 2011), relacionándose, a los cuatro años, todas las tareas con dicho riesgo (tareas de inhibición de respuestas dominantes, flexibilidad mental, planificación y resolución de problemas, toma de decisiones y razonamiento, memoria de trabajo, atención dividida y alternante, aprendizaje de conceptos y reglas, y cambio de criterio), destacando especialmente las tareas de inhibición de respuestas automáticas. Con todo, los autores declaran que la edad y pruebas globales de alteración cognitiva y funcional son los mejores predictores de la conversión a demencia (Aretouli et al., 2013). Según ellos, la progresión de MCI a demencia se debe a una degeneración de mecanismos cognitivos no asociados específicamente a las funciones ejecutivas, sino más generales, tal y como defiende la

hipótesis de un fallo de sistemas cognitivos múltiples. La hipótesis alega que en las fases tempranas de EA no está únicamente afectado el lóbulo temporal medial, sino también otras zonas como las frontales y parietales (Bäckman, Small, Jones, Berger, y Jonsson, 2005), por lo que las pruebas neuropsicológicas que requieren para su realización la participación de diversas funciones cognitivas o varias redes neuronales difusas, serán más susceptibles de afectación que aquellas que evalúan funciones anatómicamente localizadas (Aretouli et al., 2013). Estudios con pruebas de neuroimagen muestran que existe una superposición entre pruebas neuropsicológicas concretas y zonas cerebrales, ya que ciertas áreas de la corteza intervienen en diversas actividades cognitivas requeridas en una gran variedad de pruebas neuropsicológicas. Zonas como la región frontal medial, circunvolución temporal superior e inferior, región temporal medial, área fusiforme y circunvolución cingulada posterior, se han implicado en procesos cognitivos básicos tales como la atención y motivación, imprescindibles para la realización de cualquier test (Ahn et al., 2011). La memoria episódica, las funciones ejecutivas y otras funciones cognitivas alteradas en la EA, dependen de la integridad e interacción de grandes redes neurales, la alteración incluso en fases de predemencia por EA, de diversas funciones cognitivas además de las mnésicas (principalmente atencionales y de funciones ejecutivas), lleva a definir a la EA como una enfermedad de redes neurales múltiples de gran extensión (Perry y Hodges, 1999; Seeley, Crawford, Zhou, Miller, y Greicius, 2009; Silverberg et al., 2011; Storandt et al., 2008). Estudios realizados en sujetos con EA y EA temprana, muestran que la alteración mnésica se debe a redes de memoria distribuidas, que incluirían al lóbulo temporal medial (hipocampo y corteza adyacente) y a un conjunto de regiones corticales que incluyen al precuneus y cingulado posterior. Igualmente, las redes corticales frontoparietales relacionadas con procesos atencionales y de funciones ejecutivas

interactuarían con dichos sistemas de memoria y múltiples dominios cognitivos, a medida que la alteración cognitiva progresa (Seeley et al., 2009; Sperling et al., 2011). Pruebas de neuroimagen en sujetos con MCI muestran afectación del lóbulo temporal medial, cambios en redes neuronales que implican al córtex prefrontal dorsolateral y cíngulo anterior (ambos se relacionan con alteraciones en funciones ejecutivas), cíngulo posterior (se relaciona con redes mnésicas) y regiones entorrinales (observado en sujetos con MCIa y MCI con alteración de funciones ejecutivas) (Reinvang et al., 2012). Por otra parte, investigaciones con pruebas funcionales en sujetos con EA y MCI, muestran diferentes patrones de activación de redes neuronales, mientras que unas redes están hipofuncionando, como es el caso de las redes de memoria distribuidas, otras están hiperactivadas (redes frontales) posiblemente como mecanismo de compensación para mantener la eficiencia cognitiva (Agosta et al., 2012; Han et al., 2012; Pievani, de Haan, Wu, Seeley, y Frisoni, 2011; Sperling et al., 2010). Factores como la reserva cognitiva se han propuesto como moduladores de la reorganización de los patrones de activación y desactivación, observados en sujetos con EA y MCI (Bosch et al., 2010). Recientemente se han observado diferentes patrones de activación en sujetos con MCI, en fases iniciales el rendimiento en tareas ejecutivas se beneficia de la reorganización cerebral, con una hiperactivación de las redes frontoestriadas, aunque en fases más avanzadas, el rendimiento en las tareas está alterado y el patrón de ausencia de hiperactivación e hipoactivación es similar al de los sujetos con EA (Clément, Gauthier, y Belleville, 2013; Johnson et al., 2012).

Por último, la **combinación de predictores** (estructurales, neuropsicológicos y/o biomarcadores) parece ser la mejor solución para predecir la EA (Venneri et al., 2011; Yu et al., 2012). Estudios recientes utilizando métodos estadísticos multivariados

defienden que es mejor una combinación de predictores que una única medida de memoria episódica, para una mejor diferenciación de los sujetos MCIa (afectación única) que convertirán a EA. Dicha combinación incluye: pruebas de memoria episódica, tareas de memoria que implican reconocimiento, tareas de memoria visuoespacial, pruebas ejecutivas de inhibición y atención dividida y velocidad de procesamiento. A nivel de los subtests, se obtienen diferencias significativas entre los que progresan y los que no en el recuerdo inmediato, diferido y reconocimiento de historias, recuerdo inmediato de la copia de una figura compleja, aprendizaje y recuerdo diferido de una lista de palabras, velocidad de procesamiento y velocidad en tareas de atención dividida. Además, los autores recomiendan la utilización de diversas pruebas de memoria (verbal, visuoespacial, recuerdo de historias, aprendizaje y recuerdo de listas de palabras) para aumentar el poder discriminatorio (Chapman et al., 2011).

3.2.3 Síntomas funcionales en el deterioro cognitivo leve

Aunque originalmente la preservación funcional del individuo era un requisito para el diagnóstico de MCI, en el "Internacional Working Group on MCI" celebrada en Suecia en el 2004 se revisó dicho criterio, consensuando sus miembros que los sujetos con MCI preservan las AVD básicas, con una posible mínima afectación de las funciones instrumentales complejas (Winblad et al., 2004). Diversos estudios muestran en los sujetos con DCL un descenso en sus **actividades funcionales** respecto a los sujetos sanos de edad, y mejores que las de los sujetos con demencia (Bombin et al., 2012; Gold et al., 2012). En cuanto a los subtipos, se observa una mayor afectación de actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD) en los sujetos con DCL de afectación multidominio respecto a los de afectación única (Gold et al., 2012), así como

una relación de las capacidades funcionales de los sujetos con MCI con sus subtipos; los sujetos con MCI amnésicos (único y multidominio) muestran afectación en el manejo de finanzas (en otros estudios la alteración de finanzas se ha considerado predictor de conversión a demencia), mientras que los MCI no amnésicos (afectación única y multidominio) presentan alteración en actividades relacionadas con salud y seguridad, correlacionando la alteración en AIVD con el grado de deterioro cognitivo global, pero no con el deterioro mnésico ni de funciones ejecutivas (Bangen et al., 2010; Gold et al., 2012). En otros estudios, el deterioro en funciones ejecutivas se ha relacionado con la alteración en AIVD en sujetos con MCI amnésico (único y múltidominio) o con EA leve (Marshall et al., 2011). Por otra parte, la alteración funcional en actividades multitarea de la vida diaria (requieren priorizar entre demandas competitivas, crear, organizar y mantener múltiples metas y submetas, mantener y activar intenciones demoradas, así como cambios entre tareas) también se observa en sujetos con MCI. Dichos sujetos aunque mantienen preservado el conocimiento de lo que tienen que hacer, no son capaces de usarlo para completar adecuadamente cada submeta y tareas objetivo, atribuyendo el número de tareas incompletas e imprecisas a fallos de la memoria retrospectiva más que de las funciones ejecutivas, que estarían más relacionadas con la eficiencia de la realización de dichas tareas (Schmitter-Edgecombe, McAlister, y Weakley, 2012).

3.2.4 Síntomas psicológicos, conductuales y emocionales en el DCL

Al evaluar la aparición de **síntomas psicológicos y conductuales** en sujetos con DCL, la depresión parece ser el síntoma más frecuente, observándose además irritabilidad, ansiedad, problemas de sueño y apatía. La euforia, delirios y alucinaciones

son los menos frecuentes (Peters et al., 2012; Rosenberg et al., 2011; Shahnawaz et al., 2013). En cuanto a los subtipos, los sujetos con DCL con alteración de funciones ejecutivas (únicas o multidominio) presentan una mayor frecuencia de síntomas y de mayor gravedad, respecto a los sujetos que no presentan dicha alteración, mientras que los sujetos con DCL amnésico apenas se diferencian de los no amnésicos (únicamente por una menor aparición de actividad motora aberrante). Una mayor frecuencia en depresión, ansiedad, agitación, irritabilidad, desinhibición y trastornos del sueño, también se ha observado en sujetos con DCL con alteración disejecutiva (Rosenberg et al., 2011).

En lo referente a la conversión de DCL a EA, la presencia de síntomas psicológicos y conductuales se han relacionado con un aumento del riesgo de conversión (Rosenberg et al., 2013). Síntomas psicóticos (delirios y alucinaciones) y alteraciones de conducta (Reyes-Figueroa et al., 2010), apatía, trastornos del sueño, ansiedad (Somme, Fernández-Martínez, Molano, y Zarranz, 2013) y depresión (Gao et al., 2013), son algunos de los síntomas investigados en el DCL por su posible relación con la conversión a demencia.

Por último, estudios realizados en sujetos con DCL sobre la **cognición social** muestran en tareas de reconocimiento de emociones faciales resultados diversos (McCade et al., 2011). El rendimiento en tareas de reconocimiento de emociones en sujetos con MCI amnésico no se diferencia del de sujetos sanos (Bediou et al., 2009), pero cuando las expresiones son más sutiles, el rendimiento en los sujetos con MCIa se sitúa entre el de los sujetos control y el de los que presentan EA (Spoletini et al., 2008). Igualmente, en los sujetos con MCI de afectación única no se observa alteración,

mientras que en los multidominio sí se observa, relacionándose además con la afectación de las funciones ejecutivas (Teng, Lu, y Cummings, 2007). En cuanto al tipo de emoción, en un grupo de sujetos con diagnóstico de MCI amnésico múltidominio, el reconocimiento de emociones de miedo, tristeza y expresiones neutras están alterados, al igual que en los sujetos con EA leve, mientras que el grupo con MCI amnésico (afectación única) no muestra alteración en el reconocimiento de emociones faciales estáticas de tristeza, miedo, ira y felicidad (Weiss et al., 2008). Dichas alteraciones en el reconocimiento de emociones se atribuyen a un fallo cognitivo, más que a una alteración propia de la cognición social (Kemp et al., 2012). Con respecto a la teoría de la mente y empatía, los sujetos con MCIa muestran un rendimiento no significativamente diferente de los sujetos sanos en el test de la lectura de la mente en los ojos, falsas creencias de primer orden e historias extrañas, al contrario que en el test de falsas creencias de segundo orden, en el cual sí aparecen diferencias significativas entre ambos grupos (Baglio et al., 2011).

3.2.5 Pruebas complementarias en el deterioro cognitivo leve

Los principales hallazgos de **pruebas de neuroimagen** en el DCL han sido explicados en el apartado 2.2.5 del capítulo 2, por lo que no se expondrán de nuevo.

Entre los **biomarcadores** propuestos para detectar el MCI debido a EA figuran los que detectan y cuantifican la proteína cerebral β A y aquellos que muestran el daño cerebral. Entre los primeros aparecen niveles bajos en líquido cefalorraquídeo de β A₄₂ y evidencia en el PET de depósitos de β A. Elevados niveles de tau y p-tau en líquido cefalorraquídeo, pérdida de volumen hipocámpico o atrofia en RM en el lóbulo

temporal medial, reducción de metabolismo de glucosa o hipoperfusión de la corteza ténporoparietal/precuneus detectada mediante PET o SPECT, son algunos de los biomarcadores que muestran el estado o severidad de la enfermedad, aunque no son específicos de EA y aparecen después de los que detectan la proteína β A (Albert et al., 2011). No olvidemos que la recomendación del uso de biomarcadores en los nuevos criterios del NIA-AA, se propone a modo de investigación, resultados conflictivos en nuestras poblacionales y clínicas alertan de la necesidad de continuar investigando en dicho campo (Petersen et al., 2013). La combinación de biomarcadores de líquido cefalorraquídeo con pruebas de neuroimagen (RM estructural o FDG-PET), el genotipo de ApoE o pruebas neuropsicológicas y funcionales, son algunas de las propuestas para aumentar la capacidad discriminativa de los sujetos que convertirán a EA (Cui et al., 2011; Yu et al., 2012). Otras sustancias actualmente investigadas por su posible papel como biomarcadores son las relacionadas con procesos inflamatorios como citoquinas, niveles de glucocorticoides (cortisol salivar), indicadores de estrés oxidativo como isoprostanos, etc. (Albert et al., 2011; Venero et al., 2013).

En cuanto a los **factores genéticos**, la presencia en sujetos DCL de alguna de las mutaciones genéticas autosómicas dominantes referidas en el apartado 2.2.5 del capítulo 2, se consideran indicativos de EA prodrómica (Albert et al., 2011).

3.3 Patología del deterioro cognitivo leve

3.3.1 Epidemiología, factores de riesgo y factores protectores

Una reciente revisión sobre la **prevalencia e incidencia** del DCL en diversos países de los cinco continentes muestra una prevalencia del 0'5% al 42%, dependiendo de la definición utilizada de DCL (intervalos del 3'6%–38'4% para AAMI, 5'1%–35'9% para CIND, 3%–42% para MCI y 0'5%–31'9% para MCIa). El aumento de la prevalencia con la edad se observa en los sujetos con MCI y CIND, pero no en AAMI o MCIa. En cuanto a la incidencia, abarca entre 1'9 y 30'1% en el DCL, siendo en el caso del MCI entre 21'5 y 71'3 y en el MCIa entre 8'5 y 25'9, por cada 1000 personas-año. Dicha variabilidad se explica por las diferentes definiciones, con sus correspondientes criterios, y aspectos metodológicos utilizados en las diferentes investigaciones (Ward et al., 2012). Diferencias en función del sexo (posible factor de riesgo a estudiar) y subtipo de MCI se han encontrado recientemente, con una mayor tasa de incidencia en hombres que cumplían criterios MCI (MCI amnésico y MCI no amnésico), además de encontrarse una mayor incidencia en sujetos con una menor escolaridad (menos de 12 años de escolaridad) y MCI amnésico o MCI no amnésico (Roberts et al., 2012).

Al observar datos de diferentes estudios sobre la conversión de sujetos con DCL a demencia y EA, se observa que la tasa de conversión de MCI a demencia se sitúa entre el 6'3 y 13'4% en estudios clínicos y entre el 1'6 y 9'9% en los poblacionales, y la progresión a EA entre el 6,3 y 10%, en los estudios cínicos y entre el 1'9 y 14'5% en los poblacionales, mientras que para los sujetos con criterios de DCL no MCI, las tasas de

conversión a demencia se sitúan en el 11'7% en los clínicos y entre el 2'9 y 8% en los poblacionales, y en el caso de la progresión a EA entre el 4'1 y 10'4% en los clínicos y entre el 1 y 7'7% en los poblacionales. Al considerar los diferentes subtipos de MCI, la progresión a EA, se sitúa en el 11'7% en los sujetos con MCiA, 12'2% en los sujetos con afectación múltiple y un 4'1% en el MCI de afectación no amnésica. Es decir, la diversidad de criterios diagnósticos y el tipo de población escogida para el estudio (clínicos o poblacionales) repercuten en los diferentes datos obtenidos sobre la tasa de progresión anual a demencia y EA, observándose que el riesgo de conversión a EA es mayor para los sujetos diagnosticados con criterios MCI y para los subtipos de MCI amnésico y multidominio, así como que la mayoría de sujetos con DCL no progresan a medio plazo a demencia o EA (Mitchell y Shiri-Feshki, 2009).

En cuanto a los **factores de riesgo y protectores** en el DCL, al igual que sucede en la EA, los resultados de las investigaciones no son concluyentes. Los factores de riesgo modificables más investigados incluyen: factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, diabetes mellitus, hipercolesterolemia), factores metabólicos (fallo renal crónico, deficiencia de vitaminas como la B₁₂ y la D, hiperhomocisteinemia), factores endocrinos (deficiencia de testosterona, disfunción subclínica de la tiroides, estrógenos), factores relacionados con el estilo de vida (dieta, ejercicio físico, consumo abundante de alcohol, baja actividad mental y consumo de tabaco) (Etgen, Sander, Bickel, y Förstl, 2011), problemas cardíacos, agudeza visual pobre, capacidad olfativa reducida (Sachdev et al., 2012) y antecedentes personales o presencia de depresión (Heilman y Valenstein., 2012). Seguir una dieta mediterránea, un consumo de vino de bajo a moderado, ejercicio físico regular y realizar actividades cognitivas y sociales regularmente, ejercen un efecto protector (Etgen et al., 2011; Geda et al., 2012; Sachdev et al., 2012). Igualmente, un

nivel socioeconómico alto, una elevada educación o una elevada actividad cognitiva reducen el riesgo a tener DCL al promover una mayor reserva cognitiva (Lojo-Seoane, Facal, y Juncos-Rabadán, 2012; Sattler, Toro, Schönknecht, y Schröder, 2012). Revisiones recientes sistemáticas muestran el beneficio de la intervención cognitiva tanto en sujetos sanos de edad como en aquellos con DCL diagnosticado (Gates, Sachdev, Fiatarone Singh, y Valenzuela, 2011; Reijnders, Heugten, y van Boxtel, 2013; Simon, Yokomizo, y Bottino, 2012). La presión diastólica, el índice de masa corporal, niveles de afecto positivo y negativo (tendencia a la depresión y a experimentar distrés emocional) y tendencia a un estilo de vida independiente y activo (incluye actividades de la vida diaria de autocuidado como cocinar y comprar, además de viajar y actividades cognitivas novedosas), diferencian a sujetos DCL de sujetos mayores sanos, presentando estos últimos mayores puntuaciones o mayor nivel de actividad en todos ellos. Descenso en presión diastólica, realizar actividades de la vida diaria de autocuidado y afecto positivo, y sobretodo actividades cognitivas novedosas, identifican a los sujetos sanos mayores que no progresarán a DCL (Dolcos, MacDonald, Braslavsky, Camicioli, y Dixon, 2012).

En lo referente a los factores de riesgo genético, tal y como se ha expuesto en el capítulo sobre la EA, la presencia de ApoE4 aumenta el riesgo de tener EA esporádica (Albert et al., 2011).

Con respecto a los subtipos de DCL y la presencia de factores de riesgo y protectores, aunque se requiere más investigación, exponemos las principales diferencias encontradas. La hipertensión es más probable en sujetos con afectación no amnésica más que amnésica (no se considera si es de afectación única o multidominio),

una mayor vida social se observa en sujetos amnésicos respecto los no amnésicos, la presencia del alelo ApoE4 o de depresión es más probable en sujetos con afectación múltiple que en la única (no se considera la presencia de amnesia), y una mayor actividad mental se observa en los sujetos con afectación única respecto la multidominio. En cuanto a las diferencias debidas al sexo, los hombres en tratamiento con antihipertensivos, antidepresivos o que realizan ejercicio físico regular es más probable que tengan un DCL no amnésico que amnésico, al igual que las mujeres con hipertensión. Los hombres con mayor nivel de colesterol es más probable que tengan una afectación única que múltiple y aquellos con ApoE4 positivo una afectación multidominio que única (Sachdev et al., 2012).

3.3.2 Neuropatología y neurotransmisión en el deterioro cognitivo leve

La patología subyacente al DCL no está aún establecida. Placas y ovillos neurofibrilares, patología vascular, déficits neuroquímicos, daño celular, procesos inflamatorios, estrés oxidativo, cambios mitocondriales, disfunción sináptica, alteración en el metabolismo de proteínas, homeostasis metabólica alterada, y cambios en la actividad genómica, son algunos de los cambios patológicos encontrados en el DCL y actualmente investigados (Stephan et al., 2012).

Diversos estudios muestran que los depósitos de **β amiloide** no parecen ser el factor patológico principal que define la transición a DCL. En algunos sujetos con DCL se observan depósitos de β amiloide, cuya distribución parece situarse entre la observada en sujetos sanos y sujetos con EA. En sujetos sanos de edad se ha encontrado una distribución de placas difusas en el córtex temporal, similar a la de los sujetos con

DCL, de placas neuríticas mayor en el córtex frontal medial y amígdala en sujetos con DCL respecto controles sanos, y en regiones corticales al comparar sujetos con DCL y EA temprana. Los sujetos con DCL y EA temprana se distinguen de los controles sanos por la ratio $\beta A_{42}/\beta A_{40}$ tanto soluble como insoluble, mientras que los descensos en niveles de βA_{1-42} y un aumento en niveles de tau fosforilada en LCR puede ser biomarcador de demencia. Otra posibilidad actualmente investigada es si los monómeros y oligómeros de βA subyacen a la toxicidad amiloide, provocando la alteración de la función sináptica en el DCL, provocando el declinar cognitivo.

En cuanto a los **ovillos neurofibrilares**, aunque los criterios de los estadios de Braak parecen no delimitar entre controles sanos, DCL y EA pero sí a sujetos con DCL amnésico y no amnésicos, otros estudios sugieren que la patología de ovillos subyace a la transición entre controles, DCL y EA, como muestra un aumento significativo de la distribución de los ovillos en la amígdala, corteza entorrinal, subículum y parietal inferior en sujetos DCL respecto controles.

Los estudios sobre la pérdida neuronal en el DCL se han centrado en el lóbulo temporal medial, zonas como la corteza entorrinal muestran pérdida neuronal en el DCL y se han relacionado con la progresión a EA. Un importante descenso en plasticidad sináptica en el hipocampo y una diferente alteración de proteínas presinápticas implicadas en la plasticidad neuronal en el córtex, también se observa en sujetos con DCL, junto a indicadores de estrés oxidativo en el hipocampo y córtex temporal. Anormalidades tempranas en factores tróficos se han encontrado en sujetos que progresan a DCL, lo que incide en las neuronas colinérgicas del prosencéfalo, cuya supervivencia depende de factores tróficos de crecimiento.

En cuanto a los **neurotransmisores** y DCL, se conoce muy poco al respecto. Algunos de los resultados encontrados muestran una elevada actividad de colinacetiltransferasa en el hipocampo y córtex frontal superior, que se interpreta como una estrategia compensatoria durante la fase predemencia y que quizá precede a una pérdida de inputs de axones colinérgicos durante la progresión clínica a EA, así como una reducción en los receptores colinérgicos (se desconoce si pre o postsináptica o en ambos) y una posible alteración noradrenérgica (Mufson et al., 2012).

4. LAS PRUEBAS ECOLÓGICAS RBMT Y BADS, Y EL DETERIORO COGNITIVO LEVE

4.1 Concepto de pruebas ecológicas

Con el término de **pruebas ecológicas** se alude a un conjunto de tests que mediante tareas similares a las que realizamos en la vida diaria, permiten determinar la presencia o ausencia de afectación cognitiva. Dichas pruebas se caracterizan por una elevada validez ecológica (ver apartado 4.3.1 del presente capítulo) y combinan el rigor científico de las pruebas tradicionales estandarizadas (recurren a técnicas estadísticas para valorar la afectación o preservación de las funciones cognitivas del paciente, e identificar sus puntos fuertes y débiles) con técnicas observacionales. Los tests ecológicos, a diferencia de los tradicionales cuya finalidad se relaciona más con el diagnóstico, se centran más en la rehabilitación y en valorar la capacidad del paciente para vivir independientemente y poder reincorporarse a su actividad laboral anterior, además de predecir los problemas cognitivos que se encontrarán en la vida cotidiana y realizar recomendaciones para reducir sus efectos (Spooner y Pachana, 2006; Wilson et al., 2003).

4.2 Fundamentos teóricos de las pruebas ecológicas

Las pruebas ecológicas combinan la perspectiva neuropsicológica de los tests tradicionales (ver apartado 4.2.1 del presente capítulo) con la psicología cognitiva (ver apartado 4.2.2 del presente capítulo) y con la aproximación de la psicología conductual

(ver apartado 4.2.3 del presente capítulo), lo que permite valorar tanto la naturaleza de la afectación cognitiva como las capacidades residuales y los problemas para afrontar las situaciones de la vida diaria (Wilson, 1987; Wilson et al., 2003). En los siguientes subapartados se describen los aspectos de cada una de estas disciplinas, que han influido en la elaboración de los tests ecológicos.

4.2.1 Neuropsicología

La **neuropsicología** estudia la relación entre el cerebro y la conducta, y pretende identificar los sistemas y estructuras cerebrales implicados en las funciones cognitivas, para valorar si existe afectación, su grado, etc. Del mismo modo, la neuropsicología, identifica y describe las características de etiologías concretas, diagnósticos o síndromes tales como demencia, síndrome Korsakoff, etc., además de ayudar a establecer planes de rehabilitación cognitiva (Lezak, Howieson, Bigler, y Tranel, 2012; Wilson, 1987).

Las principales **aportaciones** de la neuropsicología a la perspectiva ecológica incluyen:

- Proporcionar conocimientos sobre la organización cerebral, que permiten a los terapeutas seleccionar a los pacientes más adecuados para aplicar una técnica de tratamiento concreta.

- Establecer el nivel intelectual del paciente junto a su funcionamiento cognitivo general, para determinar si es posible una participación activa en la terapia y qué intervención es la más adecuada.

- Partiendo de la información sobre el diagnóstico y su evolución, facilitar a los terapeutas la selección de estrategias de tratamiento más adecuadas y su duración, así como establecer un pronóstico y evolución de los cambios cognitivos esperados.
- A partir de los resultados obtenidos en la valoración, proporcionar información sobre los puntos fuertes y débiles del paciente para desarrollar el plan terapéutico (Wilson, 1987).

Con todo a pesar de los diversos aspectos positivos, la evaluación neuropsicológica tradicional no está exenta de **limitaciones**, entre las cuales se incluyen:

- La evaluación neuropsicológica pretende realizar un diagnóstico específico, a partir del rendimiento alterado en tests neuropsicológicos, a pesar de que diversas causas pueden producir un mismo resultado en un test (por ejemplo puntuaciones bajas en la repetición de dígitos numéricos se pueden deber a déficit de atención, ansiedad, afasia, etc.) (Wilson, 1987; Wilson et al., 2003).
- Los tests clásicos se centran en si el sujeto puede o no realizar la tarea, sin analizar la forma en que el sujeto realiza la tarea, los errores que comete, o por cuánto no alcanza la meta, por ejemplo, analizan más cómo trabaja la memoria que lo que una persona puede hacer en la vida diaria con la capacidad de memoria que posee (Wilson, 1987).

- En ocasiones sujetos con lesiones cerebrales sin afectación aparente en las actividades de la vida cotidiana, y sujetos con afectación cognitiva diagnosticada, obtienen resultados adecuados en las pruebas neuropsicológicas, es decir, no muestran alteración cognitiva. La neuropsicología para decidir si la actuación en un test es normal o no, suele recurrir a alguna referencia de funcionamiento ideal como comparaciones normativas estándar o individuales, o bien a puntos de corte. En la mayoría de los casos, aunque las comparaciones normativas individuales son más apropiadas para determinar si se han producido cambios en las funciones cognitivas (consisten en administrar el mismo test en diferentes ocasiones al mismo sujeto y comparar los resultados entre valoraciones), se aplican las estándar al no contar con evaluaciones previas del sujeto (Lezak et al., 2012; Petersen, 2003a; Wilson, 1987). En la estandarización, las puntuaciones obtenidas por el sujeto se comparan con la media de las puntuaciones obtenidas en dicho test por sujetos de su misma población y edad, e incluso mismo nivel de escolaridad, o bien con la media de puntuaciones obtenidas por sujetos de la misma población con edades consideradas óptimas para la función evaluada (por ejemplo, sujetos entre 20 y 34 años cuando evaluamos memoria) siguiendo el modelo biológico de envejecimiento; sin embargo, cerca de la mitad de la población no obtiene puntuaciones alrededor de la media, por lo que a menos que tengamos una valoración previa al daño, no sabremos si el rendimiento bajo es significativo. Por otra parte, un descenso posterior a un nivel previo normal, no proporciona mucha información sobre el patrón o extensión de la afectación (Lezak et al., 2012; Petersen, 2003a; Wilson, 1987). En cuanto al punto de corte, es otro tipo de medida normativa

que recurre a métodos y puntuaciones estadísticas para clasificar a individuos en grupos diagnósticos, siendo más adecuados que las comparaciones normativas (Petersen, 2003a).

- Los tests neuropsicológicos se diseñan en una cultura concreta y para su aplicación en dicha cultura y dado que, además, la propia situación de aplicación de los tests es una situación social con reglas culturales implícitas no universales (relación entre dos personas extrañas, que implica intimidad y privacidad, y subordinación y autoridad; el examen se realiza en una situación de aislamiento; se basa en una comunicación formal donde el sujeto debe obtener los mejores resultados posibles, en un tiempo concreto o lo más rápidamente posible, y los objetos a usar son conocidos por los miembros de la cultura en que fue elaborado el test), es difícil que no se produzca un sesgo en los resultados, recomendándose para evitarlo: aplicar estrategias de valoración adecuadas a la cultura objetivo, no aplicar siempre tests psicométricos y usar valoraciones más cualitativas cuando se requieran, desarrollar test menos dependientes de la cultura, recurrir a formas de interpretar los tests no basadas en estrategias psicométricas tradicionales, así como realizar adaptaciones de las pruebas y estudios de normalización de los resultados a las diferentes culturas y poblaciones (Ardila, 2005).
- A pesar de la importancia de desarrollar estandarizaciones y conseguir datos normativos, la mayoría de los tests existentes no están ni adaptados ni estandarizados en población española (Peña-Casanova, Gramunt, y Gich, 2004), por lo que se utilizan baremos provenientes de otras culturas y

poblaciones, con el consiguiente sesgo en las interpretaciones (Lezak et al., 2012).

- La mejoría de las puntuaciones en un test no implica que el paciente pueda realizar correctamente diversas funciones en su vida diaria (no es una medida adecuada para valorar los resultados de la intervención en la vida diaria), igualmente, mejorías en la vida cotidiana no conllevan necesariamente mejorías en los tests tradicionales; no olvidemos que los tests tradicionales evalúan al paciente mediante tareas no relacionadas con situaciones de la vida diaria (Wilson, 1987).
- Los tests tradicionales pueden provocar al paciente reacciones de frustración y estrés cuando es incapaz de realizar correctamente la tarea (Wilson, 1987).
- Los tests tradicionales, e incluso los ecológicos, se aplican en condiciones de laboratorio, donde destaca la artificialidad de la situación, afectando a la validez ecológica (especialmente deseable cuando se pretende una finalidad rehabilitadora) y a la posterior generalización de resultados (Wilson, 1987; Wilson et al., 2003).
- El efecto de práctica repetida consiste en la mejoría en la actuación tras valoraciones repetidas con el mismo material, e incluso procedimiento o instrucciones, y es especialmente importante en los tests de memoria, al aprender el sujeto la manera más efectiva de acercarse a la tarea. Es una consecuencia no deseada, observable en los tests con componente de

velocidad, en tests con una única solución y en tareas que requieren respuestas infrecuentes o no familiares, además de los que implican aprendizaje. En los test con efecto techo, el efecto de práctica es más probable que ocurra entre la primera y segunda valoración. Una posible forma de evitarlo consiste en realizar dos o más exploraciones basales antes de introducir la condición experimental, o bien contar con formas paralelas de un mismo test, sin embargo, la ausencia del efecto de aprendizaje cuando se espera su aparición es clínicamente significativa y un aspecto a valorar. Por último, es preciso tener en cuenta que la naturaleza de los propios tests puede afectar a la estabilidad de las puntuaciones en sujetos sanos, mientras que las habilidades verbales tienden a mantenerse más estables a lo largo de los años, las puntuaciones de memoria muestran una gran variabilidad (Bläsi y cols. 2009; Lezak et al., 2012).

4.2.2 Psicología cognitiva

La **psicología cognitiva** trata sobre la naturaleza de los procesos mentales implicados en la realización de las actividades cognitivas básicas como la producción y comprensión del lenguaje, el reconocimiento de objetos, el almacenamiento de la información en la memoria, etc., además de interesarse en procesos cognitivos sumamente complejos como el razonamiento y solución de problemas, la naturaleza cognitiva de la interacción social, la formación de nuestras creencias sobre el mundo, etc. La evaluación del desempeño de tareas cognitivas concretas, en personas con capacidades cognitivas intactas, permite a la psicología cognitiva estudiar y establecer modelos sobre dichos procesos mentales (Coltheart, 2001). Dichos modelos pretenden

facilitar la comprensión e interpretación del funcionamiento y disfunción de las funciones cerebrales; ofrecer estrategias para aminorar el impacto de las alteraciones cognitivas; aportar conocimientos sobre las habilidades cognitivas existentes en los pacientes (por ejemplo, el aprendizaje de pacientes amnésicos); ayudar a predecir las capacidades cognitivas con mayor probabilidad de responder al tratamiento, y proporcionar un marco teórico para desarrollar pruebas neuropsicológicas (Wilson, 1987; Wilson et al., 2003).

Del marco de la psicología cognitiva ha surgido la **neuropsicología cognitiva**, cuyo principal objetivo es formular y evaluar teorías sobre los procesos cognitivos normales, a partir de los datos obtenidos en personas con trastornos cognitivos (adquiridos o del desarrollo). La neuropsicología cognitiva afirma que no existen variaciones cualitativas a nivel de la arquitectura del sistema cognitivo, entre personas neurológicamente intactas. Considera que en las personas con afectación cerebral el sistema premórbido es el mismo, aunque actualmente tengan diferentes sistemas como consecuencia de dicha afectación, además, al tratar sobre la mente (arquitectura funcional) recurre a modelos de diagramas y flechas para representar los procesos cognitivos, a diferencia de la neuropsicología que se centra sobre el cerebro (localización anatómica) (Caramazza y Coltheart, 2006; Coltheart, 2001; Ellis y Young, 1992; Rapp y Goldrick, 2006).

4.2.3 Psicología conductual

Ante la existencia de un trastorno neurológico, la neuropsicología tradicional debe recurrir a técnicas de terapia de conducta para identificar y definir los problemas

conductuales que repercuten en la vida cotidiana del paciente. La **psicología conductual** defiende que la conducta está influenciada por el ambiente, evaluándola en una situación concreta (se centra en lo que una persona hace, por ejemplo, olvida nombres de personas), a diferencia de lo que sucede en la evaluación neuropsicológica tradicional, donde la respuesta obtenida se considera signo de una alteración subyacente (se centra en lo que una persona tiene, por ejemplo, síndrome amnésico), además, al contrario que la perspectiva tradicional que no espera fluctuaciones, la psicología conductual asume la posible no estabilidad de la conducta. En cuanto a su finalidad, mientras que la valoración neuropsicológica tradicional se realiza con fines diagnósticos y se relaciona indirectamente con el tratamiento, la conductual se enfoca al tratamiento.

La evaluación conductual consiste en la recolección sistemática, organización e interpretación de información sobre la persona y su situación, para determinar y cuantificar la naturaleza de los problemas de la vida diaria relacionados con déficits cognitivos, proporcionar estrategias para el cambio conductual y generalizar el cambio a otras situaciones y conductas, lo que se consigue a través de la observación de la conducta problemática (conducta observable, clara y definida de forma no ambigua) mediante observadores externos o por el propio sujeto con autorregistros, cuestionarios, etc. Dicha observación permitirá establecer objetivos y submetas de la terapia, desde el inicio del programa de forma explícita, para conseguir disminuir la conducta problema y aumentar las deseadas (pueden ser conductas modificadas y/o adaptadas de un repertorio preexistente en el paciente). Uno de los principios conductuales más aplicados en la evaluación y rehabilitación con orientación ecológica es subdividir los objetivos en subpasos fáciles de alcanzar (Wilson, 1987; Wilson et al., 2003). Es decir, la valoración conductual pretende identificar y definir los problemas a tratar, responder

a preguntas relacionadas con la futura vida social-laboral-familiar del paciente (si podrá volver a su domicilio y continuar con su actividad laboral, cómo afectan los problemas cognitivos al paciente y a su familia, etc.), determinar el tratamiento y el tipo de estrategias de actuación más adecuado a utilizar por el paciente y su familia, y medir la eficacia de la intervención. Todo ello implica usar de diversas fuentes teóricas: teoría del aprendizaje, neuroplasticidad, procesamiento de información, lingüística, psiquiatría, etc.

4.3 Validez ecológica

4.3.1 Conceptos generales

La **validez ecológica** de los tests neuropsicológicos alude al grado en el cual el rendimiento mostrado por el sujeto en la prueba se correspondería con su actuación en diversas situaciones de la vida real. Dicha validez empezó a ser tenida en cuenta en la evaluación neuropsicológica hacia finales de 1980, cuando surgieron test como el *RBMT* con una finalidad más rehabilitadora que diagnóstica. Posteriormente con la aparición de la neuropsicología forense aumenta dicho interés al ampliarse las funciones del neuropsicólogo, que pasan a realizar valoraciones y recomendaciones sobre las capacidades cognitivas de individuos con afectación cognitiva y su funcionamiento en la vida diaria y laboral; no obstante, existen pocas investigaciones sobre la validez ecológica tanto de las pruebas neuropsicológicas ecológicas como de las tradicionales (Chaytor y Schmitter-Edgecombe, 2003; Spooner y Pachana, 2006).

Generalmente para establecer la validez ecológica de una prueba se recurre a la verosimilitud y/o a la veracidad⁴. La **verosimilitud** se refiere al grado de semejanza entre la tarea cognitiva que implica el test y la demanda cognitiva de la situación cotidiana, y por tanto exige abandonar los tests tradicionales y construir nuevas pruebas (un claro ejemplos son el *RBMT*, la *BADS* y el resto de tests llamados ecológicos). La **veracidad** es el grado en que los tests existentes se relacionan estadísticamente con otras pruebas que predicen el funcionamiento cotidiano (escalas clínicas, cuestionarios, autorregistros, cuestionarios de informantes, observación de tarea simuladas, etc.). Los diversos estudios existentes sobre la veracidad, en tests tradicionales, no aportan resultados concluyentes (Chaytor y Schmitter-Edgecombe, 2003; Chaytor, Schmitter-Edgecombe, y Burr, 2006), mientras que diversos estudios con tests ecológicos muestran correlación con medidas de la vida diaria (Chaytor y Schmitter-Edgecombe, 2003; Wilson et al., 1989; Wilson, Evans, Emslie, Alderman y Burgess, 1998). Esta disparidad de resultados se debe, entre otros factores, a: las diferentes poblaciones utilizadas en los diferentes estudios (diversos estudios mantienen que la validez ecológica de los tests ejecutivos varía dependiendo del tipo de población neurológica y del grado de afectación) (Chaytor et al., 2006; Chaytor y Schmitter-Edgecombe, 2003; Wood y Lioffi, 2006), los diversos test tradicionales analizados, las limitaciones propias de los tests tradicionales (ver apartado 4.2.1 del presente capítulo), las diversas amenazas a la validez ecológica (ver apartado 4.3.2 del presente capítulo), y al uso de diferentes tipos de instrumentos para medir la capacidad cognitiva en la vida diaria (cuestionarios, autorregistros, escalas clínicas, etc.). Paralelamente, el hecho de que los tests neuropsicológicos no valoren una única función impide que se pueda afirmar que la relación existente entre ambas medidas se deba exclusivamente al componente

⁴ Traducción de los términos ingleses “verisimilitude“ y “veridicality” respectivamente.

considerado por el test, por ejemplo, en un test que valora funciones ejecutivas al estar también implicada la velocidad de procesamiento, atención, comprensión, etc., no se puede afirmar que la relación existente entre dicha tarea y las medidas de la vida diaria se deban exclusivamente al componente ejecutivo del test, además diversos estudios indican que dicha función cognitiva engloba varios componentes que no tienen por qué estar relacionados entre ellos, y que otros aspectos como los emocionales y sociales intervienen en las funciones ejecutivas de la vida cotidiana (Chaytor, et al., 2006; Wood y Lioffi, 2006). Por otra parte, otros factores como el nivel cognitivo premórbido, las estrategias compensatorias y las demandas ambientales intervienen en la relación existente entre el rendimiento en los test neuropsicológicos y las medidas de funcionamiento cognitivo en la vida diaria. Es decir, dichos factores afectan a la habilidad de los tests neuropsicológicos para predecir el funcionamiento cognitivo en la vida real, por lo que deberían considerarse al efectuar predicciones sobre las capacidades cognitivas en la vida cotidiana (Chaytor, et al., 2006; Chaytor y Schmitter-Edgecombe, 2003).

A pesar de las investigaciones que apuntan a la superioridad de los tests neuropsicológicos caracterizados por la verosimilitud en predecir las capacidades cognitivas en tareas cotidianas, respecto a los tradicionales (Chaytor y Schmitter-Edgecombe, 2003; Spooner y Pachana, 2006), y que muchos tests tradicionales presentan una baja relación con las medidas del funcionamiento de la vida cotidiana; la mayoría de los neuropsicólogos continúan realizando predicciones sobre el funcionamiento en la vida real del paciente en función de su experiencia y de la validez aparente del test. La **validez aparente** se refiere a que un test aparentemente mida la función cognitiva especificada (por ejemplo en un test que se supone valora memoria,

las tareas que lo forman implican realizar actividades como memorizar listas, recordar caras, etc.), pero aunque dicha validez es necesaria para la deseabilidad social, no implica verosimilitud (aunque es elevada en los tests que la presentan), ni se basa en aspectos técnicos o estadísticos del test. Una posible solución consiste en incluir en el protocolo de valoración entrevistas, cuestionarios u otros métodos observacionales, además de los tests neuropsicológicos tradicionales y “ecológicos” para realizar predicciones más válidas mediante la integración de dicha información (Chaytor y Schmitter-Edgecombe, 2003; Spooner y Pachana, 2006).

4.3.2 Principales amenazas a la validez ecológica en la valoración neuropsicológica tradicional

- La evaluación neuropsicológica pretende conseguir el mejor rendimiento posible del sujeto, mientras que los tests ecológicos se centran en lo que el individuo puede hacer, no en lo que hace. A su vez, la valoración tradicional, para conseguir la mejor actuación, se realiza en un ambiente controlado (ver limitaciones de las pruebas neuropsicológicas en el apartado 4.2.1 del presente capítulo), muy diferente a la situación real, por lo que proporciona poca información sobre cómo actuará el sujeto en situaciones reales (Chaytor y Schmitter-Edgecombe, 2003; Spooner y Pachana, 2006).
- Otro aspecto conflictivo es determinar qué mide realmente el test, ya que no existe un acuerdo general sobre el constructo que subyace a una tarea neuropsicológica (por ejemplo, no existe acuerdo en la definición de funciones ejecutivas), ni sobre la función cognitiva evaluada por la prueba (por ejemplo,

un mismo test como los cubos del test de inteligencia de Wechsler para adultos o WAIS puede considerarse que evalúa funciones ejecutivas, praxias constructivas manipulativas, funciones visuoespaciales, flexibilidad,...). Todo ello obstaculiza el poder seleccionar medidas apropiadas de capacidades cognitivas cotidiana relacionadas con el test (Chaytor y Schmitter-Edgecombe, 2003).

- Una evaluación cognitiva tradicional únicamente proporciona un ejemplo de la conducta del paciente en una situación concreta, que puede variar a través de las situaciones y del tiempo. Factores como ansiedad, muerte reciente de un familiar, enfermedad, etc. pueden afectar a los resultados, no siendo adecuada su generalización a otras situaciones de la vida cotidiana (Chaytor y Schmitter-Edgecombe, 2003).
- El uso de estrategias compensatorias (listas, notas, etc.) habituales en la vida diaria, no está incluido en la valoración tradicional, por lo que se produce una subestimación de lo que el sujeto puede hacer en su vida cotidiana. Si se valoran las estrategias compensatorias, los recursos ambientales, el nivel intelectual previo y los puntos fuertes del sujeto, se puede realizar una predicción más realista y recomendaciones más adecuadas sobre cómo el paciente puede compensar sus déficits y adaptar el ambiente para realizar sus actividades cotidianas y laborales (Chaytor, et al., 2006; Chaytor y Schmitter-Edgecombe, 2003).
- Finalmente, recordar que la afectación cognitiva suele cursar con alteraciones emocionales, psicológicas, conductuales y físicas, que pueden ser fluctuantes

(por ejemplo, los aspectos emocionales) y que además suelen afectar de forma diferente a la exploración neuropsicológica y a la realización de las actividades cotidianas. Por ejemplo, un paciente con problemas motores no puede volver a su actividad laboral previa por motivos físicos, pero realiza correctamente los tests cognitivos, mientras que otro sujeto falla en los tests tradicionales pero, debido al restablecimiento de su situación familiar, mejora emocionalmente y no muestra alteraciones en su vida cotidiana (Chaytor y Schmitter-Edgecombe, 2003).

4.4 Características de las pruebas ecológicas RBMT y BADS

4.4.1 Test conductual de memoria Rivermead

El test **RBMT** se diseñó para proporcionar información sobre los problemas de memoria en la vida diaria; pretendía determinar qué pacientes con daño cerebral son susceptibles a tener problemas mnésicos en la vida cotidiana y reflejar cambios a lo largo del tiempo. No se desarrolló siguiendo un modelo concreto de memoria, a diferencia de la mayoría de los tests tradicionales, sino que se pretendía realizar un test simple, que pudiesen acertar la mayoría de sujetos normales, que destacase por su validez ecológica (tan deseada en la rehabilitación) y que en lugar de centrarse en cómo trabaja la memoria y en proporcionar datos sobre los factores subyacentes a las puntuaciones obtenidas, incidiese en lo que una persona puede hacer con la capacidad de memoria que posee. El RBMT, al igual que los tests tradicionales, recurre a puntuaciones estandarizadas, lo que le diferencia de medios de valoración conductuales como los cuestionarios, asimismo, comparte con la psicología conductual la simulación

de situaciones, al ser las subpruebas del *RBMT* situaciones análogas a las de la vida cotidiana. Dichas situaciones (o subtests) se seleccionaron, a partir de informes obtenidos en el estudio de Sunderland, Harris, y Baddeley (1983) y de observaciones efectuadas en el Rivermead Rehabilitation Center de Oxford, al ser problemáticas para pacientes con traumatismo craneoencefálico (población a la que inicialmente iba dirigida la prueba).

De los ítems considerados en el **estudio piloto**, realizado en pacientes traumáticos con o sin afectación mnésica y con un grupo control con edades comprendidas entre 17 y 60 años, se excluyó del *RBMT* definitivo el subtest “aprendizaje de una nueva habilidad”. Dicho subtest requería aprender a programar la hora en un aparato digital mediante 6 pasos; no obstante, en la última versión del *RBMT* (*RBMT-3*) se ha incorporado un subtest de características similares, “aprendizaje de una tarea novedosa” (Wilson, 1987; Wilson et al., 1989, 2008). Respecto al comportamiento de los sujetos en el estudio piloto destacar que todos los pacientes traumáticos con afectación mnésica fallaron como mínimo tres ítems, mostrándose como los más difíciles para este grupo los subtests: *recuerdo del nombre y apellido*, *recuerdo de la pertenencia* (el más fallado), *recuerdo de la cita y reconocimiento de caras* (el ítem de la historia no figura en el estudio piloto como un subtest) (Wilson, 1987).

En lo referente al **estudio original de validación** de los autores del *RBMT*, se reclutaron 176 sujetos con daño cerebral y edades comprendidas entre 14 y 69 años (edad media de 44,40) y 118 sujetos control con edades comprendidas entre 16 y 69 años (edad media de 41,17). Se confirmó la existencia de diferencias significativas entre ambos grupos en todas las puntuaciones perfil, consiguiendo los cuatro peores

resultados los ítems: *recuerdo del apellido, recuerdo de la fecha, recuerdo del mensaje y recuerdo de la cita*. El estudio mostró que el *RBMT* permite detectar déficits específicos al observarse diferencias significativas entre los pacientes que habían sufrido un accidente vascular cerebral y aquellos con traumatismo cerebral, diferenciándose en las puntuaciones perfil del *recuerdo del nombre y apellido, recuerdo de la cita, reconocimiento de dibujos, orientación, recuerdo inmediato y diferido de la historia* y puntuación *perfil total* (Wilson et al., 1989). En cuanto a la aplicación del *RBMT* en sujetos mayores de 70 años, Cockburn y Smith (1989) demostraron que es adecuada si se siguen normas adicionales de aplicación y corrección, pero no el uso de los puntos de los corte estandarizados obtenidos en sujetos menores de 70 años (ver apartado 4.5.1 del presente capítulo) (Cockburn y Smith, 1989).

Con respecto a la **validez** de la prueba, además de una elevada validez aparente, el *RBMT* demuestra validez ecológica, tanto si se considera la verosimilitud (Spooner y Pachana, 2006) como la veracidad (Chaytor y Schmitter-Edgecombe, 2003). Entre los puntos fuertes del *RBMT* destacan que es fácil de comprender, de usar y de interpretar (requisitos prácticos en un test psicológico) y que se puede aplicar a una gran variedad de contextos ambientales y en diversas ocasiones, gracias a sus formas paralelas (cuatro versiones diferentes) que evitan el efecto de la práctica repetida (en el estudio original de la prueba el grupo control obtuvo una ligera tendencia a dicho efecto únicamente en el subtest *recuerdo de la pertenencia*) (ver apartado 6.2.3 del capítulo 6) (Wilson et al., 1989). Dichas versiones han permitido realizar seguimientos a sujetos con problemas de memoria entre cinco y diez años después de la valoración inicial, y así demostrar la relación existente entre las puntuaciones obtenidas por dichos sujetos en el *RBMT* y la capacidad del sujeto para tener un empleo remunerado y/o vivir independientemente

(Wilson, 1991). En el estudio de validación original las cuatro versiones existentes mostraron correlaciones significativas entre todas ellas y una fiabilidad de formas paralelas adecuada (el análisis de varianza revela que ninguna es más fácil que las otras). El hecho de que la forma A y D obtengan una menor correlación en las puntuaciones screening que en las perfil se atribuye a que la puntuación perfil proporciona una estimación más fiable y precisa de las capacidades mnésicas, al no basarse exclusivamente en puntuaciones tipo acierto o fallo (puntuaciones 1 o 0) que no consideran los casos en que el sujeto realiza parte de la tarea correctamente. Dichas puntuaciones perfil se recomiendan preferiblemente sobre las globales en el caso de sujetos mayores de 70 años (ver apartado 4.5.1 del presente capítulo) (Wilson et al., 1989).

En lo concerniente a la comparación del *RBMT* con **pruebas tradicionales de memoria**, se obtienen correlaciones significativas con la escala de memoria de Wechsler revisada (Wechsler, 1987), la escala de memoria de la batería neuropsicológica Luria-Nebraska (Golden, Purish, y Hammeke, 1985), el test de retención visual de Benton (Benton, 1986) y las subescalas de memoria del Examen Cognitivo de Cambridge (CAMCOG) (Roth et al., 1988) (Makatura et al., 1999; Sánchez-Cánovas y García-Martínez, 1992; Wilson et al., 1989; Yassuda et al., 2010). Lo cual, junto a la ausencia de correlación con otros tests no mnésicos (WAIS) y la correlación con las observaciones de terapeutas sobre los fallos de memoria durante el tratamiento, refuerzan su validez y ayudan a considerar al *RBMT* como un genuino test de memoria más adecuado que los tradicionales para mostrar la repercusión de los déficits mnésicos en la vida cotidiana de los sujetos (Wilson, 1987; Wilson et al., 1989). A su vez, la correlación con el *MMSE* sugiere que es útil su aplicación rutinaria en casos

de sospecha de demencia (Cockburn y Keene, 2001), corroborado por resultados que demuestran su capacidad para discriminar a sujetos con EA o DCL con una adecuada sensibilidad y especificidad (Kazui et al., 2005; Yassuda et al., 2010).

En cuanto al **diagnóstico diferencial** el *RBMT* ha demostrado su utilidad para discriminar, al igual que los tests tradicionales, a sujetos con diferentes diagnósticos (Glass, 1998; Pérez y Godoy, 1998) y en clasificar a sujetos sin deterioro mnésico (Makatura et al., 1999) (ver apartado 4.5.1 del presente capítulo). El *RBMT* fue construido como un test de screening para detectar problemas de memoria de suficiente intensidad como para interferir en el funcionamiento en la vida cotidiana, lo que según sus autores provoca que no sea adecuado para discriminar déficits muy leves de alteración mnésica, por la tendencia al efecto techo de las puntuaciones (obtener máximas puntuaciones) en sujetos normales, y motivó el realizar la versión extendida del *RBMT* o *RBMT-E* (Wilson et al., 1999) (Wall, Wilson, y Baddeley, 1994; Wilson et al., 1989); no obstante, diversas investigaciones, entre ellas una realizada por colaboradores de los autores de la prueba, han demostrado la capacidad de *RBMT* para valorar la función mnésica en sujetos normales o con afectación mnésica leve (Adachi et al., 2013; Huppert y Beardsall, 1993; Kazui et al., 2005; Salorio, Barcia, Fortea, Moya, y Hernández, 2004; Wilson et al., 1989; Yassuda et al., 2010).

En lo tocante a los **subtests del *RBMT*** (ver apartado 6.2.3.1 del capítulo 6) requieren, entre otros aspectos, realizar una acción habitual y retener la información necesaria para un funcionamiento mnésico adecuado en el día a día, además de incluir al igual que los tests tradicionales y siguiendo a la psicología cognitiva: tareas de recuerdo libre, recuerdo con claves y reconocimiento; recuerdo inmediato (con y sin intervalo de

interferencia) y diferido; tareas con material verbal y/o no verbal; tareas de memoria prospectiva y/o retrospectiva, y pruebas de orientación en tiempo, espacio y persona. La memoria retrospectiva se refiere a información adquirida en el pasado, y la valoran los subtests de *recuerdo del nombre y apellido*, *reconocimiento de dibujos*, *recuerdo de la historia*, *reconocimiento de caras* y *recuerdo del recorrido*, mientras que la prospectiva (ver apartado 3.2.1.5 del capítulo 3) se centra en acciones futuras y conlleva diversas operaciones cognitivas. Recordar realizar una acción en un instante concreto (implica generar una pista para recordar realizar la acción en el momento adecuado o utilizar las pistas ambientales asociadas a la acción), recordar la naturaleza de la acción (componente retrospectivo) y realizarla, son las principales operaciones cognitivas que requiere la memoria prospectiva, para lo cual se requiere de un mecanismo indicador de cuando ha llegado la hora de realizar la acción que se puede basar en tiempo (el sujeto debe de controlar internamente el tiempo transcurrido y cuando llega el momento actuar) o en estímulos externos (como coger y/o dejar el sobre en un momento concreto del recorrido en el subtest *recuerdo del mensaje* del *RBMT* o el sonido de la alarma en el subtest de *recuerdo de la cita* de la misma prueba) (McDaniel y Einstein, 2011). En el *RBMT* existen tres subtests que valoran la memoria prospectiva: *recuerdo de la cita*, *recuerdo de la pertenencia* y *recuerdo del mensaje*, aunque algunos autores no consideran de memoria prospectiva al *subtest del mensaje* al no ser autoiniciado, sino en respuesta a la petición del examinador (Strauss, Sherman, y Spreen, 2006). En lo concerniente a la dificultad de dichos subtests depende de aspectos como la prominencia de la pista respecto al contexto, el grado de asociación entre la señal y la acción a realizar y de si la tarea en curso estimula el procesamiento de las características de la pista (Costa et al., 2011a; McDaniel y Einstein, 2011). El subtest de *recuerdo de la cita* es el que implica mayor complejidad, ya que aunque la prominencia de la pista respecto

al contexto es alto, el grado de asociación entre la señal (sonido alarma) y la acción a realizar (hacer una pregunta) es bajo, además de no estimular la tarea en curso el procesamiento de las características de la pista. Por su parte, el subtest *recuerdo del mensaje*, el más fácil cognitivamente, presenta una buena asociación señal-acción y una buena estimulación del procesamiento de la pista por la tarea en curso, una consigna explícita (haz lo que yo hago) e implica una codificación activa que facilita su recuerdo, igualmente, el subtest *recuerdo de la pertenencia* presenta también una buena asociación señal-acción y estimulación del procesamiento de la pista por el contexto.

Por último, aunque el *RBMT* se realizó sin tener en cuenta ningún modelo teórico, sus subtests permiten valorar el proceso de recuerdo y sus etapas al presentar tres condiciones de recuperación (recuerdo libre, recuerdo con claves y reconocimiento) y tres momentos de intervalo de recuerdo (inmediato tras la presentación de la información, después de la interferencia y en diferido), que nos permiten evaluar la codificación, almacenamiento y evocación, junto al proceso de recuperación estratégico de verificación. Los subtests de recuerdo inmediato (*recuerdo inmediato de la historia* y *recuerdo inmediato del recorrido*) orientan sobre la posible alteración del proceso de codificación de la información; los subtests de recuerdo libre (*recuerdo de la historia*, *recuerdo del recorrido*, y *recuerdo del nombre y apellido*) orientan sobre la preservación o no del proceso de recuperación; los subtests que implican recuerdo diferido con claves (*recuerdo del nombre* y *recuerdo del apellido*) proporcionan información sobre la posible integridad de los procesos de codificación y/o almacenamiento de la información (las claves se aplican cuando el sujeto falla el recuerdo libre del subtest) y los subtests de reconocimiento (*reconocimiento de dibujos* y *reconocimiento de caras*) sobre la existencia o no de alteración del proceso estratégico

denominado verificación. Los subtest de memoria prospectiva no los incluimos al incorporar el procesamiento ejecutivo además del mnésico (ver capítulo 3) (Llorente, 2008; Wilson, 2009; Wilson, Cockburn, J., Baddeley, A., y Hiorns, 1991; Wilson, et al., 2003).

4.4.2 Evaluación conductual del síndrome dis-ejecutivo, BADS

La *BADS* es una batería que integra seis pruebas cognitivas, que valoran el funcionamiento ejecutivo del paciente mediante tareas similares a las de la vida diaria, y un cuestionario sobre los problemas emocionales, conductuales y cognitivos (Dysexecutive Questionnaire o DEX) asociados al síndrome dis-ejecutivo (ver apartado 6.2.4 del capítulo 6). Se incluye dentro de los tests ecológicos y pretende predecir los problemas cognitivos derivados del síndrome dis-ejecutivo en la vida cotidiana. Al ser un test ecológico, la batería está orientada a la rehabilitación y a predecir la adaptación del individuo a la vida diaria, es especialmente útil para evaluar y preparar a los pacientes que se trasladan del hospital a situaciones más independientes. Gracias a su diseño permite detectar sutiles déficits, en sujetos que aparentan preservación cognitiva, ya que funcionan correctamente en situaciones estructuradas (Wilson, et al., 1998) e incluso realizan correctamente pruebas tradicionales de funciones ejecutivas (Verdejo-García y Pérez-García, 2007; Wilson et al., 1996).

A nivel teórico la *BADS* se basa en el modelo de memoria de trabajo y ejecutivo central de Baddeley y Hitch (1974) y el modelo del sistema supervisor atencional (SAS) de Norman y Shallice (1986) (Wilson et al., 1998). El modelo multicomponente de Baddeley y Hitch (1974) considera a la memoria de trabajo como un sistema que

mantiene y manipula temporalmente la información y que interviene en la ejecución de actividades cognitivas complejas como razonamiento, comprensión, aprendizaje, etc. Los autores proponen tres componentes en la memoria de trabajo: bucle fonológico, agenda visuoespacial y ejecutivo central. El bucle fonológico y la agenda visuoespacial son dos almacenes temporales de información; en el fonológico la información es acústica y del habla, y en la agenda visuoespacial es visual y espacial. El bucle fonológico incluye un almacén fonológico a corto plazo que, mediante un proceso de repaso articulatorio, almacena temporalmente el material verbal y mantienen el habla interna (autoinstrucciones) implicada en tareas de memoria a corto plazo, mientras que la agenda visuoespacial cuenta con un almacén denominado caché visual y un escriba interno o mecanismo de repetición de la información. Por su parte el ejecutivo central es un controlador atencional de capacidad limitada que selecciona y manipula el material en dichos subsistemas, y funciona siguiendo el modelo de Norman y Shallice (1986). En una revisión posterior del modelo multicomponente (Baddeley, 2000) se especifican las conexiones entre la memoria a largo plazo y los subsistemas fonológico y visuoespacial, y se añade un nuevo elemento, el retén episódico; el cual permite a los componentes de la memoria de trabajo interactuar con la información procedente de la memoria a largo plazo (sistema que permite el almacenamiento de información durante largos periodos de tiempo) y el sistema perceptivo, gracias a su código multidimensional. En cuanto al modelo de Norman y Shallice (1986) propone que existen dos formas de control, uno automático basado en hábitos bien aprendidos y otro voluntario que dependen de un ejecutivo de capacidad atencional limitada o SAS que sitúan en la corteza prefrontal. Cuando el proceso automático no es posible, como ocurre en una situación novedosa o altamente compleja, actúa el sistema atencional supervisor, apareciendo el síndrome disejecutivo (déficits cognitivos tradicionalmente asociados al síndrome frontal) cuando

se produce un fallo en el SAS (enfermos de Alzheimer, traumatismo craneoencefálico severo, etc.). Algunas de las funciones del SAS incluyen: focalizar la atención hacia la tarea en curso, atención dividida entre dos o más tareas, inhibir los estímulos irrelevantes, flexibilidad cognitiva (cambiar de idea o estrategia) y seleccionar objetivos, planificar, monitorizar y corregir la conducta para que sea la apropiada al fin (planificación y resolución de problemas) (Baddeley et al., 2010; Tirapu y Luna, 2011; Wilson et al., 1998).

En el **estudio de validación** de la *BADS*, efectuado en sujetos esquizofrénicos (31 sujetos), controles (216 sujetos) y sujetos con daño cerebral como traumatismos, tumores, AVC, etc. (78 sujetos) (Wilson et al., 1998), se aprecian diferencias significativas entre el grupo control y pacientes esquizofrénicos en la puntuación total perfil y en los subtests: *juicio temporal*, *programación de la acción* y tarea de los 6 elementos modificada. Los pacientes esquizofrénicos presentaban problemas en tareas que implican planificación, supervisión, cambio de estrategia, y resolución de problemas, similares a las de los sujetos con daño cerebral moderado-severo, que no se debían a un descenso en la función intelectual, sino a una afectación específica de la planificación y resolución de problemas. Otros síntomas de afectación frontal como la pérdida de volición, perseveración y fallos en planificación o toma de decisiones, corrección de errores, secuencia de acciones no conocidas, y situaciones que requieren inhibir respuestas habituales, también aparecían en dichos sujetos con esquizofrenia (Evans et al., 1997; Wilson et al., 1998).

El principal punto fuerte de la *BADS* radica en que integra en una sola prueba múltiples tareas que implican funciones ejecutivas, a diferencia de lo que sucede en la

mayoría de pruebas tradicionales que únicamente valoran un aspecto concreto (Bennett et al., 2005). La *BADS* evalúa aspectos como la planificación, razonamiento y solución de problemas, pensamiento conceptual, inhibición de respuestas automáticas y proceso de toma de decisiones, que se incluyen dentro de las heterogéneas funciones ejecutivas. Alteraciones de conducta y de personalidad usualmente frecuentes en lesiones frontales, también son evaluados por la *BADS* mediante el cuestionario DEX (Norris y Tate, 2000). Autores como Bennett y cols. (2005) abogan por no recurrir únicamente a la puntuación perfil total de la *BADS*, ya que se pierde la información proporcionada por los subtests individuales. Diversos estudios sugieren que la aplicación de determinados subtests de la *BADS* es sensible a la afectación de las funciones ejecutivas asociada a patologías concretas como enfermedad de parkinson, traumatismo craneoencefálico, esquizofrenia, demencia Alzheimer, etc. (Canali et al., 2011; Norris y Tate, 2000; Perfetti et al., 2010), por ejemplo, el subtest de la *programación de la acción* y la prueba de 6 elementos modificada se recomiendan aplicar en sujetos que han sufrido traumatismo craneoencefálico (Bennett et al., 2005), mientras que en sujetos con enfermedad de Parkinson la *programación de la acción* al igual que el *juicio temporal*, no se recomiendan (Perfetti et al., 2010).

En cuanto a la **fiabilidad** de la batería, un estudio reciente en población española muestra una fiabilidad adecuada de la escala *BADS* al aplicarla en sujetos con esquizofrenia (Vargas, Sanz, y Marín, 2009). En el estudio de validación de los autores de la prueba se obtuvo una buena fiabilidad inter-evaluadores (Wilson et al., 1998), sin embargo, la *BADS* a diferencia del *RBMT* no es adecuada para valoraciones repetidas, al no disponer de formas paralelas (Wilson et al., 1998). En el estudio de Wilson y cols. (1998) al aplicar por segunda ocasión la *BADS* a los mismos sujetos normales (29

sujetos de los 216 iniciales) se observó una leve tendencia al aumento de las puntuaciones perfil no significativa en todos los subtests, excepto en el subtest mapa del zoológico. Dicha tendencia a la mejoría se atribuye a la pérdida de la novedad asociada a esas tareas, aspecto crítico para evaluar a las funciones frontales, lo cual también se observa en los test tradicionales y que corrobora la idea de que la falta de novedad en la segunda aplicación de un test de funciones ejecutivas, repercute en una fiabilidad test-retest no elevada. La tendencia a obtener puntuaciones más elevadas en la segunda valoración de la *BADS* no era estadísticamente significativa, se mantenía la estabilidad temporal que garantizaba que la mejoría de puntuaciones en aplicaciones repetidas se debía a un mejor rendimiento del sujeto y no al efecto práctica repetida (Wilson et al., 1998). Un estudio posterior realizados con pacientes esquizofrénicos mostró en el subtest de *programación de la acción* y en la puntuación total perfil de la *BADS* mejoras significativas con la administración repetida y la pérdida de novedad del test (Jelicic, Henquet, Derix, y Jolles, 2001). Estos resultados en apariencia contradictorios se explican por el hecho de que los sujetos normales (sin alteración cognitiva) ya obtienen puntuaciones elevadas y sus puntuaciones pueden mejorar poco en una nueva valoración (Jelicic et al., 2001), mientras que en sujetos con problemas atencionales y de memoria la actuación en aplicaciones repetidas del test es menos susceptible al efecto de la pérdida de novedad, al reducirse el recuerdo de la aplicación anterior de la prueba (Wilson et al., 1996).

En lo relativo a la **validez**, la *BADS* muestra una validez adecuada (Bennett et al., 2005; Katz, Tadmor, Felzen, y Hartman-Maeir, 2007; Vargas et al., 2009), así como de constructo (Canali et al., 2011; Norris y Tate, 2000) (ver apartado 6.2.4 del capítulo 6). A nivel de validez ecológica se caracteriza por una buena verosimilitud, mientras

que en veracidad los resultados son contradictorios al igual que ocurre en los tests tradicionales (Chaytor et al., 2006; Evans et al., 1997; Norris y Tate, 2000; Wilson et al., 1998).

En lo referente a la utilidad de la *BADS* para **discriminar entre patologías**, la *BADS* es comparable a las pruebas tradicionales de funciones ejecutivas en su capacidad para discriminar entre sujetos con daño neurológico (traumatismos craneoencefálicos y esclerosis múltiple) y controles (Norris y Tate, 2000), e incluso es más sensible que pruebas tradicionales a la afectación de funciones ejecutivas en sujetos con enfermedad de Parkinson (Perfetti et al., 2010) y en sujetos dependientes de sustancias como alcohol y drogas (abstinentes y en tratamiento en comunidades terapéuticas) (Verdejo-García y Pérez-García, 2007), además de diferenciar a sujetos con esquizofrenia o daño cerebral de controles (Evans et al., 1997; Wilson et al., 1998), y con demencia Alzheimer inicial de individuos con MCI amnésico y/o sujetos sanos de edad (Armentano et al., 2013; Canali et al., 2011).

Con respecto a los **subtests** que componen la *BADS* (ver apartado 6.2.4.1 del capítulo 6), el subtest *cambio de reglas* es la primera prueba de la batería y al igual que tests tradicionales como el Stroop (Stroop, 1935) valora la flexibilidad mental y la capacidad para inhibir una respuesta automática previamente aprendida. El segundo subtest es la *programación de la acción* y al igual que la prueba tradicional Torre de Londres (Culbertson y Zillmer, 2001) es una tarea de planificación y resolución de problemas. El subtest consiste en una tarea práctica que implica resolver un problema novedoso mediante una secuencia compleja de acciones; todos los pasos implican capacidades simples conocidas y para resolverlo se requiere descubrir qué debe hacerse

(formular submetas), planificar la estrategia a seguir (escoger acciones, elementos y secuencias necesarios para alcanzar un objetivo), desarrollar el plan, monitorizar y corregir la conducta para así llegar al objetivo establecido. El siguiente subtest es la *búsqueda de las llaves* que correlaciona con la prueba tradicional Test de laberintos de Porteus (Porteus, 1965), al igual que el subtest de la *BADS* mapa del zoológico (Norris y Tate, 2000), y es análoga a la tarea de la vida real buscar un objeto perdido, muy común en sujetos con daño cerebral adquirido o con EA. Esta prueba requiere capacidades visuoespaciales, realizar inferencias, capacidad de abstracción y de razonamiento verbal, además de planificación y resolución de problemas. El subtest examina la capacidad del sujeto para planificar una ruta de acción eficiente y efectiva, para supervisar (monitorizar) su propia actuación (autorregulación de conducta) y para tener en cuenta factores no explícitos en las instrucciones, como no volver a visitar ningún lugar y qué estrategia usar para encontrar las llaves con seguridad (Amanzio et al., 2008; Lezak et al., 2012; Wilson et al., 1998). Recientemente se han encontrado correlaciones entre esta prueba y tareas de comprensión de metáforas novedosas (expresiones no familiares con un significado no literal) (Amanzio et al., 2008). En cuanto al último subtest que hemos aplicado en nuestro estudio, el subtest *juicio temporal* implica realizar estimaciones temporales y se relaciona con la orientación al futuro y la capacidad para predecir y organizar secuencialmente sucesos futuros (Verdejo-García y Pérez-García, 2007), varias investigaciones muestran la importancia de adaptar especialmente este subtest a la cultura donde se aplica (Bennett et al., 2005; Canali et al., 2011; Katz et al., 2007) al igual que el resto de la batería (Canali, Brucki, y Bueno, 2007). En cuanto a la prueba del mapa del zoológico (prueba no aplicada en nuestro estudio), al igual que la *búsqueda de llaves* y la tarea de los 6 elementos modificada (subtest no aplicado en la presente investigación), implica planificación,

organización y monitorización (Norris y Tate, 2000). Su rendimiento es influenciado por la edad (Allain et al., 2005; Salthouse y Siedlechi, 2007) y permite valorar tanto la fase de formulación (habilidad para desarrollar mentalmente una estrategia lógica que determine el curso de acción para conseguir un objetivo concreto) como la de ejecución (implica la competencia para supervisar y guiar la realización de la estrategia planeada para conseguir el éxito) y planificación (capacidad de organizar la conducta que pretende conseguir un objetivo específico a través de una serie de pasos intermedios) (Allain et al., 2005; Shallice, 1982). Por último la tarea de los 6 elementos modificada (prueba tampoco aplicada en nuestro estudio) es una prueba multitarea, al igual que los subtests mapa del zoo y *búsqueda de llaves*, que además de planificación y monitorización requiere atención alternante y flexibilidad cognitiva (actualización de criterios cognitivos), ya que exige al sujeto que organice su trabajo para realizar las 6 tareas sin romper ciertas reglas y en un tiempo limitado. Al igual que el mapa del zoo es influenciado por la edad (Allain et al., 2002) y utiliza instrucciones complejas de difícil comprensión para sujetos con problemas de memoria o de lenguaje (capacidad lectora inadecuada o alteración de la comprensión verbal y/o escrita) (Armentano et al., 2013; Chamberlain, 2003), por lo que diversos estudios la han modificado para adaptarla a la cultura o tipo de población a estudiar (Armentano et al., 2013; Gouveia, Brucki, Malheiros, y Bueno, 2007). Por último destacar el posible papel de la memoria prospectiva en dicho subtest (Gouveia et al., 2007; Norris y Tate, 2000; Wilson et al., 1998), cuestionado por estudios como el de Evans y cols. (1997) basándose en la falta de correlación entre la puntuación de dicho subtest y la puntuación total del *RBMT* (no de las puntuaciones de los subtests de memoria prospectiva) (Evans et al., 1997).

4.5 Principales investigaciones realizadas con el RBMT y BADS en sujetos mayores de 60 años o con diagnóstico de DCL o EA

4.5.1 Investigaciones realizadas con el RBMT

En el estudio de validación original del *RBMT* (ver apartado 4.4.1 del presente capítulo) se incluyeron individuos entre 14 y 69 años y únicamente 20 sujetos mayores de 70 años, cuyas medias inferiores a las de los sujetos de menor edad en las puntuaciones totales del *RBMT* y mayor variabilidad de puntuaciones incitaron a realizar un estudio adicional dirigido a sujetos mayores de 70 años (Wilson, Cockburn, et al., 1991). Dicho estudio fue realizado por Cockburn y Smith (1989) con 114 sujetos entre 70 y 94 años (edad media de $80,49 \pm 5,22^5$ y $9,51 \pm 1,66$ años de media de escolaridad) que obtuvieron puntuaciones totales medias en el RBMT en la puntuación *perfil* de $15,54 \pm 5,54$ y $6,57 \pm 2,93$ en la *global*. Al analizar las puntuaciones *perfil* se observa que son casi dos veces superiores a las *global*, indicativo de que varios sujetos cometen errores menores que les impiden puntuar en la puntuación global, por lo que es preferible el uso de la *perfil*, tal y como se ha referido anteriormente (Cockburn y Smith, 1989), asimismo, los puntos de corte usados en población entre 16 y 69 años no son recomendables en sujetos con más de 70 años (Cockburn y Smith 1989; Van Balen, Westzaan, y Mulder, 1996), ya que no tienen en cuenta interacción de la edad con el cociente intelectual y con las puntuaciones del test de memoria (Cockburn y Smith 1989). Respecto a las puntuaciones *perfil* en los subtests, la mayor puntuación media corresponde al *reconocimiento de dibujos* y la menor al *recuerdo del mensaje* (el *recuerdo del nombre y apellido* obtiene una puntuación muy cercana al *recuerdo del*

⁵ De aquí en adelante los valores numéricos tras el signo \pm hacen referencia a la desviación típica.

mensaje), mientras que los subtests con más errores (puntuaciones de 0 puntos en más del 30% del total de sujetos) en orden de mayor número de errores a menor son: *recuerdo del nombre y apellido, recuerdo del mensaje, recuerdo inmediato de la historia y recuerdo diferido de la historia*. Por su parte los subtests que obtienen mayor número de aciertos (puntuaciones de 2 puntos en más del 50% del total de sujetos) son: *reconocimiento de dibujos, recuerdo del recorrido inmediato, reconocimiento de caras, orientación, recuerdo del recorrido diferido y fecha*. En cuanto al papel de la edad en el *RBMT*, existe correlación entre la edad y la puntuación *perfil total*, y entre la edad y los siguientes subtests: *recuerdo del apellido, recuerdo de la pertenencia, recuerdo de la cita, recuerdo del mensaje y recuerdo de la historia (inmediato y diferido)* (Cockburn y Smith, 1989), siendo el último subtest el más influenciado por la edad (Cockburn y Smith, 1989; Glass, 1998). Estudios realizados en diversas culturas, patologías y niveles de escolaridad con el *RBMT* obtienen puntuaciones medias y/o puntos de corte inferiores o superiores a los del estudio original de Wilson y cols. (1989) en poblaciones mayores o menores de 70 años, lo que indica la necesidad de adaptar el *RBMT* a la población y cultura donde se va a aplicar y de obtener puntuaciones normativas para cada población o cultura, que incluyan correcciones por edad y/o escolaridad cuando sea preciso (Alonso y Prieto, 2004; Fraser, Glass y Leathem, 1999; Glass, 1998; Küçükdeveci et al., 2008; Matsuda, Kazui, Hirono, y Mori, 2002; Meléndez-Moral, Tomás, Blasco-Bataller, Oliver, y Navarro, 2010; Mori, y Sugimura, 2007; Van Balen et al., 1996).

A pesar de que la prueba no está normalizada ni adaptada a **población española**, se han realizado diversos estudios en dicha población. Alonso y Prieto (2004) realizaron un estudio con sujetos sanos mayores de 70 años (edad media $79,2 \pm 7,02$ años) que

replicaba el realizado por Wilson et al., (1989). En dicho estudio utilizaron la traducción española de Mozaz (1991) y observaron como a medida que aumenta la edad disminuyen las puntuaciones perfil en el *RBMT* (puntuación media de $16,07 \pm 4,19$ en los sujetos entre 70-75 años, puntuación media de $15,05 \pm 4,56$ en los sujetos entre 76-80 años, puntuación media de $13,35 \pm 4,52$ en los sujetos con 81-85 años, y puntuación media de $13,8 \pm 3,85$ en los sujetos mayores de 85 años), así como un descenso en el nivel educativo de las personas de más edad. No se utilizan sus datos como normativos en nuestro estudio debido a sus problemas metodológicos, entre los que se incluyen: no excluir la presencia de demencia en los participantes mediante pruebas de screening cognitivo como el *MMSE* o una batería neuropsicológica completa, pequeño tamaño del grupo de sujetos mayores de 85 años, y no referir cómo controlan el efecto de la escolaridad en la puntuación total perfil del *RBMT*.

En cuanto a la **EA y otras patologías** en el *RBMT*, en un estudio realizado en población española con sujetos diagnosticados de EA probable en fase leve (criterios NINCDS-ADRDA), sujetos mayores (edad media de 70 años, no se excluyen a los sujetos con quejas subjetivas de memoria), sujetos adultos sin problemas de memoria y sujetos con epilepsia con crisis parciales complejas, las puntuaciones del *RBMT* clasificaban correctamente a un 80% de los sujetos con EA, un 75% de los sujetos mayores, un 75% de los sujetos del grupo de epilepsia y un 60% de los adultos sin problemas de memoria. Los resultados mostraron que las puntuaciones perfil que más contribuyen a discriminar entre grupos son: *recuerdo de la pertenencia*, *recuerdo inmediato de la historia*, *recuerdo diferido de la historia*, *reconocimiento de caras* y *recuerdo diferido del mensaje* (Pérez y Godoy, 1998). En otro estudio realizado por Glass (1998) el *RBMT* demuestra su utilidad para diferenciar a sujetos con demencia

vascular de otros tipos de demencia, siendo los subtests más discriminativos: *recuerdo del recorrido inmediato y diferido*, *recuerdo inmediato de la historia*, *recuerdo de la cita* y *recuerdo del mensaje*. Autores como Matsuda y cols. (2002) han mostrado que las puntuaciones obtenidas en el *RBMT* permiten diferenciar a pacientes con EA de los control (sujetos sanos sin afectación cognitiva de la misma edad, sexo y nivel de escolaridad que los pacientes) clasificando correctamente a un 98% de los sujetos con EA y a un 96% de los sujetos control.

Con respecto a los resultados de las investigaciones realizadas con el *RBMT* en sujetos con diagnóstico de **demencia o DCL**, el primer estudio que describimos, el de Huppert y Beardsall (1993), aplica únicamente los subtests del *RBMT* de memoria prospectiva (*recuerdo de la cita*, *recuerdo de la pertenencia* y *recuerdo del mensaje*⁶) y algunos de memoria retrospectiva (*recuerdo inmediato y diferido del recorrido* y *recuerdo del nombre y apellido*) a sujetos sin demencia y con demencia. Los sujetos sin demencia los subdividen en dos grupos según su puntuación en el *MMSE* (sujetos normales con *MMSE* mayor o igual a 24 puntos y sujetos normales-bajos cuando el *MMSE* es menor de 23/24 puntos) y los sujetos con demencia incluyen a sujetos con demencia mínima y demencia leve/moderada según criterios del Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination (CAMDEX) (Roth et al., 1988). Los resultados muestran que ambos grupos con demencia (mínima y leve/moderada) obtienen significativamente peores resultados que los sujetos normales en todos los ítems prospectivos y que los sujetos normales-bajos, excepto en el ítem *recuerdo del mensaje inmediato* (de aquí en adelante se hace referencia a puntuaciones perfil). Es decir, a pesar de las diferencias obtenidas en el *MMSE* (inferiores en el grupo leve/moderado)

⁶ De aquí en adelante en las investigaciones realizadas con el *RBMT* se utilizan las puntuaciones directas al exponer los resultados obtenidos en los subtests, a no ser que se indique lo contrario.

los dos grupos con demencia muestran un bajo rendimiento en los ítems prospectivos. Por otro lado en los ítems de memoria retrospectiva, los sujetos con demencia mínima (sujetos con DCL) obtienen puntuaciones situadas entre el grupo normal-bajo y demencia leve/moderada. En el *recuerdo del nombre y apellido*, y del *recorrido diferido* los sujetos con demencia mínima se diferencian significativamente del grupo normal, mientras que del grupo normal-bajo se diferencian únicamente en el *recuerdo del nombre y apellido*, y del grupo con demencia leve/moderada en el ítem recuerdo diferido del recorrido. Por su parte el grupo demencia leve/moderada se diferencia de ambos grupos normales en el recuerdo inmediato y diferido del recorrido, y en el *recuerdo del nombre y apellido*. En lo relativo a ambos grupos con demencia no se han encontrado diferencias significativas en los subtests de memoria prospectiva aplicados que justifiquen la existencia de una gradiente de memoria asociado con la gravedad de la afectación, igualmente, los sujetos del grupo demencia leve muestran más afectación (menor porcentaje de sujetos que obtienen la puntuación máxima) en algunos subtests prospectivos que los de demencia leve/moderada (*recuerdo de la pertenencia* y *recuerdo diferido del mensaje*). Todo ello lleva a los autores a afirmar que la memoria retrospectiva y prospectiva implican diferentes procesos y que los de la memoria prospectiva son más vulnerables a la demencia incluso en fases muy leves de la enfermedad, cuando aún no se cumplen criterios diagnósticos para demencia, proponiendo a la memoria prospectiva como un indicador de demencia temprana. Con respecto a las diferencias entre los subtests de memoria prospectiva, no se observa un mejor rendimiento en los subtests que incluyen pistas específicas (sonido de la alarma en el subtest del *recuerdo de la cita* o la tarea de memoria retrospectiva en la que está incluido el subtest de *recuerdo del mensaje*) frente a los que no disponen de pistas concretas (*recuerdo de la pertenencia*), pero sí respecto a los subtests con instrucciones

inferidas (“haz lo que yo hago” en el *recuerdo del mensaje*) que requieren más procesamiento cognitivo que las explícitas (*recuerdo de la cita y de la pertenencia*) (Huppert y Beardsall, 1993).

Prosiguiendo con los estudios sobre el posible papel de la **memoria prospectiva** como indicador temprano de demencia, Martins y Damasceno (2008) aplican los subtests *recuerdo de la cita* (se ha reducido el intervalo de interferencia a 15 minutos) y *recuerdo de la pertenencia* del *RBMT* a sujetos con EA probable (criterios NINCDS-ADRDA) en fase leve. Los resultados muestran en los sujetos con EA un rendimiento inferior al de los controles, así como en los sujetos con EA un mejor rendimiento en los tests de memoria prospectiva que en el test de memoria retrospectiva (tarea de recuerdo de listas de palabras). Los autores del estudio confirman la conclusión de Huppert y Beardsall (1993) sobre el papel de la memoria prospectiva como indicador temprano de demencia (Martins y Damasceno, 2008).

En lo referente a investigaciones que aplican el *RBMT* completo a sujetos **diagnosticados de EA**, en un estudio longitudinal de 3 años de duración (EA probable según criterios NINCDS-ADRDA) no se obtuvieron puntuaciones directas máximas en ningún subtest del *RBMT* en la exploración basal, destacando un efecto suelo en los subtests *recuerdo de la cita* y *recuerdo diferido de la historia*, así como una mediana de cero (aunque algunos sujetos obtienen puntuaciones diferentes de cero) en todos los subtest que implican *recuerdo diferido* (*historia, recorrido, mensaje, nombre y apellido, y pertenencia*). En los subtests *reconocimiento de dibujos, reconocimiento de caras, recuerdo inmediato del recorrido, recuerdo inmediato del mensaje y orientación* (incluye subtest *fecha*) los sujetos obtienen medianas mayores que cero. Con respecto a

las valoraciones longitudinales, las puntuaciones descienden a lo largo del tiempo dependiendo la tasa de deterioro de cada subtest; a los tres años de la valoración inicial se observa un efecto suelo en los subtest *recuerdo del nombre* y *recuerdo de la pertenencia*, mientras que los subtests *reconocimiento de dibujos* y *reconocimiento de caras* son los únicos que obtienen una media diferente de cero a los tres años de seguimiento. En cuanto a la memoria prospectiva, el subtest *recuerdo de la cita* muestra un efecto suelo al inicio de la investigación, mientras que el *recuerdo de la pertenencia* declina marcadamente en el primer año de la investigación; tal declinar en el primer año es común al observado en los subtests retrospectivos: *recuerdo diferido de la historia*, *recuerdo del nombre* y *apellido*. Una vez transcurrido el primer año descienden rápidamente las puntuaciones de los subtest *recuerdo del recorrido inmediato* y *recuerdo del mensaje* (Cockburn y Keene, 2001). El descenso progresivo de puntuaciones a lo largo del tiempo también se observa en un estudio realizado en una muestra española con diagnóstico de EA probable (criterios NINCDS-ADRDA) en fase leve, en el cual la puntuación global del *RBMT* muestra un descenso significativo de dicha puntuación a los tres, seis, nueve y doce meses desde la valoración inicial (Doménech, 2004).

En cuanto al deterioro cognitivo leve, el estudio de Kazui y cols. (2005), que comprende a sujetos con **MCI** (criterios Petersen et al., 1999), pacientes con EA probable (criterios NINCDS-ADRDA en fase leve, según CDR) y un grupo control, muestra puntuaciones totales *perfil* y *global* significativamente superiores del grupo control (media puntuación perfil $19,9 \pm 2,7$ y $9,2 \pm 1,8$ en la global) respecto a los grupos con MCI (media puntuación perfil $9,1 \pm 3,6$ y $2,9 \pm 1,9$ en la global) o con EA (media puntuación perfil $4,0 \pm 2,7$ y $0,9 \pm 1,1$ en la global), y significativamente superiores en el

grupo con MCI respecto al grupo con EA. Dichas puntuaciones totales del *RBMT* (*global* y *perfil*) muestran una buena especificidad y sensibilidad para diferenciar a los pacientes con MCI de los sujetos sanos y del grupo con EA, aunque es más baja en este último caso. En cuanto a los subtests, todos ellos obtienen puntuaciones más altas en el grupo control, más bajas en el grupo con EA e intermedias en el grupo con MCI, obteniendo diferencias significativas entre los tres grupos únicamente los subtests: *recuerdo inmediato del recorrido*, *recuerdo diferido del mensaje* y *orientación* (incluye el subtest *orientación* y *fecha*). Las diferencias en las puntuaciones de los subtests entre el grupo con EA y control son significativas en todos ellos, al igual que entre el control y con MCI excepto en el *recuerdo inmediato de la historia* y *recuerdo inmediato del mensaje*. En cambio al comparar al grupo con MCI y con EA únicamente son significativas las diferencias entre *recuerdo inmediato de la historia*, *recuerdo inmediato del recorrido*, *recuerdo inmediato del mensaje*, *recuerdo diferido del mensaje* y *orientación*. En cuanto al porcentaje de errores cometidos en cada subtest por el grupo con MCI, llama la atención que el menor número de errores se comete en el *recuerdo inmediato de la historia* (subtest más útil para diferenciar a sujetos con MCI de los con EA) y el máximo es compartido por los subtests *reconocimiento de caras* (el porcentaje de fallos es superior al cometido por el grupo con EA) y *recuerdo de la cita*. En el grupo control los máximos fallos se encuentran en *recuerdo de la cita* y *orientación* y el máximo número de aciertos ocurre en *recuerdo inmediato de la historia* y *recuerdo diferido de la historia* (subtest más útil para diferenciar el control y los MCI). El grupo con EA obtiene el máximo número de errores en el *recuerdo de la cita* y *recuerdo de la pertenencia* (ambos con ningún acierto), seguidos del *recuerdo del mensaje* y *orientación* y el número menor de errores aparece en *recuerdo inmediato de la historia*. A partir de todos estos datos los autores concluyen que las tareas de

memoria prospectiva no son las más útiles para detectar sujetos con MCI, ya que en los sujetos control también se observa un menor porcentaje de aciertos en las tareas prospectivas asociados a la edad y defienden la utilidad del *RBMT* en el diagnóstico de MCI (Kazui et al., 2005). Con respecto a los puntos de corte se observan discrepancias con los establecidos por Wilson y cols. (1989). El punto de corte establecido por Kazui y cols. (2005) entre MCI y normalidad (tanto en puntuación total global como en la perfil) se corresponde con el punto de corte entre “memoria pobre” y “afectación moderada” de la clasificación de Wilson y cols. (1989); el punto de corte en la puntuación total global entre EA y MCI se encuentra en la categoría de “afectación severa” de Wilson y cols. (1989), y el punto de corte entre dichos grupos en puntuación total perfil pertenece a la categoría de “afectación moderada” (Kazui et al., 2005; Wilson et al., 1989).

Por último, en un estudio poblacional efectuado en sujetos con diagnóstico de MCI (Petersen et al., 1999), sin deterioro cognitivo y diagnosticados de EA (criterios NINCDS-ADRDA), los resultados muestran una elevada precisión del *RBMT* en identificar la EA y moderada para el MCI. A nivel de puntuaciones, las totales *perfil* y *global* permiten diferenciar entre los grupos control (mediana puntuación perfil 22 y 11 en la global), con MCI (mediana puntuación perfil 18 y 8 en la global) y con EA (mediana puntuación perfil 5 y 2 en la global) (no se dispone de las medias ni desviaciones típicas). Los sujetos con EA obtienen las puntuaciones medianas totales *perfil* y *global* más bajas, los sujetos sanos logran las más altas y los sujetos con MCI puntuaciones intermedias. A nivel de los subtests los sujetos con EA obtienen las puntuaciones más bajas y se diferencian significativamente de los restantes grupos, mientras que el grupo control y el grupo con MCI se diferencian en todos los subtests

excepto en el *recuerdo del nombre y apellido, reconocimiento de caras y orientación*. A diferencia del estudio anterior de Kazui y cols., (2005) que defendía el uso de pruebas de recuerdo diferido para identificar a sujetos con MCI y rechazaban las prospectivas, en el presente estudio los autores proponen, para diferenciar a sujetos con MCI de sujetos sanos de edad, la utilización de pruebas prospectivas como el *recuerdo de la cita*, junto a retrospectivas de recuerdo libre como el *recuerdo de la historia (inmediato y diferido)* y *recuerdo del recorrido (inmediato y diferido)*. Otro dato a referir es que el estudio de Kazui y cols. obtiene puntuaciones más bajas que el de Yassuda y cols., quienes lo atribuyen a diferencias de la muestra, principalmente a que el grupo de sujetos del estudio de Kazui y cols. tenía una mayor afectación cognitiva y se semejaban más a los sujetos con EA, mientras que el del Yassuda y cols. se asemeja más al grupo control. Por último, los puntos de corte entre los sujetos con MCI y controles del estudio de Yassuda y cols. son mayores que los del estudio de Kazui y cols. (2005), logrando una mejor clasificación en las categorías propuestas por Wilson y cols. (1989) (se incluyen en la clasificación de “memoria pobre”) que la de Kazui y cols. (Yassuda et al., 2010).

4.5.2 Investigaciones realizadas con la BADS

En lo relativo a la batería *BADS* el estudio de **validación original** se realizó en pacientes con esquizofrenia, sujetos con daño cerebral (incluía a sujetos con demencia, un 13% del total del grupo, aunque no se facilitan sus resultados), y 216 sujetos control entre 16 y 87 años (edad media de 46,6 años y desviación típica de 19,8) (ver apartado 4.4.2 del presente capítulo). Para estudiar el posible papel de la edad el grupo de sujetos control se subdividió en 3 grupos (40 años o menos, entre 41 y 65 años y de 65 a 87

años), mostrando la comparación entre ellos un descenso significativo de las puntuaciones *BADS perfil total* en función de la edad (Wilson et al., 1996), por lo que los autores de la prueba propusieron diferentes puntos de corte para cada una de dichas franjas de edad (Wilson et al., 1996, 1998), la influencia de la edad se corrobora por estudios realizados con el subtest de los 6 elementos modificada (Allain et al., 2002) y el mapa del zoológico (Allain et al., 2005). Un estudio realizado con este último subtest muestra que además de acelerarse el declinar a partir de los 60 años (Salthouse y Siedlecki, 2007) también hay diferencias con respecto a cómo realizan los sujetos de mayor edad la tarea de planificación mapa del zoológico; la edad afecta más a la fase de formulación que a la de ejecución, al cometer los sujetos de mayor edad más errores y utilizar rutas menos eficientes (Allain et al. 2005; Salthouse y Siedlecki, 2007). El papel de la edad también se ha observado en los tests tradicionales de funciones ejecutivas con un descenso de puntuaciones a partir de los 65 años (Buckner, 2004).

En cuanto a la **demencia por EA** y la *BADS*⁷, un estudio realizado con sujetos con EA probable (criterios NINCDS-ADRDA) muestra como la *BADS* (puntuación *total perfil*) detecta afectación en un 95% de los sujetos (Amanzio et al., 2008), asimismo investigaciones realizadas con sujetos con demencia Alzheimer probable leve (criterios NINCDS-ADRDA) y sujetos sanos de edad muestran la utilidad de la *BADS* para detectar afectación de funciones ejecutivas en la EA (Armentano et al., 2009, 2013; Canali et al., 2007, 2011; Espinosa et al., 2009). Los estudios de Armentano y cols. (2009, 2013) y Espinosa y cols. (2009) incluían además de sujetos con EA y controles, sujetos con **MCI** (amnésico) (criterios de Petersen, 2004; Petersen et al., 1999 respectivamente), diferenciándose éstos últimos sujetos de los que presentan EA en los

⁷ De aquí en adelante expondremos sólo los resultados obtenidos en la puntuación total de la *BADS* y en los subtests aplicados en nuestro estudio.

tres estudios. En el estudio de Espinosa y cols. (2009) la puntuación total perfil de la *BADS* diferencia a los sujetos con MCI, de los control y con EA, a diferencia del de Armentano y cols. (2009) en el que la puntuación total de la *BADS* no diferencia al grupo con MCI amnésico del grupo control, pero sí al grupo con MCI amnésico (MCIa) del grupo con EA, y al grupo con EA del control. Armentano y cols. (2009) defienden el papel de la *BADS* para discriminar entre los sujetos con MCIa o EA debido a su diferente rendimiento, y para predecir qué sujetos con diagnóstico de MCIa convertirán a EA (aquellos con afectación de funciones ejecutivas), aunque advierten los autores que dichos resultados están limitados por las diferencias significativas por la edad entre el grupo control y los restantes grupos diagnósticos (el grupo control es el más joven) (Armentano et al., 2009). Posteriormente, en un estudio reciente con grupo control, sujetos con MCIa y dos grupos con EA (uno con edad media de 59,85 o grupo con EA de inicio temprano, y el otro con 79,45 años de media o grupo con EA de inicio tardío), Armentano y cols. (2013) han obtenido diferencias significativas en la puntuación *perfil total* de la *BADS* entre todos los grupos, excepto entre ambos grupos con EA. Los resultados de dicho estudio revelan un rendimiento de funciones ejecutivas progresivamente alterado, mostrando un continuo que abarca sujetos sanos de edad, con MCIa y con EA (Armentano et al., 2013).

Con respecto a las puntuaciones perfil de los **subtests** considerados, al administrar el subtest *búsqueda de llaves* en sujetos con diagnóstico de EA probable (criterios NINCDS-ADRDA) o demencia frontotemporal (criterios de Neary et al., 1998) no se encontraron diferencias significativas que permitan diferenciar ambos tipos de demencias (Piquard, Derouesne, Lacomlez, y Sieroff, 2004). Otra prueba como el *cambio de reglas* mostraba diferencias significativas entre sujetos con demencia y grupo

control, a diferencia del otro subtest aplicado (la *búsqueda de llaves*) que no mostraba diferencias significativas (Lincoln et al., 2006). En cuanto al subtest de *búsqueda de llaves*, un estudio realizado en pacientes con EA probable (criterios NINCDS-ADRDA) y sujetos mayores sin deterioro cognitivo mostraba diferencias significativas entre ambos grupos (Amanzio et al., 2008). Por su parte, el estudio de Canali y cols. del 2007 obtiene diferencias entre los sujetos control y EA en el subtest *cambio de reglas*, sin embargo en el estudio del 2011, efectuado con una muestra mayor, las diferencias aparecen entre los subtests *cambio de reglas* (es el que mejor discrimina entre controles y EA), *programación de la acción* y *búsqueda de llaves*. De dichos subtest, en el estudio de Espinosa y cols. (2009) los subtests *cambio de reglas* y *programación de la acción* diferencian significativamente al grupo control de los restantes grupos, mientras que los subtests *búsqueda de llaves* y *juicio temporal* al grupo con EA de los restantes (control y con MCI). Los subtests de *cambio de reglas* y *programación de la acción* se han considerado indicadores sensibles de MCI capaces de discriminar entre controles y con MCI, igualmente la *programación de la acción* también permite discriminar a los sujetos con EA de los controles (Espinosa et al., 2009). En cuanto al estudio de Armentano y cols. del 2009, la prueba de *cambio de reglas* diferencia entre sujetos control y con EA, y al grupo con MCIa del grupo con EA, pero ningún subtest diferencia a los sujetos con MCIa del grupo control. En la investigación de dichos autores del año 2013, el subtest *cambio de reglas* diferencia entre todos los grupos excepto ambos grupos con EA, y entre el grupo control y con MCIa, asimismo, el subtest *programación de la acción* diferencia al grupo control de ambos grupos con EA y al grupo con MCIa del EA de inicio temprano (Armentano et al., 2013).

PARTE EMPÍRICA

5. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

5.1 Objetivo general

Valorar la utilidad de las pruebas ecológicas *RBMT* y *BADS* para el diagnóstico y seguimiento de sujetos con DCL (MCI amnésico de afectación única), y establecer las características amnésicas y disejecutivas de los sujetos con DCL que progresaran a EA al año de seguimiento.

5.2 Objetivos específicos

5.2.1 Determinar si la prueba neuropsicológica de memoria *RBMT* permite diferenciar a sujetos control, con DCL y con EA.

5.2.2 Establecer si la prueba neuropsicológica de funciones ejecutivas *BADS* permite diferenciar a los sujetos control, de sujetos con DCL y con EA.

5.2.3 Identificar el perfil característico en el *RBMT* y *BADS* en los pacientes con DCL.

5.2.4 Establecer que pruebas de memoria y funciones ejecutivas del *RBMT* y *BADS* permiten identificar aquellos pacientes que progresaran a EA.

5.2.5 Determinar las pruebas del *RBMT* y *BADS* adecuadas para el seguimiento de los sujetos con DCL.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 Participantes

El presente estudio incluye a 91 participantes con edades comprendidas entre 60 y 91 años (ambas inclusive): 27 sujetos diagnosticados de DCL (MCI amnésico de afectación única) según criterios de Petersen (2004)⁸, 34 sujetos con Enfermedad de Alzheimer probable según criterios NINCDS-ADRDA (McKhann et al., 1984)⁹ (34 sujetos) y 30 sujetos sin deterioro cognitivo (grupo control).

Los **criterios de inclusión** para el estudio en todos los grupos fueron:

- Edad a partir de 60 años.
- Escolaridad mínima correspondiente a analfabeto funcional.
- *MMSE* superior a 18 en el caso de los sujetos con patología y superior a 24 en el caso de los controles (valorado en la exploración basal).
- *GDS* 4 en el caso de los sujetos con EA, 3 en los sujetos con DCL y *GDS* menor a 3 en el grupo control.
- En el caso de los sujetos con EA en tratamiento farmacológico con inhibidores de la acetilcolinesterasa se exigía estar a dosis estables (mínimo 6 meses de tratamiento).

⁸ Los sujetos del grupo con DCL también cumplen los criterios diagnósticos de Deterioro Cognitivo Ligero de la Sociedad Española de Neurología (Robles et al., 2002) y los del “Mild neurocognitive disorder” del DSM-V (APA, 2013).

⁹ Los individuos del grupo con EA también cumplen los criterios de demencia EA probable de NIA-AA (McKhan et al., 2011).

Los **criterios de exclusión** para el estudio incluyen:

- Presencia de déficits auditivos o visuales severos y no corregidos.
- Antecedentes personales de enfermedad psiquiátrica, neurológica (epilepsia, traumatismo craneoencefálico, tumor cerebral, accidente vascular cerebral,...) y/o sistémica asociada a afectación neuropsicológica.
- Alteraciones graves de conducta.
- Patología cardiovascular grave en los últimos 5 años.
- Antecedentes de consumo abusivo de alcohol o drogas.
- Tener familiares de primer grado consanguíneos diagnosticados de EA en el caso de los sujetos del grupo control.
- No cumplimentación total o parcial del protocolo de estudio.

Los **participantes** del estudio se reclutaron entre pacientes diagnosticados de EA o DCL y acompañantes que acudieron a una Unidad de diagnóstico y evaluación de trastornos cognitivos y de la conducta de Cataluña. Los pacientes que acuden a dicha unidad se caracterizan por presentar quejas cognitivas, predominantemente de memoria (referidas por los pacientes y/o sus familiares) y son derivados al centro, en su mayoría por atención primaria, tras lo cual el equipo asistencial formado por neurología, neuropsicología y trabajo social, emite el juicio diagnóstico de forma interdisciplinar, siguiendo el procedimiento de trabajo de las unidades de deterioro cognitivo y demencias de Cataluña (Generalitat de Catalunya. Departamento de Sanidad y Seguridad Social, 1998). El diagnóstico se basó en aspectos como anamnesis, entrevista clínica, exploración neurológica, screening cognitivo, valoración funcional, valoración de las alteraciones de conducta y sintomatología psiquiátrica, revisión-valoración de la

prueba neuroimagen estructural (TAC y/o RM) y analítica (hemograma y bioquímica básica, función tiroidea, serología luética, ácido fólico y vitamina B12), exploración neuropsicológica y aspectos socioeconómicos y familiares. En caso necesario se programa una consulta a psiquiatría y/o psicología clínica.

Las **pruebas administradas** por neurología en la visita diagnóstica incluían: *MMSE*, escala de demencia de Blessed (Blessed et al., 1986), inventario neuropsiquiátrico abreviado (NPI-Q, Cummings et al., 1994; Boada, Cejudo, Tárraga, López, y Kaufer, 2002), escala de Tinetti (Tinetti, 1986), escala de Hachinski (Hachinski, Lassen, y Marshall, 1974), escala global de demencia *GDS*, escala de actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD) de Lawton y Brody (1969) y la segunda versión de la Rapid Disability Rating Scale (RDRS-2, Linn y Linn, 1982). Las pruebas aplicadas por neuropsicología incluía entre otras pruebas: subtests de orientación en tiempo y espacio del *MMSE*; Test de vocabulario de Boston (Kaplan, Goodglass, y Weintraub, 1996) versión 15 ítems, y subtests de comprensión auditiva de órdenes del Test de Boston para el diagnóstico de la afasia (Goodglas y Kaplan, 1996); subtests dígitos directos e inversos y semejanzas del WAIS; Test superposición de figuras Poppelreuter y subtests de las funciones motoras de las manos organización dinámica del acto motor de Luria (Christensen, 1987); subtests de praxis constructiva gráfica copia, gesto simbólico, imitación posturas bilateral y evocación categorial animales del Programa integrado de exploración neuropsicológica Barcelona (PIENB) (Peña-Casanova, 1990); Test aprendizaje auditivo verbal de Rey (Rey, 1958), fluencia lexical palabras que empiezan por “p” por minuto (Peña-Casanova et al., 2009), y tarea de interferencia del Syndrom Kurtztest (SKT) (Erzigkeit, 1989). Dichas pruebas fueron

aplicadas por profesionales de la neurología y neuropsicología que no participaron en nuestro estudio.

Durante 6 meses se revisaron las historias de los pacientes que acudían a consulta en la unidad, se identificaron 92 posibles participantes consecutivos con diagnóstico de EA en fase inicial o DCL, de los cuales 75 (45 con EA y 30 con DCL) cumplían los criterios de inclusión y no los de exclusión; de ellos 34 sujetos con diagnóstico de EA y 27 con diagnóstico de DCL aceptaron participar en el estudio, firmar el consentimiento informado y realizar el protocolo de investigación. Los sujetos control se reclutaron entre los acompañantes de los pacientes (se excluyeron a familiares consanguíneos de los pacientes con EA) que acudían a visita en la unidad; de los 52 sujetos entrevistados, 13 rehusaron participar en el estudio, descartándose 9 sujetos por no cumplir los criterios de inclusión y/o sí los de exclusión. Los sujetos control además de cumplir los criterios de inclusión y exclusión, según el juicio clínico de los neurólogos no presentaban sintomatología afectiva, alteración conductual o alteración cognitiva, ya que eran entrevistados siguiendo el protocolo de valoración de la unidad. Las pruebas aplicadas a los posibles sujetos control para descartar a aquellos con sospecha de deterioro cognitivo eran: *MMSE*, test del reloj (Cacho, García, Arcaya, Vicente, y Lantada, 1999; Goodglass y Kaplan, 1972), AIVD de Lawton y Brody, y evocación categorial animales del PIENB. A dichos sujetos también se les administró una breve anamnesis (datos sociodemográficos, y antecedentes médicos y familiares) (ver tabla 20 para variables recogidas).

6.2 Materiales

6.2.1 Mini Mental State Examination (MMSE)

El *MMSE* (Folstein et al., 1975) aunque inicialmente se diseñó para distinguir pacientes orgánicos de psiquiátricos, es el instrumento breve de screening (cribaje) cognitivo para demencias más habitualmente utilizado, recomendando los criterios diagnósticos de EA de la NINCDS-ADRDA, su aplicación. En la mayoría de las versiones existentes la prueba incluye 11 ítems aplicables en unos 10 minutos, que valoran orientación temporal y espacial, atención y cálculo, memoria (reciente), comprensión, copia de figura (praxias constructivas grafomotoras) y lenguaje (denominación, lectura y escritura). La puntuación total máxima es de 30 puntos, se otorga 1 punto por acierto y 0 por fallo, y a menor puntuación mayor deterioro. Diversos estudios muestran que la prueba está influenciada tanto por la escolaridad como la edad, las puntuaciones del *MMSE* descienden con la edad y aumentan con la escolaridad (Lezak et al., 2012), por lo que es imprescindible aplicar correcciones en función de dichas variables (Lezak et al., 2012; Manubens et al., 1998). Según el estudio de validación original, la fiabilidad test-retest es elevada y una puntuación total inferior a 24 (punto de corte 23/24) es indicativa de demencia; dicho punto de corte muestra una buena especificidad frente a una limitada sensibilidad (un test de screening ideal enfatiza la sensibilidad) (Lezak et al., 2012). En estudios realizados con población española el punto de corte pasa a ser de 25 puntos (punto de corte 24/25) al tener en cuenta la edad y escolaridad, con una sensibilidad de 89'2% y una especificidad de 87'3%, si consideramos las puntuaciones del *MMSE* sin correcciones por edad y escolaridad, y una sensibilidad de 85'6% y una especificidad de 92'3% en el caso de

puntuaciones corregidas (Blesa et al., 2001). Respecto a las diferentes versiones existentes destaca la adaptación española ampliamente utilizada, conocida como MEC o Miniexamen cognoscitivo de Lobo, Ezquerra, Gómez, Sala, y Selva (1979), que se caracteriza por cambios e ítems adicionales, una puntuación total máxima de 35 puntos y un punto de corte de 27/28 (Lobo et al., 1979).

En cuanto a la utilidad del *MMSE* en el diagnóstico, a pesar de no diferenciar entre tipos de demencia, ni discriminar a sujetos normales de aquellos con deterioro cognitivo leve, se observan diferentes patrones de respuesta en los ítems en función de la etiología de la demencia. En el caso de los sujetos diagnosticados de EA, los peores resultados se obtienen en los ítems orientación y el recuerdo diferido, además de una media de pérdida de la puntuación total de la prueba de 3'26 puntos por año, mientras que los sujetos adultos sanos mayores obtienen una puntuación total estable a lo largo del tiempo, con un ligero ascenso entre la primera y segunda aplicación. El *MMSE* también es sensible a la severidad de la demencia; en los sujetos con EA, el ítem recuerdo diferido de tres palabras es el más sensible para distinguir entre fase leve y moderada (Lezak et al., 2012).

6.2.2 Escala Global de Deterioro (GDS)

La *GDS* (Reisberg et al, 1982) es una escala global de deterioro, elaborada para describir la evolución de la EA, en función del nivel de deterioro cognitivo y funcionamiento en las actividades de la vida diaria. Consta de 7 etapas que evalúan desde la normalidad hasta fases graves de la EA. La *GDS* 1 se refiere a un sujeto adulto normal con ausencia de alteración y quejas cognitivas, la *GDS* 2 se refiere a defecto

cognitivo muy leve con quejas subjetivas de memoria, la *GDS 3* alude a un defecto cognitivo leve (deterioro cognitivo leve), la *GDS 4* se refiere a un defecto cognitivo moderado (demencia Alzheimer leve), *GDS 5* defecto cognitivo moderado-grave (demencia Alzheimer moderada; el paciente no puede sobrevivir mucho tiempo sin alguna asistencia), *GDS 6* defecto cognitivo grave (demencia Alzheimer moderada-grave) y *GDS 7* defecto cognitivo muy grave (demencia Alzheimer grave). Su administración se realiza en unos 2 o 3 minutos (si se dispone de la información precisada) por el clínico quien escoge la fase que mejor describe al paciente (Peña-Casanova, 2004).

6.2.3 Test Conductual de Memoria Rivermead (RBMT)

El *RBMT* (Wilson et al., 1985) es una prueba breve ecológica, de unos 30 minutos de duración, que consta de 12 subtests que nos permite valorar problemas de memoria en la vida diaria, sin basarse en ningún modelo teórico concreto. Los subtests que lo integran pretenden ser situaciones análogas a las que ocurren en la vida cotidiana y que requieren tanto del recuerdo para realizar ciertas tareas, como recordar la información necesaria para funcionar adecuadamente en la vida diaria. Cuenta con 4 formas paralelas que reflejan los cambios a lo largo del tiempo y entre sus puntos fuertes destaca su elevada validez aparente (Wilson, 1987; Wilson et al., 1989). El *RBMT* se ha validado y estudiado en diferentes culturas, mostrando una adecuada validez y fiabilidad (Alonso y Prieto, 2004; Küçükdeveci et al., 2008; Yassuda et al., 2010). Actualmente existen las siguientes versiones: el *RBMT* (1ª edición original inglesa del 1985), el *RBMT-II* (2ª edición revisada del 2003) (Baddeley, Wilson y Cockburn, 2003), el *RBMT* extendido (*RBMT-E*) (Wilson et al., 1999), el *RBMT-C*

para niños (Wilson, Ivani-Chalian, y Aldrich, 1991) y una tercera edición del 2008 (RBMT-3) (Wilson et al., 2008).

La versión utilizada en nuestro estudio es la primera edición con traducción española de Mozaz (1991) (no existe adaptación ni normalización a población española, que tengamos conocimiento) para un rango de edad de aplicación de los 16 a los 69 años, y de los 70 a los 94 siguiendo normas adicionales (ver tabla 15); dicha versión no se diferencia significativamente de la 2ª versión revisada del test (RBMT-II), aunque esta última incluye diversidad racial en las fotografías del subtest *reconocimiento de caras* y mejores instrucciones de corrección en la prueba del *recuerdo del recorrido* (según los autores ambas formas de puntuar son comparables). En cuanto a la posible influencia de los aspectos sociodemográficos en las puntuaciones del *RBMT* (ver apartado 4.4.1 del capítulo 4) el estudio de estandarización inglés no encontró influencia del sexo (algunos estudios posteriores han encontrado ligeras diferencias) (Strauss et al., 2006; Wilson et al., 1989) ni de la edad; no obstante, los sujetos mayores de 70 años (el grupo estudiado era reducido) obtenían puntuaciones globales más bajas que los sujetos entre 16 y 69 años (Wilson et al., 1989; Wilson, Cockburn, et al., 1991), datos corroborados por estudios posteriores como el de Cockburn y Smith (1989) y el de Van Balen et al., (1996). En el estudio de Cockburn y Smith (1989) realizado en sujetos entre 70 y 94 años, la edad afectaba a las puntuaciones perfil total (no se analizaron las puntuaciones global al aportar más información las puntuaciones perfil, según los propios autores) y a diversos subtests (*recuerdo del apellido, recuerdo de la pertenencia, recuerdo de la cita, recuerdo del mensaje*) entre los que destacaba el *recuerdo de la historia* al igual que en el estudio de Glass (1998) (a mayor edad menor puntuación). Por su parte la escolaridad afectaba únicamente al *recuerdo de la historia*,

a mayor escolaridad mayor puntuación (Cockburn y Smith, 1989), alertando un estudio reciente de que las menores puntuaciones del *RBMT* en sujetos de mayor edad estén influenciadas por una menor escolaridad respecto a sujetos más jóvenes más que a la edad (Meléndez-Moral et al., 2010). Con respecto a la inteligencia se han detectado correlaciones con el *RBMT* desde bajas a moderadas (Cockburn y Smith, 1989; Strauss et al., 2006; Wilson, Cockburn, et al., 1991) destacando la correlación con los ítems de *orientación y recuerdo de la historia* (Wilson et al., 1989) (ver apartado 4.4.1 del capítulo 4).

6.2.3.1 Ítems que integran el RBMT

Seguidamente se exponen los 12 subtests que forman parte del *RBMT*. No obstante, en la traducción española de Mozaz (1991) se han agrupado los subtests *recuerdo del recorrido inmediato y diferido* en un único subtest (ver hoja de respuestas del Apéndice A) por lo que la prueba consta en este caso de 11 subtests, a diferencia de la versión inglesa que cuenta con 12 subtests (Wilson et al., 1989). A nivel estadístico se han tratado como dos subtests independientes, ya que se corrigen por separado tanto en la traducción española como en la original.

➤ Item 1 y 2. Recuerdo del nombre y apellido

Al inicio del test el examinador enseña al sujeto una fotografía de una cara (existen 4 fotografías diferentes, una para cada versión del test), le dice el nombre y apellido del personaje, y le pide al sujeto que los repita en voz alta, ya que más tarde se le enseñará la fotografía y se le preguntará el nombre (ítem 1) y apellido (ítem 2). La

fotografía se deja encima de la mesa boca abajo. En las normas adicionales para ancianos a partir de 70 años, el examinador insta al examinado a repetir el nombre y apellido en más de una ocasión. Se otorga dos puntos si el sujeto recuerda el nombre sin ayuda o 1 punto si lo recuerda al proporcionar como clave la primera sílaba del nombre, así como 2 puntos por recordar el apellido sin ayuda o 1 punto al recordar el apellido tras la pista silábica.

➤ Item 3. Recuerdo de la pertenencia (objeto personal escondido)

Se pide un objeto personal al paciente y lo escondemos delante del sujeto, en uno de los lugares predeterminados por el test (4 posibilidades en función de la versión escogida), indicando que al decir el examinador “hemos acabado el test” deberá de pedir espontáneamente el objeto e indicar dónde está. En las normas adicionales se permite que el examinador preste una pertenencia suya al paciente (un lápiz,...) para realizar el ejercicio. Se otorgan dos puntos si recuerda el objeto sin ayuda o un punto si precisa ayuda, además de conceder dos puntos si nos dice el lugar sin ayuda o un punto si la requiere.

➤ Item 4. Recordar una cita

Se explica al sujeto que se va a programar la alarma de un reloj para que suene al cabo de un rato (20 minutos) y que al sonar deberá preguntar una frase estipulada de antemano (varía según la versión) del tipo “¿cuándo nos volveremos a ver?” (versión A). Se otorga dos puntos si el sujeto al oír la alarma espontáneamente realiza la pregunta, o 1 punto si al preguntar qué debía hacer cuando sonase la alarma responde

correctamente. En las normas adicionales se aconseja asegurarse de que el paciente pueda oír la alarma, y que si el sujeto estaba despistado realizando otra actividad y al preguntar si ha oído la alarma proporciona la respuesta correcta, dar la máxima puntuación; si al oír la alarma el sujeto espontáneamente pregunta por su pertenencia, se le concederá 1 punto, y también si necesita una pista tras sonar la alarma.

➤ Item 5. Reconocimiento de dibujos

Se presenta a un sujeto 10 dibujos (originales de Snodgrass y Vanderwart, 1980) en un orden preestablecido aleatorizado (hay 4 versiones), durante unos 5 segundos cada uno y se le pide que los denomine, así como que los recuerde, ya que al cabo de un rato volverá a verlos con 10 dibujos nuevos y deberá distinguir los presentados anteriormente de los nuevos dibujos. Tanto los dibujos nuevos como antiguos, se muestran en un orden predeterminado en el reconocimiento, tras una breve interferencia producida por la lectura y *recuerdo inmediato de la historia* (item 6a). La forma de puntuar consiste en adjudicar un punto por dibujo reconocido correctamente y restar el total de dibujos correctos del total de dibujos nuevos reconocidos como presentados anteriormente (falsos positivos). En el caso de sujetos con 70 años o más con dificultades para reconocer el objeto por problemas de visión, se les puede ayudar con la denominación del objeto.

➤ Ítems 6 (a y b). Recuerdo de la historia (inmediato y diferido)

El examinador lee en voz alta una única vez una historia al paciente (una noticia), indicándole que al finalizar deberá repetir todo lo que pueda recordar; no se

realiza ningún tipo de interferencia (subtest 6a, recuerdo inmediato). Existen 4 historias diferentes según la versión del test que utilicemos, pero todas ellas constan de 21 elementos (ideas). Se otorga un punto por idea repetida literalmente por el sujeto, o 0,5 por repetir la idea con sinónimos aproximados o por una idea parcial. Tras realizar el *recuerdo de la cita* (item 4) el sujeto deberá repetir nuevamente las ideas que recuerde de la historia (subtest 6b, recuerdo diferido), puntuándose de la misma manera que el recuerdo inmediato.

➤ *Item 7. Reconocimiento de caras*

Consiste en presentar al sujeto 5 fotografías de personas durante 5 segundos, en un orden establecido de antemano por la prueba, que el individuo deberá memorizar, ya que tras una breve interferencia (después de realizar el subtest 8 o *recorrido inmediato* y 9 *recuerdo inmediato del mensaje*) volverán a presentarse dichas fotografías con otras 5, y deberá distinguir las anteriormente mostradas de las que no. Al presentar las fotografías, el paciente deberá decir el sexo y la edad (si tiene más o menos de 40 años) del personaje para asegurarnos de que atiende a las fotografías. Se otorga un punto por cada reconocimiento correcto, y la suma de todos ellos se resta de los falsos reconocimientos (fotografías no presentadas y reconocidas como mostradas anteriormente) para obtener la puntuación total del ítem. En el caso de sujetos que fallan en acertar el sexo y edad hemos de considerar la posibilidad de problemas visuales que interfieran en los resultados.

➤ Item 8 y 9. Recuerdo del recorrido inmediato y diferido

En esta prueba de memoria visuoespacial, el examinador realiza un recorrido por la habitación, indicando al sujeto los lugares que visita, así como cuando inicia y finaliza el subtest. El trayecto consta de 5 tramos estipulados de antemano, diferentes según la versión del test (en la versión A: empezar en la silla, ir de la silla a la puerta, ir de la puerta a la ventana, ir de la ventana a la mesa, e ir de la mesa a la silla de partida), que deberá repetir el sujeto inmediatamente al finalizar la demostración (subtest 8, *recuerdo inmediato del recorrido*), y tras realizar el subtest 6b, *recuerdo diferido de la historia* (subtest 9 *recuerdo diferido del recorrido*). Se otorga un punto por cada elemento realizado en el orden correcto. En sujetos con imposibilidad para andar no se acepta la respuesta verbal, únicamente se admite en los pacientes en silla de ruedas, que el evaluador mueva la silla siguiendo las instrucciones del examinado.

➤ Item 10 (a y b). Recuerdo del mensaje (inmediato y diferido)

Durante los subtests 8 (*recuerdo del recorrido inmediato*) y 9 (*recuerdo diferido del recorrido*), el examinador coge un sobre con la palabra mensaje escrita en él, de un lugar preestablecido, y lo deposita en un lugar concreto; tanto los lugares dónde dejar como recoger el sobre, dependen de la versión utilizada (4 posibilidades). En cada ocasión (subtest 9a *recuerdo inmediato del mensaje* y subtest 9b *recuerdo diferido del mensaje*) si el examinando coge el sobre espontáneamente obtiene 2 puntos y si necesita una pista únicamente 1; si además recuerda dónde dejar el sobre obtiene otro punto (Mozaz, 1991; Wilson et al., 1985; Wilson, 1987).

➤ Item 11. Orientación

Después de realizar el subtest 7 (*reconocimiento de caras*), se realizan 9 preguntas sobre orientación en espacio, tiempo y persona de la Escala de memoria (WMS) de Wechsler de 1945. Se concede un punto por respuesta acertada.

➤ Item 12. Fecha

Este subtest consiste en preguntar el día del mes y se realiza junto al subtest 11 (*orientación*). Debido a la baja correlación obtenida en un estudio piloto entre el recuerdo de la fecha y el resto de las preguntas de orientación (Wilson, 1987), la pregunta de la fecha se considera un item separado, obteniendo un punto en caso de acierto y 0 puntos en caso de fallo (Mozaz, 1991; Wilson et al., 1985; Wilson, 1987).

6.2.3.2 Puntuaciones del RBMT

Respecto a la corrección del test, nos permite obtener 3 puntuaciones diferentes denominadas puntuaciones directa, perfil y global o de screening; en los tres casos a menor puntuación mayor deterioro. La puntuación directa es la obtenida en cada subtest siguiendo las instrucciones de corrección y sin realizar ningún tipo de transformación (ver tabla 20 para rango de puntuaciones), mientras que las perfil y global son puntuaciones totales de la prueba que se obtienen transformando las puntuaciones directas, tal y como se explica a continuación.

Tabla 15. Orden de presentación y aplicación de los subtests del *RBMT*

SUBTEST	SUBTEST PRESENTADO	SUBTEST APLICADO
	Presentación recuerdo nombre y apellidos	
	Presentación recuerdo pertenencia	
	Presentación recuerdo cita	
	Presentación recuerdo dibujos	
6a	Presentación historia	Recuerdo inmediato historia
5		Reconocimiento de dibujos
8	Presentación de caras. Presentación	Recuerdo inmediato recorrido
10a	del recorrido con mensaje	Recuerdo inmediato mensaje
7		Reconocimiento caras
11-12		Orientación y fecha
4	Sonido de la alarma	Recuerdo cita
6b		Recuerdo diferido historia
9		Recuerdo diferido recorrido
10b		Recuerdo diferido mensaje
1		Recuerdo nombre
2		Recuerdo apellido
3	Frase del examinador	Recuerdo pertenencia

Las puntuaciones globales o de screening se obtienen a partir de las puntuaciones directas obtenidas en cada subtest. Para ello se transforman dichas puntuaciones en dicotómicas, en función de si todas las respuestas de cada subtest son correctas (1) o no (0); excepto en los subtests 6 y 9. En el *recuerdo de la historia* (subtest 6) se concede un punto si en el recuerdo inicial evoca como mínimo 6 ideas y en el diferido 4 (se han de obtener ambas puntuaciones para obtener un 1 en la puntuación global), y en el subtest 9 (*recuerdo del mensaje*) se otorga 1 punto tanto si en el *recorrido inmediato* como en el *diferido* el sujeto toma y deja espontáneamente el sobre. La puntuación *global total* es la suma de todas las puntuaciones globales obtenidas en los subtest y el rango abarca de 0 a 12 puntos.

Por último, la puntuación perfil estandarizada se considera como una estimación más fiable de la capacidad de memoria de los sujetos (Wilson, Cockburn, et al., 1991). En el caso de la gente mayor, Cockburn y Smith (1989) utilizan la puntuación perfil en lugar de la global, ya que numerosos individuos cometen errores leves en los subtests y no puntuarían en la global, pero sí en la perfil. Se obtiene a partir de las puntuaciones directas y consta de 3 posibles puntuaciones para cada subtest (0, 1 y 2), ya que a diferencia de la puntuación global, en la puntuación perfil el sujeto se puede beneficiar de ayudas. Las puntuaciones perfil de 2 son indicativas de funcionamiento normal, las de 1 punto son puntuaciones límite y las de 0 puntos muestran actuaciones inferiores al 5% de las obtenidas por la población estandarizada (con alguna excepción). La forma de transformar las puntuaciones directas de los subtests a las puntuaciones perfil se muestran en la tabla 16. La puntuación de *perfil total del RBMT* es la suma de las puntuaciones perfiles obtenidas en cada subtest y su rango de puntuaciones oscila entre 0 y 24 (Wilson et al., 1989; Wilson y Cockburn, et al., 1991).

Tabla 16. Conversión puntuaciones directas a perfil en el *RBMT*

ITEM	2 puntos	1 punto	0 puntos
1 y 2. R. Nombre y apellido	4	3	0-2
3. R. Pertenencia	4	3	0-2
4. R. Cita	2	1	0
5. R. Dibujos	10	9	0-8
8. R. inmediato recorrido	5	4	0-3
9. R. diferido recorrido	5	4	0-3
10. R. Mensaje	6	5	0-4
11. Orientación	9	8	0-7
12. Fecha	1	1 día de error	2 o más días error
7. R. Fotografías de caras	5	4	0-3
6a. R. Historia inmediata	6 o más	4-5,5	3,5 o menos
6b. R. Historia diferida	4 o más	2-3,5	1,5 o menos

Nota: R= Recuerdo. Tomado de Wilson, Cockburn, et al., 1991

6.2.3.3 Puntos de corte del RBMT

A partir de los datos del estudio original de Wilson et al., (1989) se obtuvieron diversos puntos de corte para las puntuaciones perfil total y global total indicativas de diversos grados de alteración del rendimiento mnésico (ver tabla 17) (Wilson et al., 1989; Wilson, Cockburn, et al., 1991). Dichos puntos de corte no son válidos en pacientes con problemas perceptivos o afásicos (los autores proponen en dichos casos puntos de corte alternativos) (Wilson, Cockburn, et al., 1991), ni en gente mayor de 70 años (Cockburn y Smith, 1989).

Tabla 17. Puntos de corte del *RBMT* según nivel de funcionamiento de la memoria

	Memoria normal	Memoria pobre	Afectación moderado	Afectación severa
RBMT Global total	10-12	7-9	3-6	0-2
RBMT Perfil total	22-24	17-21	10-16	0-9

Nota: Tomado de Wilson et al., 1989

Dado que en población española no se dispone de datos normativos, que tengamos constancia para sujetos a partir de 60 años, en nuestro estudio consideramos a los sujetos del grupo control como grupo de referencia. El estudio poblacional de Alonso y Prieto (2004) aunque se realiza en población española, únicamente abarca a sujetos a partir de 70 años.

6.2.4 La evaluación conductual del síndrome disejecutivo (BADS)

La **BADS** (Wilson et al., 1996) es otra batería ecológica de B. Wilson y cols., que valora las dificultades en la vida diaria asociadas al síndrome disejecutivo y originalmente desarrollada para pacientes esquizofrénicos (Evans et al., 1997). Según los autores de la prueba es especialmente útil para mostrar sutiles déficits de planificación y organización en sujetos que aparentemente logran un rendimiento cognitivo normal en ambientes o tareas estructurados, aunque el estudio de Wilson y cols. (1998) muestra un efecto techo en diversos de sus subtests (cambio de regla, *programación de la acción* y tarea de los seis elementos modificada) que puede enmascarar sutiles déficits (Strauss et al., 2006). Su tiempo de administración aproximado es de unos 50 minutos y su rango de edad abarca de 16 a 87 años, recientemente se ha desarrollado una versión para niños de 8 a 16 años (BADS-C) (Emslie, Wilson, Burden, Nimmo-Smith, y Wilson, 2003). Respecto a los datos psicométricos de la batería, los autores de la prueba no proporcionan datos sobre la posible influencia del sexo, inteligencia o educación; pero sí describen y corrigen la influencia de la edad en la puntuación total (no se proporcionan normas de aplicación ni de corrección específicas para cada subtests en función de la edad). Estudios posteriores muestran la influencia de la edad y/o nivel de escolaridad en la prueba (Allain et al., 2002, 2005; Espinosa et al., 2009; Salthouse y Siedlechi, 2007). Con respecto a la fiabilidad, Wilson y cols. (1996) muestran una baja fiabilidad test-retest que atribuyen a la pérdida de novedad de las pruebas con la práctica repetida (factor crítico en las pruebas que evalúan el síndrome disejecutivo). En cuanto a la validez, tanto la puntuación total perfil de la **BADS** como la de sus subtests es adecuada; los estudios muestran que correlacionan significativamente con otras pruebas tradicionales de

funciones ejecutivas como Test de tarjetas de Wisconsin o WCST (Grant y Berg, 1948), Trail Making Test (US Army Psychologists, 1944), Test Figura Compleja de Rey-Osterreith (Rey, 1941), Test de laberintos de Porteus, Test de estimación cognitiva o CET (Shallice y Evans, 1978) y Test de asociación de palabras controlada o COWAT (Borkowski, Benton, y Spreen, 1967). De los subtests de la *BADS* destacan el subtest *cambio de reglas* por correlacionar significativamente con todos los tests anteriores y el subtest de *juicio temporal* por no obtener ninguna correlación significativa. Asimismo, el subtest de *programación de la acción*, y el subtest de los seis elementos modificado, han demostrado ser tan sensibles a la alteración disejecutiva como la batería completa (ver apartado 4.4.2 del capítulo 4) (Bennett et al., 2005; Norris y Tate, 2000; Strauss et al., 2006).

6.2.4.1 Subtests de la *BADS* aplicados en nuestro estudio

La *BADS* consta de 6 subtests (*cambio de reglas*, *programación de la acción*, *búsqueda de llaves*, *juicio temporal*, mapa del zoo y tarea de los 6 elementos) y de un cuestionario con dos versiones (informador y autoadministrado) sobre los problemas emocionales, cognitivos y conductuales, comúnmente asociados con el síndrome disejecutivo, denominado DEX (Wilson et al., 1996). A continuación exponemos los cuatro primeros subtest al ser los que se han aplicado en la investigación

➤ Subtest 1. Prueba de cambio de reglas

Es el primer test de la batería y consiste en presentar 20 cartas de póquer al sujeto, e instruirlo para que diga “sí cuando vea una carta roja y no cuando sea negra” (regla 1).

Después de su ejecución se vuelven a presentar las cartas (21 en esta ocasión) con diferente consigna: “decir sí cuando la carta que vea tenga el mismo color que la carta anterior y no en caso contrario” (regla 2). Ambas reglas se muestran por escrito al paciente y están presentes durante la realización del test, para reducir el efecto de la memoria (en todos los subtests se presentan las instrucciones por escrito durante su realización). La puntuación perfil de esta prueba depende del número de errores cometidos y del tiempo invertido en la realización de la segunda regla (ver hoja de respuestas de la *BADS* en Apéndice A), mientras que las puntuaciones directas obtenidas son: tiempo de realización de la regla 1, tiempo invertido en la regla 2, número de aciertos regla 1 y número de aciertos regla 2.

Tanto en este subtests como en los dos siguientes (*programación de la acción* y *búsqueda de llaves*) a pesar de que los autores en el manual no especifican un límite de tiempo, en nuestro estudio se ha establecido 6 minutos como tiempo máximo.

➤ Subtest 2. Programación de la acción

Está basada en una descripción de tareas de Klosowska (1976) y consiste en sacar un tapón de corcho del fondo de un tubo alargado transparente, siguiendo una serie de restricciones. Delante del sujeto se le presentan una serie de materiales: una base alargada de plástico azul, donde van encajadas en un extremo un tubo alargado y en el otro, un recipiente circular transparente con agua en su interior (2/3 de su capacidad) y tapado con una tapa de plástico, agujereada ligeramente por el centro; un tubo de plástico hueco transparente, con una rosca en un extremo; un alambre torcido en su punta (más corto que el tubo alargado), y un tapón de rosca de plástico. Al examinado se le pide que saque el corcho del tubo alargado, sin tocar con las manos ningún

elemento encajado en la base rectangular; únicamente pueden tocar los objetos colocados delante de él (el tubo hueco, el alambre y el tapón de rosca). La solución correcta implica utilizar el agua para hacer flotar el corcho y así cogerlo; para lo cual el sujeto debe realizar los 5 pasos siguientes: mediante el alambre doblado quitar la tapa del recipiente circular, enroscar el tapón (con rosca) al tubo transparente hueco, coger con esto el agua y llenar el tubo alargado para hacer flotar el corcho. No existe tiempo límite en esta tarea, pero si el sujeto no puede progresar a través de los 5 estadios se pueden proporcionar pistas; a los 2 minutos de inactividad o de perseverar en una actividad inapropiada se le concede la primera pista (se destapa con el alambre el recipiente) y pasados otros 2 minutos con resultados parecidos a los anteriores se proporciona la segunda pista (enroscar el tapón de plástico al tubo hueco). A pesar de que únicamente se cronometra el tiempo para proporcionar las pistas en los tiempos establecidos, en nuestro estudio registramos el tiempo total de la tarea. Tanto la puntuación directa como perfil (ver Hoja de respuestas de la *BADS* en el Apéndice A) se basan en el número de pasos completados correctamente sin necesidad de pista.

➤ Subtest 3. La búsqueda de llaves

Se basa en un test de la batería Stanford Binet descrito por Terman y Merrill (1937) y consiste en proporcionar una hoja de papel al sujeto, con un cuadrado grande (el campo) y un punto externo al campo dibujados en ella. Se insta al sujeto para que imagine que el cuadrado es un campo (al mismo tiempo que se señala el cuadrado) y que ha perdido en él las llaves, pero no sabe exactamente dónde y las debe de buscar por todo el campo, sin dejar ningún sitio sin mirar, empezando desde el punto exterior marcado en la hoja (se le señala) y saliendo del campo al encontrar las llaves (debe de

marcar la salida en la hoja). En el caso de que el sujeto no comprenda que debe de cruzar el margen del campo (la línea impresa), dibujamos un círculo en una hoja de papel y le demostramos que lo puede hacer. Si el examinador no está seguro de si el sujeto ha terminado la prueba, le debe preguntar y se dará por terminada la prueba si responde afirmativamente o bien afirma haber encontrado las llaves; en el caso de que conteste negativamente, le recordaremos las instrucciones. Las instrucciones se pueden repetir hasta que el sujeto ha iniciado la tarea. Las puntuaciones directas incluyen el tiempo de realización y una serie de aspectos de la ejecución como: paso del punto al campo, final de la búsqueda, dibujo de la línea continua, realización de líneas paralelas, realización de líneas verticales/horizontales, patrones de búsqueda, intentar cubrir todo el campo y probabilidad del 95% de encontrar las llaves. Dichas puntuaciones directas permiten elaborar la puntuación perfil (ver hoja de respuestas de la *BADS* en el Apéndice A).

➤ Subtest 4. Juicio temporal

En esta prueba, similar al Test de estimación cognitiva de Shallice y Evans (1978), el sujeto debe responder a cuatro preguntas que requieren estimar la duración de diversas actividades, que abarcan desde segundos a años; la primera de las cuales se ha modificado para adaptarlo a la población española (“¿cuánto se tarda en hacer un huevo duro?”), siguiendo las recomendaciones de diversos estudios (Bennett et al., 2005; Canali et al., 2011; Katz et al., 2007), junto a los resultados de un estudio preliminar de Llorente y Cejudo (2000), que muestran la necesidad de adaptar dicho subtest a la cultura de aplicación. En el caso de que el sujeto diga que no lo sabe le instamos a que responda. A diferencia de las pruebas anteriores no implica cronometrar el tiempo. Se

concede un punto a la respuesta correcta y ninguno al fallar. Es el único subtest en que la puntuación directa coincide con la puntuación perfil.

6.2.4.2 Puntuaciones de la BADS

Al igual que en el *RBMT* las puntuaciones directas obtenidas en los subtests de la *BADS* se transforman para obtener la puntuaciones perfil, cuyo rango en cada prueba abarca de 0 a 4 puntos (ver hoja de respuestas de la *BADS* en Apéndice A), nuevamente a menor puntuación mayor deterioro (ver tabla 20 para rango de puntuaciones). La puntuación total perfil se obtiene de la suma de las puntuaciones perfil de cada subtest y su rango abarca de 0 a 16 en nuestro estudio, ya que hemos aplicado 4 de los 6 tests de la *BADS*. No se dispone de adaptación ni normalización en población española, que tengamos constancia, por lo que en nuestro estudio consideramos al grupo control como grupo de referencia.

6.2.4.3 Interpretación puntuación perfil de la BADS

Las puntuaciones perfil se transforman en puntuaciones estándar con una media de 100 y una desviación típica de 15, las cuales posteriormente se corrigen en función de la edad del sujeto. Estas puntuaciones estandarizadas y corregidas por edad permiten clasificar el rendimiento del sujeto en la batería como alterada, borderline, bajo la media, en la media, por encima de la media, superior y muy superior (ver tabla 18) (Wilson et al., 1996; Evans et al., 1997). Dado que no existen datos normativos en población española, que tengamos constancia, no obtenemos dichas puntuaciones en nuestro estudio.

Tabla 18. Puntuación perfil *BADS* y clasificación de su rendimiento en función de la edad en población inglesa

Clasificación global rendimiento	Sujetos < 41 años	Sujetos entre 41-65 años	Sujetos entre 65-87 años
Alterado	0-12	0-12	0-10
Borderline	13-14	13-14	11-12
Debajo de la media	15-16	15-16	13-14
Media	17-20	17-20	15-18
Encima de la media	21-22	21-22	19-20
Superior	23-24	23-24	21-22
Muy superior			23-24

Nota: Las puntuaciones de las casillas interiores son las puntuaciones perfil total de la *BADS*.

Adaptado de Wilson et al., 1996

6.3 Procedimiento

Una vez seleccionados los posibles participantes del grupo con EA o DCL (pacientes que cumplían los criterios de inclusión y no los de exclusión), el examinador exponía el procedimiento y objetivo global del estudio, y solicitaba la colaboración y la firma del consentimiento informado a los pacientes y familiares (en el caso de los pacientes con EA), siguiendo las recomendaciones de la Declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial, 1989); la participación era totalmente voluntaria sin recibir ningún tipo de remuneración. Los sujetos del grupo control fueron reclutados entre los acompañantes de los pacientes que acudían a visita de la unidad (se excluyeron a familiares consanguíneos de los pacientes con EA) y siguieron el mismo procedimiento que los sujetos con patología respecto al consentimiento informado. Después de la firma del consentimiento, se administró a todos los sujetos de la muestra en una única sesión individual de unos 45 minutos, el *MMSE*, la *GDS*, el *RBMT* y los cuatro primeros ítems de la *BADS* (prueba del *cambio de reglas*, *búsqueda de llaves*, *programación de la acción* y *juicio temporal*); se realizaron dos valoraciones: basal y

un seguimiento al año. Las valoraciones realizadas se efectuaron en un ambiente controlado de la unidad de trastornos cognitivos, manteniendo constante las condiciones físicas externas y el orden de administración de las pruebas. A los sujetos control también se les administró en la valoración basal el test del reloj (Goodglass y Kaplan, 1972), AIVD de Lawton y Brody, evocación categorial animales del PIENB, y una breve anamnesis, al finalizar la aplicación de los tests del estudio, para evitar que los sujetos control realizaran un procedimiento diferente de los restantes sujetos y producir el correspondiente sesgo metodológico.

En lo relativo al orden de las pruebas, el *MMSE* fue el primer test aplicado, seguido por la *GDS* ya que si en la valoración basal el sujeto no obtenía puntuaciones superiores a las estipuladas, era rechazado (3% de los sujetos seleccionados inicialmente) no prosiguiéndose la valoración. El siguiente era el *RBMT* y en el espacio de tiempo comprendido entre el ítem *fecha* y el *recuerdo de la cita* del *RBMT* se aplicaban los 4 ítems de la *BADS* (ver tabla 19); de las preguntas del *RBMT* del subtest de *orientación* sólo se efectuaron las correspondientes a la edad, año de nacimiento y nombre de los presidentes por estar el resto comprendido en el *MMSE*, al igual que las del subtes *fecha*. En los casos en los que el sujeto finalizaba los subtests de la *BADS* antes de que sonase la alarma del subtest *cita* del *RBMT*, se mantenía una charla trivial con el sujeto sobre su estado de salud, familia, ..., y en el caso de no finalizar el subtest *juicio temporal* (*BADS*) antes de que sonase la alarma, se aplicaba dicha prueba al finalizar el *RBMT* (únicamente ocurrió en el 9,6% de los sujetos diagnosticados de Alzheimer).

Dado que la finalidad del estudio es investigar el comportamiento de los sujetos con deterioro cognitivo leve (DCL) en dos pruebas ecológicas (*BADS* y *RBMT*) a lo largo del tiempo, transcurridos 12 meses de la primera evaluación neuropsicológica se realiza una reevaluación de los sujetos de los 3 grupos para analizar la estabilidad del diagnóstico de los grupos con EA y DCL, y la ausencia de deterioro cognitivo en el grupo control. Al igual que en el estudio original de la *BADS* de Wilson y cols. (1998), se seleccionó un porcentaje representativo al azar de la población control para realizar el retest, un 33% de los sujetos iniciales. Con respecto a la mortandad experimental, únicamente se pierden en la segunda valoración tres sujetos de los 34 sujetos con EA valorados inicialmente, por defunción de los pacientes.

Tabla 19. Orden aplicación de las pruebas y subtests neuropsicológicos del estudio

ORDEN	TEST APLICADO	SUBTEST APLICADO
1°	MMSE	
2°	RBMT	Recuerdo inmediato historia Reconocimiento de dibujos Recuerdo inmediato recorrido Recuerdo inmediato mensaje Reconocimiento caras Orientación (Items 7, 8, 9 y 10)
3°	BADS	Prueba de cambio de reglas Programación de la acción Búsqueda de llaves Juicio temporal
4°	RBMT (continuación)	Recuerdo cita Recuerdo diferido historia Recuerdo diferido recorrido Recuerdo diferido mensaje Recuerdo nombre Recuerdo apellido Recuerdo pertenencia

En cuanto a las formas administradas del *RBMT*, se escogieron al azar y se aplicaron la forma A en la valoración basal y la D en la final. Las puntuaciones obtenida en cada grupo de sujetos fueron las puntuaciones directas, perfil y global de cada subtest, y las puntuaciones perfil y global total del *RBMT*. En nuestro estudio utilizamos las puntuaciones directas para estudiar los subtests, y la puntuación total perfil y global al estudiar la puntuación global de la batería, al igual que en los estudios de Kazui y cols. (2005), y Yassuda y cols. (2010), dado que no existen, que tengamos conocimiento, datos normativos en población española aplicables a nuestra muestra.

Con respecto a la batería *BADS* dado que no existen, que tengamos conocimiento, adaptación, normalización o traducción comercializada de la prueba al castellano, se ha utilizado la traducción de Becker, Llorente y Cejudo (Llorente y Cejudo, 2000). Debido a la dificultad en aplicar la totalidad de la prueba a sujetos mayores (Espinosa et al., 2009), a la posibilidad de aplicar los tests individualmente (Bennett et al., 2005; Piquard et al., 2004), y al hecho de que la *BADS* utiliza instrucciones complejas de difícil comprensión, para sujetos con problemas de memoria o de lenguaje (capacidad lectora inadecuada, o alteración de la comprensión verbal y/o escrita), como sucede en los sujetos con EA, especialmente en los subtest del mapa del zoo (subtest 5) y tarea de los 6 elementos modificada (subtest 6) (Armentano et al., 2013; Chamberlain, 2003); no se han aplicado los subtests 5 y 6 en nuestro estudio. En cuanto a los subtests aplicados, destacar que la *programación de la acción* (subtest 2) ha demostrado ser tan sensible como la aplicación de toda la batería completa (Strauss et al., 2006) y junto al subtest *búsqueda de llaves* (subtest 3) evalúan aspectos como la planificación, organización y autorregulación de la conducta, al igual que los subtests eliminados del estudio (Norris y Tate, 2000).

En lo concerniente a las puntuaciones recogidas, se obtuvieron las puntuaciones directas de los 4 subtest, las puntuaciones perfil de dichos subtests y la puntuación total perfil de la *BADS* (se obtuvo sumando las puntuaciones perfil de los 4 subtests aplicados); no se realizó la conversión a puntuaciones estandarizadas al no existir datos normativos para población española, ni de la puntuación total ni de cada uno de los subtests aplicados. Las puntuaciones analizadas en nuestro estudio son las puntuaciones directas de cada uno de los 4 subtests, recogidas en la hoja de respuestas, y la puntuación total perfil obtenida a partir de dichos subtests.

Las variables registradas para cada paciente del estudio (ver tabla 20) contienen variables demográficas, antecedentes médicos y familiares, y los resultados de las pruebas aplicadas; las variables personales se obtienen de la historia clínica en el caso de los sujetos con DCL o EA, y mediante una breve anamnesis en el caso de los controles; las variables de las pruebas neuropsicológicas se recogen de las pruebas aplicadas durante el estudio, en ambas valoraciones.

Tabla 20. Variables recogidas para cada sujeto participante

VARIABLES PERSONALES	RANGO DE PUNTUACIONES
Variables demográficas	
Edad (en años)	59-91
Sexo	0-1
Escolaridad (en años)	1-12
Antecedentes médicos personales	
HTA	0-1
Diabetes	0-1
Hipercolesterolemia	0-1
Trastorno depresivo	0-1
Trastornos psicóticos	0-1
Epilepsia	0-1
TCE	0-1
En tratamiento con benzodiazepinas	0-1
En tratamiento con antidepresivos	0-1
En tratamiento con neurolépticos	0-1
Pruebas de neuroimagen	0-4
Antecedentes médicos familiares	
Demencia Alzheimer	0-1
Demencia no Alzheimer	0-1
Enfermedad de Parkinson	0-1
Retraso mental	0-1
PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS	
MMSE	0-30
GDS	0-6
RBMT total perfil	0-24
RBMT total global	0-12
BADS perfil total	0-16
Subtests del RBMT:	
1. Recuerdo nombre	0-2
2. Recuerdo apellido	0-2
3. Recuerdo pertenencia	0-4
4. Recuerdo cita	0-2
5. Reconocimiento de dibujos	0-10
6. Recuerdo inmediato de la historia	0-21
6. Recuerdo diferido de la historia	0-21
7. Reconocimiento de caras	0-5
8. Recuerdo inmediato recorrido	0-5
8. Recuerdo diferido recorrido	0-5
9. Recuerdo inmediato del mensaje	0-3
9. Recuerdo diferido del mensaje	0-3
10. Orientación	0-9
11. Fecha	0-1
Subtests de la BADS:	
1. Errores regla 1	0-20
1. Tiempo regla 1	0-360
1. Errores regla 2	0-20
1. Tiempo regla 2	0-360
2. Programación acción	0-5
2. Tiempo programación acción	0-360
3. Búsqueda de llaves	0-16
3. Tiempo búsqueda de llaves	0-360
4. Juicio Temporal	0-4

6.4 Análisis estadístico

Diseño no experimental ex-post facto por la ausencia de control directo sobre la variable independiente (deterioro cognitivo, diagnóstico), similar al diseño de casos y controles, en el cual se realizan además de las mediciones y comparaciones intergrupos basales, comparaciones intragrupos en un estudio longitudinal con seguimiento a los 12 meses. La selección de los participantes de los grupos clínicos fue no probabilístico, de tipo incidental y la asignación de los participantes a los grupos consecutiva.

El análisis estadístico se ha realizado mediante el paquete de software estadístico para ciencias sociales IBM-SPSS Statistics versión 19.00 para Windows.

En primer lugar después de depurar los datos, se realizaron los análisis descriptivos relativos a las características clínicas, demográficas y antecedentes médicos y familiares, de todos los sujetos; posteriormente se realizaron los análisis descriptivos y la distribución de cada variable recogida, para cada grupo estudiado. Las variables cuantitativas se han caracterizado mediante la media aritmética, desviación típica, mediana y valores máximo y mínimo, y en algunos casos en porcentajes; representándose gráficamente mediante diagramas de caja o diagramas de barras. Las variables cualitativas o cuasi-cuantitativas (nominal u ordinal), se han caracterizado mediante la distribución de porcentajes, representándose gráficamente con diagramas de barras.

Posteriormente, se comprueban los supuestos de normalidad de las variables, mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov para toda la muestra y posteriormente en

cada grupo. Mediante el análisis de covarianza se establece la existencia o no de posibles covariables como la edad y/o escolaridad en dichas variables. Seguidamente se establece la existencia o no de diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, mediante pruebas paramétricas o no paramétricas (se le denomina análisis transversal), y entre las dos valoraciones realizadas en el mismo grupo de sujetos (análisis longitudinal). Se consideró un nivel de significación estadística al 5% bilateral ($\alpha=0,05$).

Los análisis estadísticos del supuesto de normalidad realizados con la prueba de Kolmogorov-Smirnov indican que la mayoría de las variables continuas no cumplen la ley normal, únicamente la siguen las puntuaciones *RBMT* total perfil y puntuación recuerdo inmediato del *RBMT*, puntuación total perfil de la *BADS*, tiempo de la *regla 1* de la *BADS*, tiempo de la *regla 2* de la *BADS* y *juicio temporal* de la *BADS*.

En cuanto al análisis de covarianza, ni la edad ($F=2'998$, $p=0'087$) ni la escolaridad ($F=0'006$, $p=0'87$) ejercen como covariables en el *MMSE*, al igual que en las puntuaciones del *RBMT* (edad: ANCOVA Traza de Pillai $F=1'214$, $p=0'284$; escolaridad: ANCOVA Traza de Pillai $F=0'602$, $p=0'855$). Por su parte en la batería *BADS* la escolaridad no ejerce como covariable (ANCOVA Traza de Pillai $F=0'564$, $p=0'839$), mientras que la edad (ANCOVA Traza de Pillai $F=5'851$, $p=0'004$) influye en las puntuaciones tiempo en la *regla 2* ($F=5'164$, $p=0'026$) y *BADS* perfil total ($F=4'412$, $p=0'039$).

En cuanto a las pruebas estadísticas utilizadas en el análisis transversal al comparar a los grupos control, DCL y EA, se recurre al análisis de varianza (ANOVA)

en variables continuas que cumplen el supuesto de normalidad y con un tamaño cercano a 30 sujetos, y se recurre a pruebas no paramétricas cuando la variable es categórica ordinal, no se cumple el supuesto de normalidad o el tamaño del grupo es muy pequeño; se aplican las pruebas no paramétrica de muestras independientes Kruskal-Wallis para comparar a los 3 grupos entre sí y a la U de Mann-Whitney para determinar entre qué comparaciones binarias se hallan las diferencia significativas. En el caso de la variable dicotómica *fecha* del *RBMT* se aplica la prueba no paramétrica para muestras independientes Chi-cuadrado o la prueba de Fisher cuando se incumple la Chi-cuadrado. Por último se recurre al análisis de covarianza (ANCOVA) cuando se cumplen los supuestos para aplicar el análisis de varianza y la edad o escolaridad influyen en alguna de las variables continuas estudiadas. En las variables de la *BADS* (tiempo en la *regla 2* y *BADS* perfil total) en que la edad ejerce como covariable se ha utilizado el análisis de covarianza.

En lo relativo al estudio longitudinal se han utilizado pruebas para muestras relacionadas, paramétricas cuando las variables siguen la ley normal, y con pruebas no paramétricas cuando las variables se pueden considerar categóricas o bien no cumplen el supuesto de normalidad; en el primer caso se ha recurrido a la *t* de Student (comprobando previamente la homogeneidad de varianzas mediante la prueba *F* de Levene) y en las segundas (no paramétricas) a la prueba de Wilcoxon en el caso de las variables no dicotómicas o bien a la prueba de McNemar para las dicotómicas.

En la comparación de las puntuaciones basales de los dos grupos DCL (los que mantienen el diagnóstico y los que progresan a EA) y en las comparaciones del grupo DCLEA con los grupos control y EA, se han utilizado pruebas no paramétricas para

muestras independientes como la U de Mann-Whitney y la Chi-cuadrado o la prueba de Fisher (al incumplirse la Chi-cuadrado) en el caso de la variable dicotómica *fecha* del *RBMT*. En las comparaciones del grupo DCLN, control y EA se recurre a las pruebas estadísticas referidas en el análisis transversal.

7. RESULTADOS

En este capítulo se presentan los resultados de la investigación, divididos en cuatro apartados para facilitar la comprensión. El primero incluye las características descriptivas de la muestra; el segundo los resultados obtenidos por los tres grupos de sujetos (control, DCL y EA) en la valoración basal del *MMSE*, *RBMT* y *BADS*, así como la comparación de estos resultados entre los distintos subgrupos (lo denominamos análisis transversal); el tercero o análisis longitudinal, contiene los descriptivos de las puntuaciones observadas al cabo de 12 meses, en el *MMSE*, *RBMT* y *BADS* en los tres grupos de sujetos y su comparación respecto a los resultados iniciales; el cuarto presenta los resultados basales obtenidos en las tres pruebas aplicadas, por el grupo DCL que mantiene el diagnóstico al año (DCLN) y los que progresan a EA (DCLEA), así como las comparaciones de los resultados basales entre ambos. Finalmente presentamos unas tablas resumen de los principales datos expuestos en los 3 últimos apartados (tablas 79 a 84), además de las comparaciones entre ambos grupos con DCL (DCLN y DCLEA) y los grupos control y con EA. Para agilizar la lectura las tablas con los valores descriptivos longitudinales se incluyen en el Apéndice B.

7.1 Características demográficas y antecedentes patológicos de la muestra

La edad media de los 91 sujetos de la muestra es $74'29 \pm 6'70$ ¹⁰, con un rango de 59 a 91 años; el grupo EA presenta la edad media más alta con $75'94 \pm 6'61$, seguido del

¹⁰ De aquí en adelante después de anotar el valor de la puntuación media de la variable considerada aparece la desviación típica después del signo \pm .

DCL con $73'77 \pm 7'17$, mientras que el grupo control es el más joven con $72'90 \pm 6'18$. En lo relativo a la escolaridad, la media es $5,87 \pm 2,93$; en el grupo control la escolaridad media es $6'13 \pm 0'46$, en el DCL $6'07 \pm 0'65$ y en el EA $5,47 \pm 0'50$. El rango de puntuaciones abarca de 3 a 12 en el control y de 1 a 12 en los otros dos grupos. No se observan diferencias significativas entre grupos en cuanto a la edad ($F=1'784$, $p=0'174$), ni escolaridad ($F=0'496$, $p=0'611$).

Tabla 21. Características demográficas de la muestra

	Control	DCL	EA	Total
Sexo (n)				
Mujer	15	12	24	51
Hombre	15	15	10	40
Edad*	$72,9 \pm 6,18$	$73,77 \pm 7,17$	$75,94 \pm 6,61$	$74,29 \pm 6,70$
Escolaridad*	$6,13 \pm 0,46$	$6,07 \pm 0,65$	$5,47 \pm 0,50$	$5,87 \pm 2,93$

Nota: n = Número de sujetos; * = Variables descritas mediante la media y desviación típica

En cuanto a la variable sexo, de los 91 sujetos de la muestra un 43'96% son hombres y un 56'04% mujeres. El grupo control presenta el mismo porcentaje de hombres que de mujeres (50%), en el grupo DCL el porcentaje de mujeres es del 44,4% y el de hombres del 55,5%, y en el EA el porcentaje de mujeres es del 70,6% y el de hombres del 29,4%. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo entre los tres grupos ($\chi^2=4'83$, $p=0,089$).

De los antecedentes médicos considerados, un 28'57% de la muestra no presenta ninguno (36'67% de los sujetos del grupo control, 33'33% del DCL y 17'65% del EA). De los antecedentes médicos presentados, un 35'24% de los antecedentes es hipertensión arterial (35'29% de los antecedentes del grupo control, 40'74% del DCL y

31'82% del EA), un 18'10% diabetes (17'65% de los antecedentes del grupo control, 7'41% del DCL y 25% del EA), un 27'62% hipercolesterolemia (32'35% de los antecedentes del grupo control, 29'63% del DCL y 22'73% del EA), y un 19'05% depresión (14'71% de los antecedentes del grupo control, 22'22% del DCL y 20'45% del EA). Ningún sujeto presentaba antecedentes médicos de epilepsia o traumatismo craneoencefálico (TCE) (ver tabla 22). No se han encontrado diferencias significativas entre los tres grupos ($\chi^2=20'79$, $p=0'752$).

Tabla 22. Antecedentes médicos en cada grupo diagnóstico

Antecedentes médicos	Control	DCL	EA	Total
HTA	12	11	14	37
Diabetes	6	2	11	19
Hipercolesterolemia	11	8	10	29
Depresión	5	6	9	20
Trastornos psicóticos	0	0	0	0
TCE	0	0	0	0
Epilepsia	0	0	0	0
Sin interés	11	9	6	26

Nota: HTA = hipertensión arterial; TCE = traumatismo craneoencefálico

En lo relativo a los antecedentes familiares de demencia y retraso mental, la mayoría de sujetos (71'4% de la muestra) no presenta antecedentes (86'67% del grupo control, 51'85% del DCL y 73'53% del EA), un 15'4% presentan antecedentes de demencia Alzheimer (10% del grupo control, 29'63% del DCL y 8'82% del EA), un 9'9% de otras demencias (0% del grupo control, 14'81% del DCL y 14'71% del EA), un 3'3% de parkinson (3'33% del grupo control, 3'71% del DCL y 2'94% del EA), y un 0% de retraso mental (ver tabla 23). No se han encontrado diferencias significativas entre los tres grupos ($\chi^2=11'97$, $p=0'063$).

Tabla 23. Antecedentes familiares en cada grupo diagnóstico

Antecedentes familiares	Control	DCL	EA	Total
Sin interés	26	14	25	65
EA	3	8	3	14
Parkinsonismo	1	1	1	3
Otras demencias	0	4	5	9
Retraso mental	0	0	0	0

Nota: EA = Enfermedad de Alzheimer

Con respecto a los psicofármacos, un 68'1% de la muestra (62 sujetos) no toma ninguna medicación (86'7% del grupo control, 59'3% del DCL y 58'8% del EA). La medicación más frecuente es la benzodiacepina con un 50% de los psicofármacos consumidos (66'67% de los psicofármacos consumidos por el grupo control, 61'54% del DCL y 36'84% del EA), seguido por el antidepresivo con un 47'37% de los psicofármacos consumidos (33'33% de los psicofármacos consumidos por el grupo control, 38'46% del DCL y 57'89% del EA), mientras que el menos frecuente es el neuroléptico con un único consumidor en el grupo EA. A nivel de grupos la mayoría de sujetos no toman ninguna medicación. El psicofármaco más frecuente en los grupos control y DCL es la benzodiacepina, mientras que en el EA es el antidepresivo. No se encuentran diferencias significativas entre grupos ($\chi^2=12'88$, $p=0'116$).

Por último, los resultados obtenidos en las pruebas de neuroimagen realizadas a los sujetos con diagnóstico de DCL o EA muestran que en un 11'5% de pacientes no se realizó dicha prueba en el momento del diagnóstico, un 21'3% se informaron como normales, un 32'8% presentaba atrofia cortical y un 34'4% atrofia corticosubcortical (ver tabla 24). En el grupo DCL 12 sujetos (57'14% de los sujetos DCL con neuroimagen) presentan atrofia significativa para su edad frente a los 29 sujetos del

grupo EA (87'88% de los sujetos EA con neuroimagen), observándose diferencias significativas entre ambos grupos ($\chi^2=14'34$ $p=0'014$).

Tabla 24. Resultados pruebas de neuroimagen en el grupo DCL y EA

Antecedentes familiares	DCL	EA	Total
No realizado	6	1	7
Normal	9	4	13
Atrofia cortical	6	14	20
Atrofia corticosubcortical	6	15	21

7.2 Análisis transversal

7.2.1 Resultados obtenidos en el test MMSE

7.2.1.1 Análisis descriptivo y comparativo de las puntuaciones del MMSE¹¹

La media del grupo control es $29 \pm 1'29$, la del DCL $27'41 \pm 2'39$ y la del EA $23'32 \pm 2'43$; las medianas de dichos grupos son 29, 28 y 24 respectivamente. En cuanto al rango de valores, todos los grupos consiguen puntuaciones de 30 (valor máximo de la prueba), mientras que el valor mínimo más bajo es compartido por el grupo DCL y EA (19) (ver tabla 25; ver figura 2).

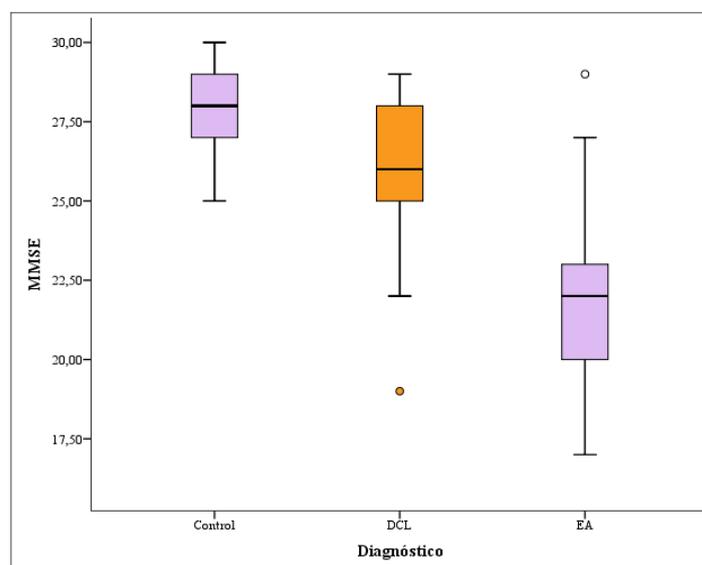
Al comparar la puntuación basal del *MMSE* en los tres grupos se obtienen diferencias significativas ($F= 61'96$, $p=0'000$) entre el grupo control y DCL ($p=0'017$), entre grupo DCL y EA ($p=0'000$) y entre control y EA ($p=0'000$).

¹¹ Cada vez que se alude a puntuaciones *MMSE*, se refiere a puntuaciones *MMSE* con las correcciones por edad y escolaridad de Blesa et al., 2001.

Tabla 25. Descriptivos puntuación *MMSE* en cada grupo diagnóstico

Grupo diagnóstico	Media	DT ¹²	Mediana	Mínimo	Máximo
Control	29,00	1,29	29,00	26,00	30,00
DCL	27,41	2,39	28,00	19,00	30,00
EA	23,32	2,43	24,00	19,00	30,00

En conclusión, la *puntuación total del MMSE* diferencia a los sujetos con **DCL** de los restantes grupos.

Figura 2. Puntuaciones *MMSE* en cada grupo ¹³

¹² De aquí en adelante la anotación DT alude a la desviación típica.

¹³ En todas las gráficas del apartado de resultados, el asterisco se refiere a casos extremos (valores alejados más de 3 longitudes de caja del percentil 75/25) y el círculo a casos atípicos (valores alejados más de 1,5 longitudes de caja del percentil 75/25).

7.2.2 Resultados obtenidos en la prueba RBMT

7.2.2.1 Análisis descriptivo y comparativo de las puntuaciones de los subtests del RBMT

7.2.2.1.1 Análisis descriptivo y comparativo del subtest 1: Recuerdo del nombre

La media del grupo control es $1'70 \pm 0'60$, la del DCL $1'41 \pm 0'80$ y la del EA $0'59 \pm 0'70$. La mediana del grupo control es 2, al igual que la del DCL, mientras que en el grupo EA es 0. El rango de valores en todos los grupos abarca entre 0 y 2 (ver tabla 26; ver figura 3).

Tabla 26. Descriptivos puntuaciones *recuerdo del nombre* para cada grupo

Grupo diagnóstico	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
Control	1,70	,60	2,00	,00	2,00
DCL	1,41	,80	2,00	,00	2,00
EA	,59	,70	,00	,00	2,00

Al comparar las puntuaciones obtenidas por los tres grupos se encuentran diferencias significativas ($\chi^2=30'57$, $p=0'000$) entre los grupos DCL y EA (U de Mann-Whitney= $217'00$, $p=0'000$), y control y EA (U de Mann-Whitney= $146'00$, $p=0'000$).

En resumen, la puntuación del subtest 1 o *recuerdo del nombre*, diferencia a los sujetos del grupo **EA de los restantes grupos**.

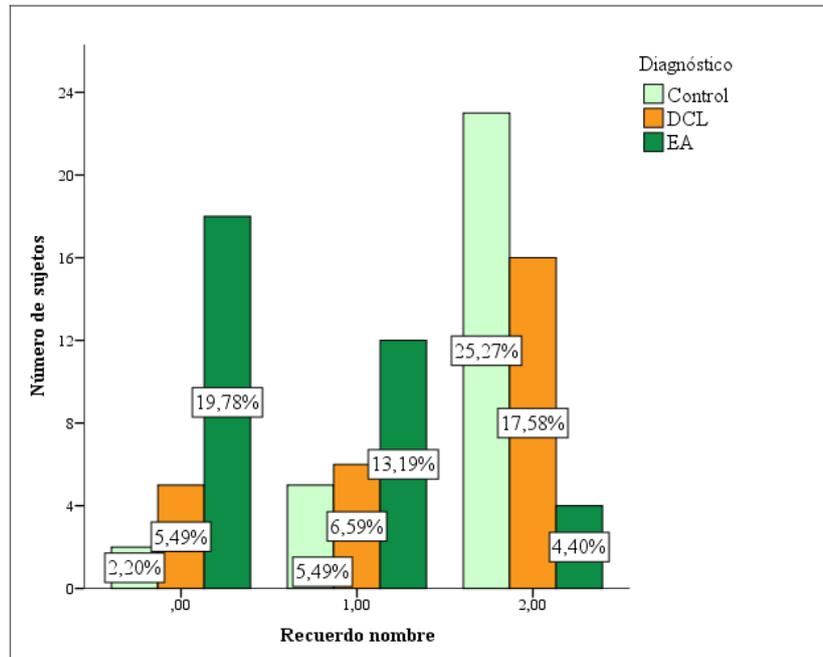


Figura 3. Puntuaciones del subtest *recuerdo del nombre* en cada grupo

7.2.2.1.2 Análisis descriptivo y comparativo del subtest 2: Recuerdo del apellido

La media del grupo control es $1'63 \pm 0'72$, la del DCL $1'33 \pm 0'68$ y la del EA $0'41 \pm 0'61$. La mediana del grupo control es 2, la del DCL 1 y la del EA 0. El rango de valores en todos los grupos abarca entre 0 y 2 (ver tabla 27; ver figura 4).

Tabla 27. Descriptivos puntuaciones *recuerdo del apellido* para cada grupo

Grupo diagnóstico	Media	D T.	Mediana	Mínimo	Máximo
Control	1,63	,72	2,00	,00	2,00
DCL	1,33	,68	1,00	,00	2,00
EA	,41	,61	,00	,00	2,00

Al comparar las puntuaciones obtenidas entre los tres grupos se encuentran diferencias significativas ($\chi^2=36'18$, $p=0'000$), entre DCL y EA

U de Mann-Whitney=165'0, $p=0'000$), control y DCL (U de Mann-Whitney=294'00, $p=0'040$), y control y EA (U de Mann-Whitney=136'0, $p=0'000$).

En resumen, la puntuación del subtest 2 o *recuerdo del apellido* diferencia al grupo **DCL de los restantes grupos**.

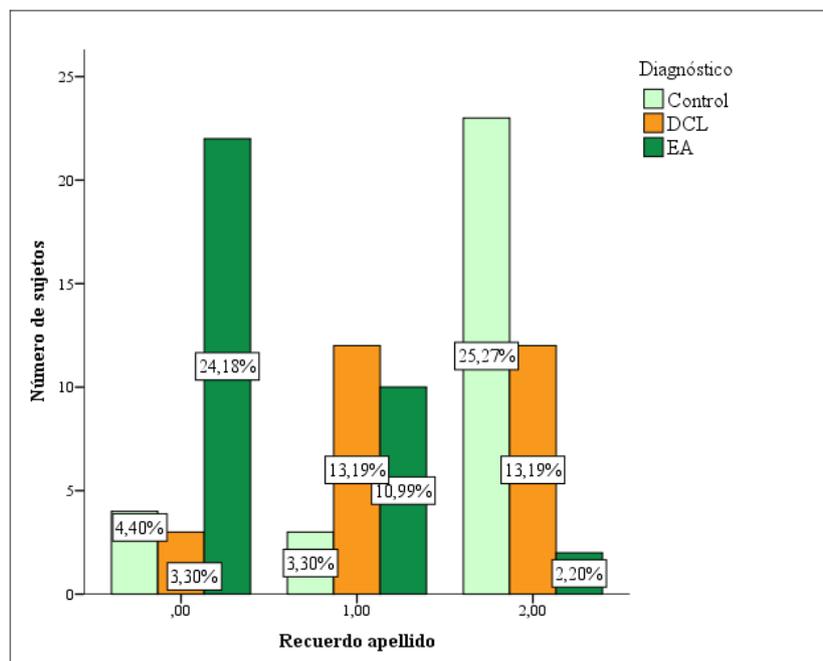


Figura 4. Puntuaciones subtest *recuerdo del apellido* para cada grupo

7.2.2.1.3 Análisis descriptivo y comparativo del subtest 3: Recuerdo de la pertenencia

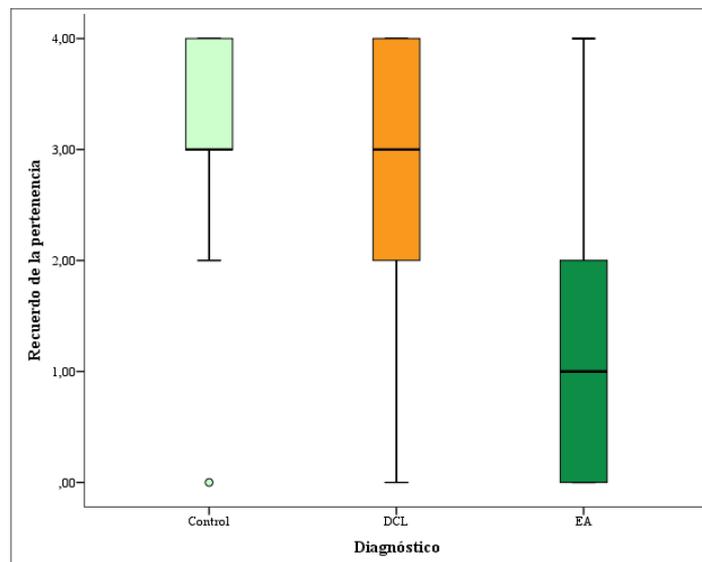
La media del grupo control es $3'23 \pm 0'82$, la del DCL $2'59 \pm 1'31$ y la del EA $1'29 \pm 1'38$. La mediana del grupo control y del DCL es 3, y 1 la del grupo EA. El rango abarca valores entre 0 y 4 en los tres grupos (ver tabla 28; ver figura 5).

Tabla 28. Descriptivos puntuaciones *recuerdo de la pertenencia* para cada grupo

Grupo diagnóstico	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
Control	3,23	,82	3,00	,00	4,00
DCL	2,59	1,31	3,00	1,00	4,00
EA	1,29	1,38	1,00	,00	4,00

Al comparar las puntuaciones obtenidas por los tres grupos se encuentran diferencias significativas ($\chi^2=27'75$, $p=0'000$), entre los grupos DCL y EA (U de Mann-Whitney=233'0, $p=0'001$) y control y EA (U de Mann-Whitney=147'5, $p=0'000$).

En resumen, la puntuación del subtest 3 *recuerdo de la pertenencia* diferencia al grupo **EA de los restantes grupos**.

Figura 5. Puntuaciones subtest *recuerdo de la pertenencia* para cada grupo

7.2.2.1.4 Análisis descriptivo y comparativo del subtest 4: Recuerdo de la cita

La media del grupo control es $0'67 \pm 0'92$, la del DCL y la del EA $0'06 \pm 0'24$. La mediana de todos los grupos es 0. El rango de valores abarca entre 0 y 2 en los grupos control y DCL, y entre 0 y 1 en el EA (ver tabla 29: ver figura 6).

Tabla 29. Descriptivos puntuaciones recordar una cita para cada grupo

Grupo diagnóstico	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
Control	,67	,92	,00	,00	2,00
DCLN	,41	,75	,00	,00	2,00
EA	,06	,24	,00	,00	1,00

Al comparar las puntuaciones obtenidas por los tres grupos se encuentran diferencias significativas ($\chi^2=10'127$, $p=0'006$) entre los grupos DCL y EA (U de Mann-Whitney=363'00, $p=0'024$), y control y EA (U de Mann-Whitney=344'00, $p=0'001$).

En resumen, la puntuación del subtest 4 o *recuerdo de la cita* diferencia únicamente al grupo **EA de los restantes grupos**.

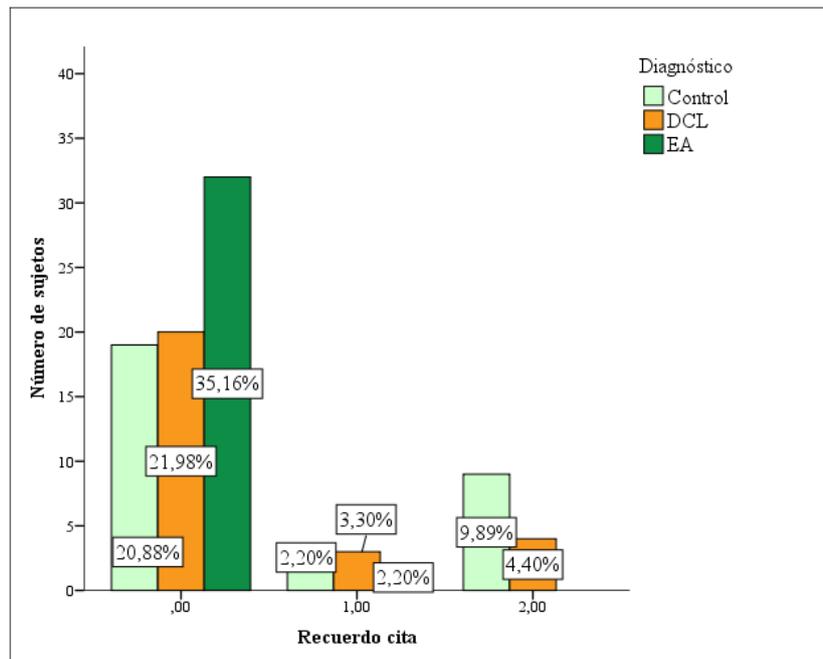


Figura 6. Puntuaciones subtest *recuerdo de la cita* para cada grupo

7.2.2.1.5 Análisis descriptivo y comparativo del subtest 5: Reconocimiento de dibujos

La media del grupo control es $9,9 \pm 0,31$, la del DCL $8,26 \pm 2,77$ y la del EA $5,94 \pm 2,84$. La mediana del grupo control es 10, la del DCL 9 y la del EA 6 (ver tabla 30). El rango de valores abarca entre 9 y 10 en el grupo control, y entre 0 y 10 en el DCL y EA. En cuanto al porcentaje de sujetos que obtienen la puntuación máxima (10 puntos), en el grupo control es 90%, en el DCL 48,1% y en el EA 11,8%, mientras que el porcentaje de las puntuaciones más baja posible (0 puntos) es de 5,9% en el EA, 3,7% en el DCL y 0% en el control, la puntuación más baja posible en el grupo control es 9 con un 10% de sujetos (ver tabla 30; ver figura 7).

Tabla 30. Descriptivos puntuaciones *reconocimiento de dibujos* total para cada grupo

Grupo diagnóstico	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo	% de 0 puntos *	% de 10 puntos**
Control	9,90	,31	10,00	9,00	10,00	0%	90,0%
DCL	8'26	2'77	9,00	,00	10,00	3,7%	48,1%
EA	5,94	2,84	6,00	,00	10,00	5,9%	11,8%

Nota: * = Porcentaje de sujetos que obtienen cero puntos; ** = Porcentaje de sujetos que sólo aciertan, no cometen ningún error

En cuanto al porcentaje de aciertos del subtest (dibujos reconocidos como correctos), en el grupo control un 90% de los sujetos obtienen puntuaciones máximas (10 puntos), un 63% en el grupo DCL y un 29'4% en el EA, mientras que el número máximo de fallos es 10 en el grupo EA (2'9%), 6 en el DCL (3'7%) y 1 en el control (10%). El número máximo de falsos positivos (dibujos reconocidos como presentados anteriormente que no habían sido presentados) en el grupo EA es 9 (2'9%), en el DCL 10 (3'7%) y en el control 0 (100%). El número más bajo de falsos positivos es 0 en el EA (44'1%), DCL (70'4%) y control (100%).

Al comparar las puntuaciones obtenidas por los tres grupos se encuentran diferencias significativas ($\chi^2=43'02$, $p=0'000$) entre los grupos control y DCL (U de Mann-Whitney=225'00, $p=0'000$), DCL y EA (U de Mann-Whitney=219'5'0, $p=0'000$), y control y EA (U de Mann-Whitney=70'50, $p=0'000$).

En resumen la puntuación del subtest 5 o *reconocimiento de dibujos* diferencia al grupo **DCL de los restantes grupos**.

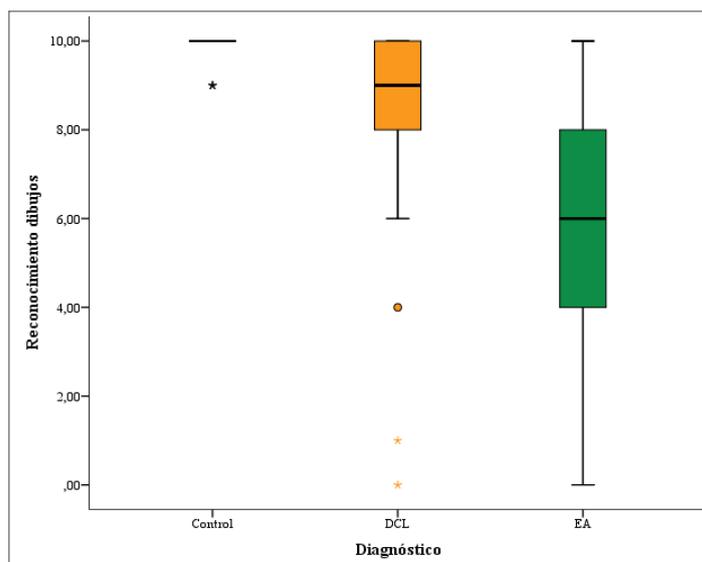


Figura 7. Puntuaciones *reconocimiento de dibujos* para cada grupo

7.2.2.1.6 Análisis descriptivo y comparativo de la puntuación recuerdo inmediato de la historia del subtest 6a

La media del grupo control es $3'55 \pm 1'92$, la del DCL $2'94 \pm 2'45$ y la del EA $1'04 \pm 0'90$. La mediana del grupo control es 3'25, la del DCL 2'50 y la del EA 0'75. El rango de valores abarca entre 1 y 7'50 en el control, 0 y 10 en el DCL, y 0 y 4 en el EA; destaca que ningún grupo obtiene la puntuación máxima de la prueba (21 puntos) (ver tabla 31; ver figura 8).

Tabla 31. Descriptivos puntuaciones *recuerdo inmediato historia* para cada grupo

Grupo diagnóstico	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
Control	3,55	1,92	3,25	1,00	7,50
DCL	2,94	2,45	2,50	,50	10,00
EA	1,04	,90	,75	,00	4,00

Al comparar las puntuaciones obtenidas por los tres grupos se encuentran diferencias significativas ($F=16'73$, $p=0'000$) entre los grupos DCL y EA ($p=0'000$) y control y EA ($p=0'000$).

En resumen, la puntuación del subtest 6a *recuerdo inmediato de la historia* diferencia al grupo **EA de los restantes dos grupos.**

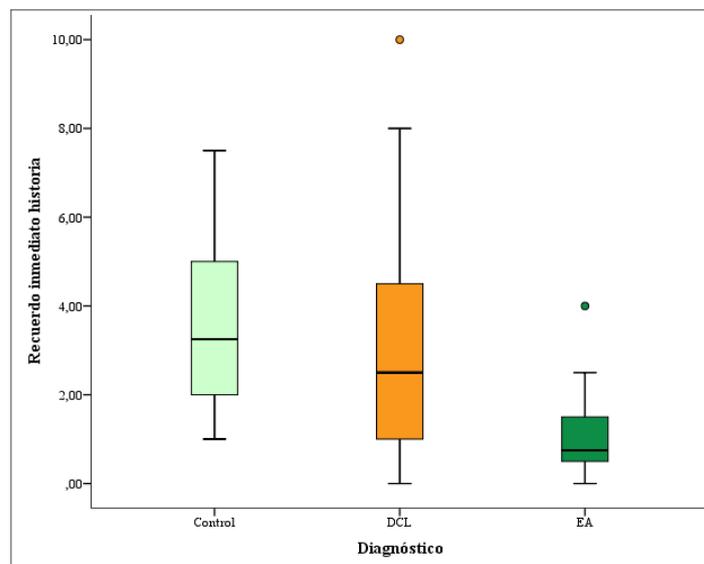


Figura 8. Puntuaciones *recuerdo inmediato de la historia* para cada grupo

7.2.2.1.7 Análisis descriptivo y comparativo de la puntuación recuerdo diferido de la historia del subtest 6b

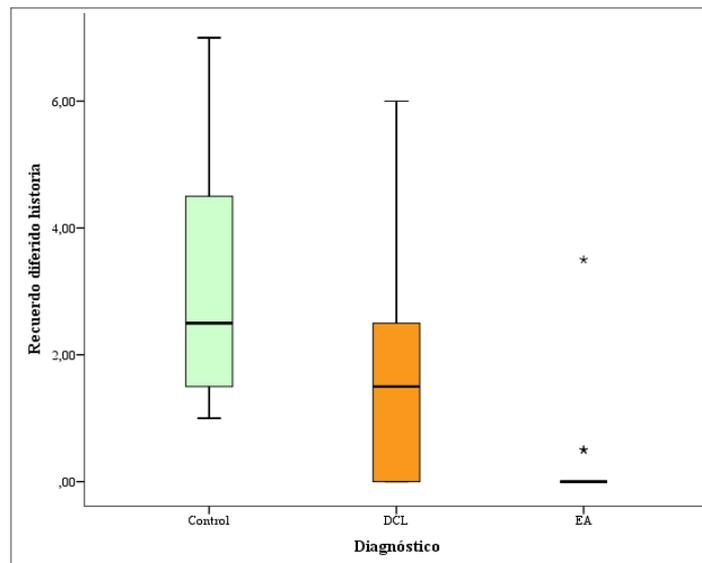
La media del grupo control es $3'08 \pm 1'81$, la del DCL $1'72 \pm 1'77$ y la del EA $0'13 \pm 0'61$. La mediana del grupo control es 2'50, la del DCL 1'50 y 0 la del EA. Con respecto al rango, abarca entre 1 y 7 en el control, 0 y 6 en el DCL, y 0 y 3'50 en el EA. Al igual que en el *recuerdo inmediato de la historia* ningún sujeto consigue la puntuación máxima del subtest (21 puntos) (ver tabla 32; ver figura 9).

Tabla 32. Descriptivos puntuaciones *recuerdo diferido de la historia* para cada grupo

Grupo diagnóstico	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
Control	3,08	1,81	2,50	1,00	7,00
DCL	1,72	1,77	1,50	,00	6,00
EA	,13	,61	,00	,00	3,50

Al comparar las puntuaciones obtenidas por los tres grupos se encuentran diferencias significativas ($\chi^2=50,91$, $p=0,000$) entre los grupos DCL y control ($p=0,006$), DCL y EA ($p=0,000$), y control y EA ($p=0,000$).

En resumen, la puntuación del subtest 6 o *recuerdo diferido de la historia* diferencia al grupo **DCL de los restantes grupos**.

Figura 9. Puntuaciones *recuerdo diferido de la historia* para cada grupo

7.2.2.1.8 Análisis descriptivo y comparativo del subtest 7: Reconocimiento de caras

La media del grupo control es $4'60 \pm 0'97$, la del DCL $4'22 \pm 1'34$ y la del EA $2'88 \pm 1'67$. La mediana del grupo control es 5, al igual que la del DCL y la del EA 3. El rango abarca valores entre 0 y 5 en los grupos control y DCL, y en el EA -1 y 5 (el valor mínimo es negativo ya que se cometen más falsos positivos que reconocimientos correctos). El porcentaje de sujetos que obtienen la puntuación máxima (5 puntos), en el grupo control es 73'3%, en el DCL 66'7% y en el EA 20'6%, mientras que el valor más bajo obtenido en el grupo control es 1 en un 20% de sujetos, al igual que en el grupo DCL con un 3'7%, mientras que en el EA es -1 con un 1'1% (ver tabla 33; ver figura 10).

En cuanto a las puntuaciones de aciertos (fotografías reconocidas correctamente) la puntuación más baja es 4 en un 13'3% de los sujetos control, 3 en un 11'1% de los DCL y 0 en un 5'9% del EA, mientras que la puntuación más alta es 5 puntos en un 86'7% del control, 74'1% del DCL y 41'2% del EA. La puntuación de falsos positivos (fotografías no presentadas anteriormente reconocidas como presentadas) más baja es 0 en un 86'7% de los sujetos control, 77'8% del DCL y 47'1% del EA, mientras que la puntuación más alta en el control es 5 en un 3'3% de sujetos control y 3'7% de los DCL y 4 en un 2'9% de EA.

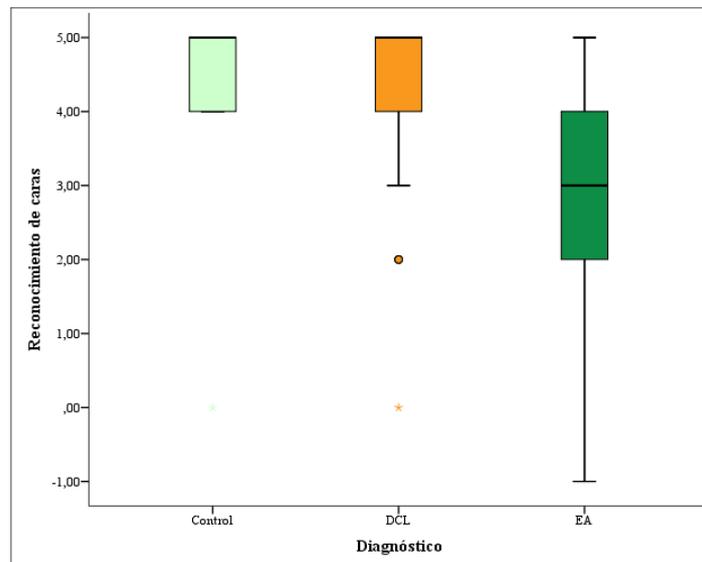
Tabla 33. Descriptivos puntuaciones *reconocimiento de caras* total para cada grupo

Grupo diagnóstico	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo	% de 5 puntos*
Control	4,60	,97	5,00	,00	5,00	73,3%
DCL	4,22	1,34	5,00	,00	5,00	66,7%
EA	2,88	1,67	3,00	-1,00	5,00	20,6%

Nota: * = Porcentaje de sujetos con la máxima puntuación posible

Al comparar las puntuaciones obtenidas por los tres grupos se observan diferencias significativas ($\chi^2=25'37$, $p=0'000$) entre los grupos DCL y EA (U de Mann-Whitney=232'00, $p=0'001$), y control y EA (U de Mann-Whitney=178'50, $p=0'000$).

En conclusión, la puntuación del subtest 7 o *reconocimiento de caras* diferencia al grupo **EA de los restantes grupos.**

Figura 10. Puntuaciones *reconocimiento de caras* para cada grupo

7.2.2.1.9 Análisis descriptivo y comparativo del subtest 8: Recuerdo inmediato del recorrido

La media del grupo control es $4'07 \pm 0'98$, la del DCL $3'11 \pm 1,50$ y la del EA $1'74 \pm 1'48$. La mediana del grupo control es 4, la del DCL 3 y la del EA 2. El rango de valores abarca entre 2 y 5 en el control, y entre 0 y 5 en el DCL y EA (ver tabla 34; ver figura 11).

Tabla 34. Descriptivos puntuaciones *recuerdo inmediato del recorrido* para cada grupo

Grupo diagnóstico	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
Control	4,07	,98	4,00	2,00	5,00
DCL	3,11	1,50	3,00	,00	5,00
EA	1,74	1,48	2,00	,00	5,00

Al comparar las puntuaciones obtenidas por los tres grupos se encuentran diferencias significativas ($\chi^2=16,51$, $p=0'000$) entre los grupos control y DCL (U de Mann-Whitney=292'50, $p=0'012$), DCL y EA (U de Mann-Whitney=329'50, $p=0'001$), y control y EA (U de Mann-Whitney=237'50, $p=0'000$).

En resumen, la puntuación del subtest 8 o *recuerdo inmediato del recorrido* diferencia al grupo **DCL de los restantes grupos**.

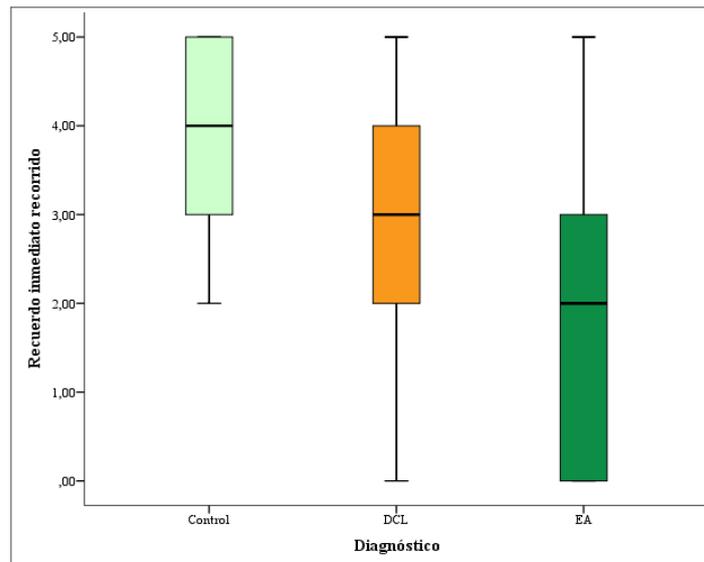


Figura 11. Puntuaciones *recuerdo inmediato del recorrido* para cada grupo

7.2.2.1.10 Análisis descriptivo y comparativo del subtest 9: Recuerdo diferido del recorrido

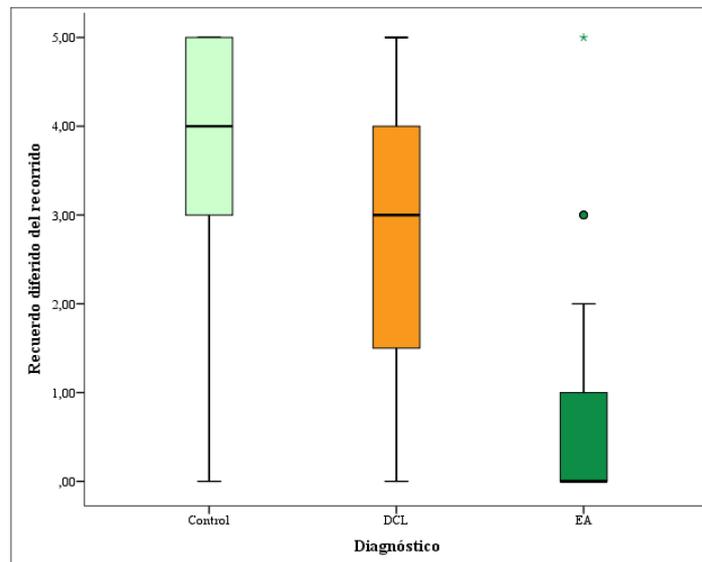
La media del grupo control es $3'90 \pm 1'30$, la del DCL $2'85 \pm 1'59$ y la del EA $0'85 \pm 1'21$. La mediana del grupo control es 4, la del DCL 3, y la del EA 0. El rango de valores abarca entre 0 y 5 en los tres grupos (ver tabla 35; ver figura 12).

Al comparar las puntuaciones obtenidas por los tres grupos se encuentran diferencias significativas ($\chi^2=43'37$, $p=0'000$) entre los grupos control y DCL (U de Mann-Whitney= $248'50$, $p=0'010$), DCL y EA (U de Mann-Whitney= $149'00$, $p=0'000$), y control y EA (U de Mann-Whitney= $62'00$, $p=0'000$).

Tabla 35. Descriptivos puntuaciones *recuerdo diferido del recorrido* para cada grupo

Grupo diagnóstico	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
Control	3,90	1,30	4,00	,00	5,00
DCL	2,85	1,59	3,00	,00	5,00
EA	,85	1,21	,00	,00	5,00

En resumen, la puntuación del subtest 9 o *recuerdo diferido del recorrido* diferencia al grupo **DCL de los restantes grupos**.

Figura 12. Puntuaciones *recuerdo diferido del recorrido* para cada grupo

7.2.2.1.11 Análisis descriptivo y comparativo de la puntuación recuerdo inmediato del mensaje del subtest 10a

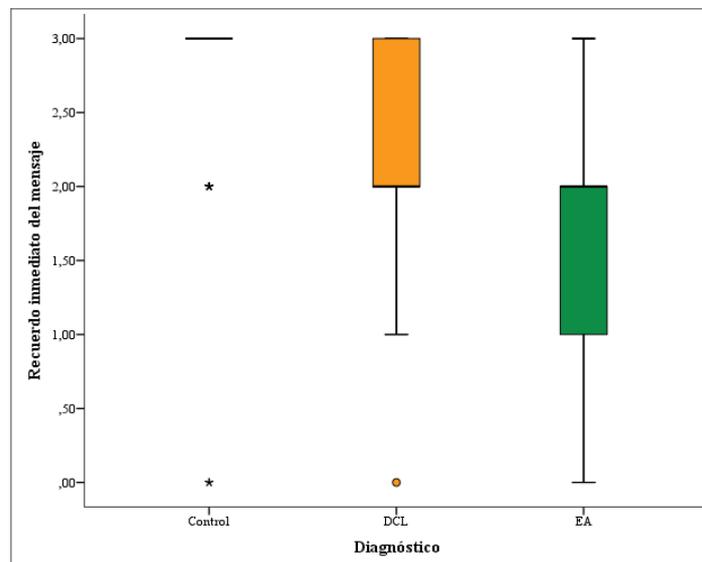
La media del grupo control es $2'63 \pm 0'81$, la del DCL $2'30 \pm 0'82$ y la del EA $1'82 \pm 0'97$. La mediana del grupo control es 3 y 2 la del DCL y EA. El rango de valores abarca entre 0 y 3 en todos los grupos (ver tabla 36; ver figura 13).

Tabla 36. Descriptivos puntuaciones *recuerdo inmediato del mensaje* para cada grupo

Grupo diagnóstico	Media	D T.	Mediana	Mínimo	Máximo
Control	2,63	,81	3,00	,00	3,00
DCL	2,30	,82	2,00	,00	3,00
EA	1,82	,97	2,00	,00	3,00

Al comparar las puntuaciones obtenidas por los tres grupos se obtienen diferencias significativas ($\chi^2=16'51$, $p=0'000$) entre control y DCL (U de Mann-Whitney=292,50, $p=0'035$), DCL y EA (U de Mann-Whitney=329'50, $p=0'044$) y control y EA (U de Mann-Whitney=237'50, $p=0'000$).

En resumen, la puntuación del subtest 10a o *recuerdo inmediato del mensaje* diferencia al grupo **DCL de los restantes**.

Figura 13. Puntuaciones *recuerdo inmediato del mensaje* para cada grupo

7.2.2.1.12 Análisis descriptivo y comparativo de la puntuación recuerdo diferido del mensaje del subtest 10b

La media del grupo control es $2'67 \pm 0'71$, la del DCL $2'19 \pm 1,18$ y la del EA $0'32 \pm 0'84$. La mediana del grupo control y DCL es 3 y la del EA 0. El rango abarca entre 0 y 3 en todos los grupos (ver tabla 37; ver figura 14).

Tabla 37. Descriptivos puntuaciones *recuerdo diferido del mensaje* para cada grupo

Grupo diagnóstico	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
Control	2,67	,71	3,00	,00	3,00
DCL	2,19	1,18	3,00	,00	3,00
EA	,32	,84	,00	,00	3,00

Al comparar las puntuaciones obtenidas por los tres grupos se observan diferencias significativas ($\chi^2=49'27$, $p=0'000$) entre los grupos DCL y EA (U de Mann-Whitney=133'00, $p=0'000$) y control y EA (U de Mann-Whitney=62'00, $p=0'000$).

En resumen, la puntuación del subtest 10b o *recuerdo diferido del mensaje* diferencia significativamente al grupo **EA de los restantes grupos**.

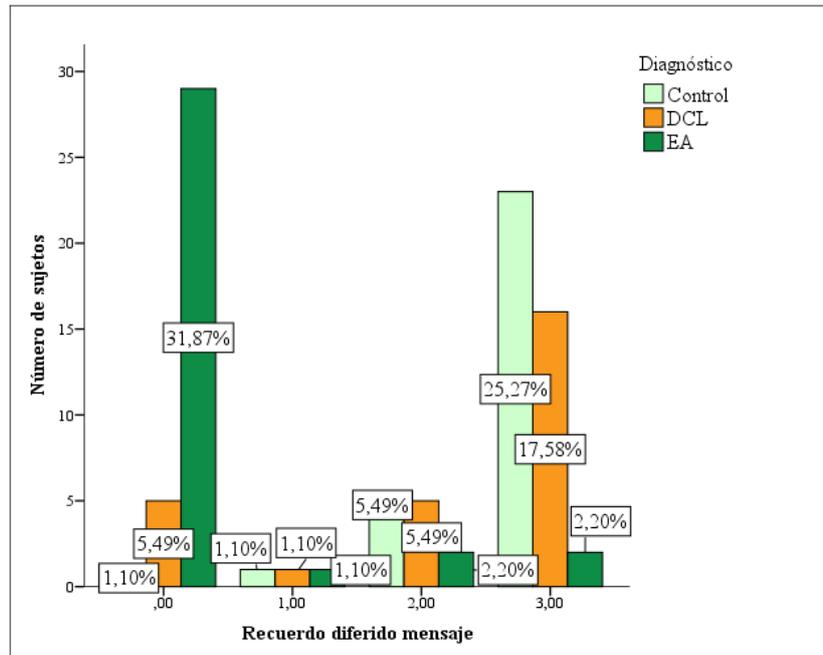


Figura 14. Puntuaciones *recuerdo diferido mensaje* para cada grupo

7.2.2.1.13 *Análisis descriptivo y comparativo del subtest 11: Orientación*

La media del grupo control es $8,73 \pm 0,45$, la del DCL $7,81 \pm 1,49$ y la del EA $5,56 \pm 1,96$. La mediana del grupo control es 9, la del DCL 8 y la del EA 5. El rango de valores abarca entre 8 y 9 en el control, 4 y 9 en el DCL, y entre 2 y 9 en el EA (ver tabla 38; ver figura 15).

Tabla 38. Descriptivos puntuaciones *orientación* para cada grupo

Grupo diagnóstico	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
Control	8,73	,45	9,00	8,00	9,00
DCL	7,81	1,49	8,00	4,00	9,00
EA	5,56	1,96	5,00	2,00	9,00

Al comparar las puntuaciones obtenidas por los tres grupos se obtienen diferencias significativas ($\chi^2=45,61$, $p=0,000$) entre los grupos control y DCL

(U de Mann-Whitney=245'00, $p=0'004$), DCL y EA (U de Mann-Whitney=165'50, $p=0'000$), y control y EA (U de Mann-Whitney=58'00, $p=0'000$).

En resumen, la puntuación del subtest 11 u *orientación* diferencia al grupo **DCL** de los restantes grupos.

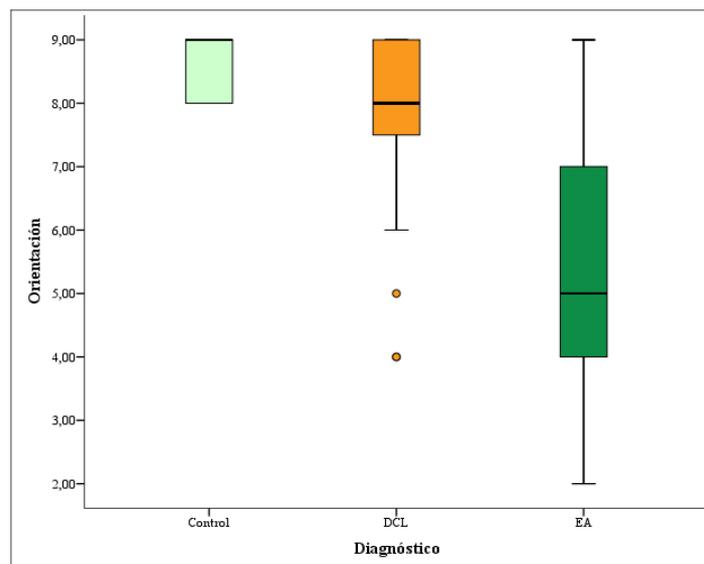


Figura 15. Puntuaciones subtest *orientación* para cada grupo

7.2.2.1.14 Análisis descriptivo y comparativo del subtest 12: Fecha

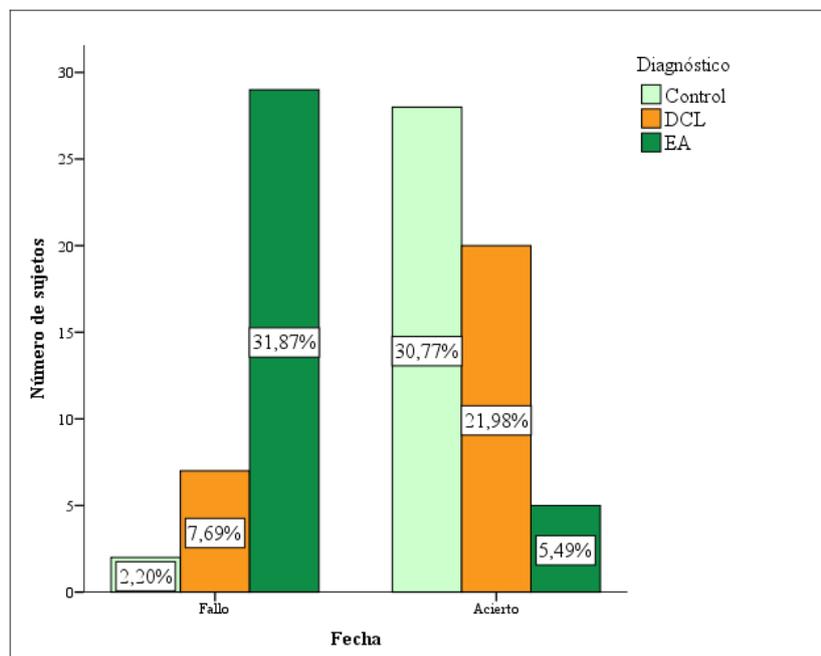
El porcentaje de aciertos (puntuaciones 1) del grupo control es 93'3% el del grupo DCL 74'1%, y el del EA 14'7%; es decir en todos los grupos excepto el EA el porcentaje de aciertos ha sido superior al de fallos. Las medianas son 1 para el grupo control y DCL y 0 en el grupo con EA (ver tabla 39; ver figura 16).

Tabla 39. Descriptivos puntuación *fecha* para cada grupo

Grupo diagnóstico	Puntuación	
	0	1
Control	6,7%	93,3%
DCL	25,9%	74,1%
EA	85,3%	14,7%
Total	41,8%	58,2% %

Al comparar las puntuaciones obtenidas por los tres grupos se encuentran diferencias significativas ($\chi^2=44'470$, $p=0'000$) entre DCL y EA ($\chi^2=21'930$, $p=0'000*$), y control y EA ($\chi^2=39'451$, $p=0'000*$).

En resumen, la puntuación del subtest 12 o *fecha* diferencia al grupo **EA de los restantes grupos.**

Figura 16. Puntuaciones *fecha* para cada grupo

7.2.2.2 Análisis descriptivo y comparativo de la puntuación perfil total del RBMT

La media del grupo control es $14'40 \pm 3'22$, la del DCL $9'92 \pm 5'03$ y la del EA $2'62 \pm 3'15$. La mediana del grupo control es 15, la del DCL 10 y la del EA 1'50. El rango de puntuaciones obtenidas es 9 y 20 en el grupo control, 0 y 17 en el DCL, y 0 y 12 en el EA; es decir la puntuación mínima del subtest (0 puntos) se observa en el grupo EA, mientras que ningún sujeto obtiene la puntuación máxima de la prueba (24 puntos) (ver tabla 40; ver figura 17).

Tabla 40. Descriptivos puntuación *perfil total del RBMT* para cada grupo

Grupo diagnóstico	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
Control	14,40	3,22	15,00	9,00	20,00
DCL	9'92	5'03	10,00	,00	17,00
EA	2,62	3,15	1,50	,00	12,00

Al comparar las puntuaciones obtenidas por los tres grupos se encuentran diferencias significativas ($F=77'70$, $p=0'000$) entre los grupos control y DCL ($p=0,000$), DCL y EA ($p=0'000$), y control y EA ($p=0'000$).

En resumen, la puntuación *perfil total del RBMT* diferencia al grupo **DCL de los restantes grupos.**

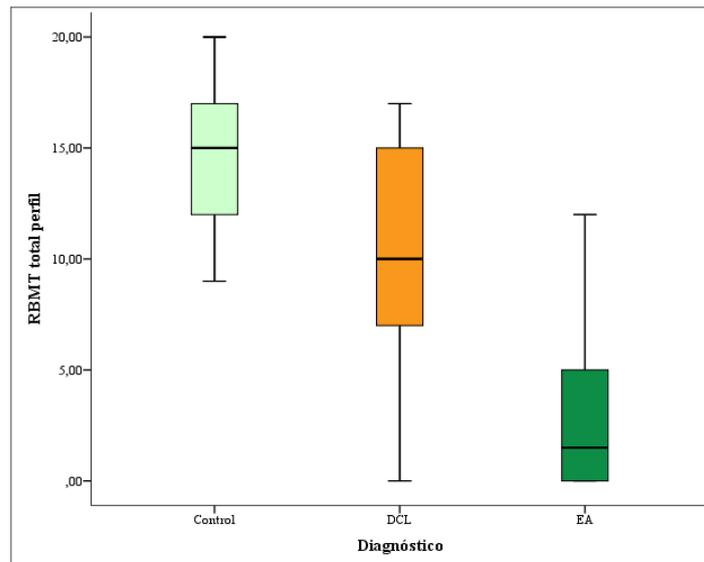


Figura 17. Puntuaciones *perfil total del RBMT* en cada grupo

7.2.2.3 Análisis descriptivo y comparativo de la puntuación global total del RBMT

La media del grupo control es $6'63 \pm 1'92$, la del DCL $4'48 \pm 2'59$ y la del EA $0'94 \pm 1'39$. La mediana del grupo control es 6'50, la del DCL 5 y la del EA 0. El rango de puntuaciones obtenidas abarca entre 2 y 10 en el grupo control, 0 y 9 en el DCL, y 0 y 5 en el EA; es decir la puntuación mínima del subtest (0 puntos) se observa en los grupos DCL y EA, mientras que ningún sujeto obtiene la puntuación máxima de la prueba (12 puntos) (ver tabla 41; ver figura 18).

Tabla 41. Descriptivos puntuación *global total del RBMT* para cada grupo

Grupo diagnóstico	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
Control	6,63	1,92	6,50	2,00	10,00
DCL	4,48	2,59	5,00	0,00	9,00
EA	,94	1,39	,00	,00	5,00

Al comparar las puntuaciones obtenidas por los tres grupos se encuentran diferencias significativas ($F=67'58$, $p=0'000$) entre los grupos control y DCL ($p=0,000$), DCL y EA ($p=0'000$), y control y EA ($p=0'000$).

En resumen, la puntuación *global total del RBMT* diferencia al grupo **DCL de los restantes grupos.**

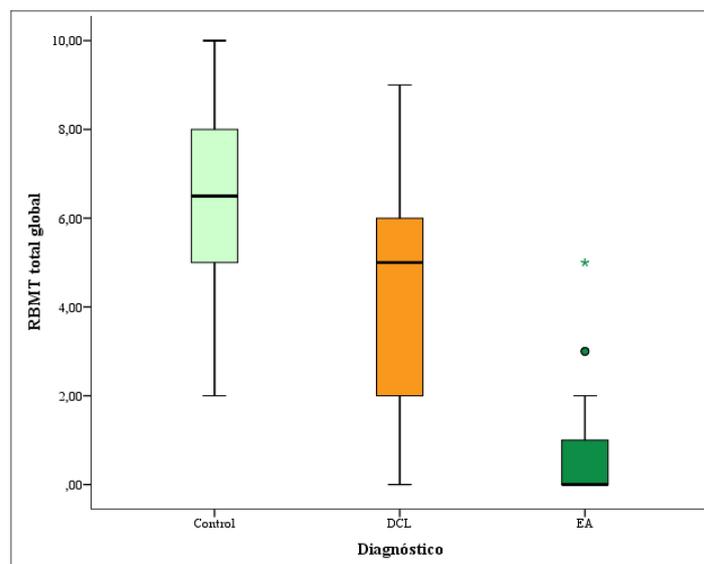


Figura 18. Puntuaciones *global total del RBMT* en cada grupo

7.2.3 Resultados obtenidos en la batería BADS

7.2.3.1 Análisis descriptivo y comparativo de las puntuaciones de los subtests de la BADS

7.2.3.1.1 Análisis descriptivo y comparativo de los errores en regla 1 del subtest 1: Cambio de reglas

La media del grupo control es $0'03 \pm 0'18$, la del DCL $0'48 \pm 1'95$ y la del EA $0'44 \pm 1'78$. La mediana en todos los grupos es 0. El rango de valores abarca de 0 a 1 en el control y de 0 a 10 en el DCL y EA; ningún grupo obtiene la puntuación máxima de la prueba (20 puntos). En cuanto al porcentaje de errores cometidos, el 96'7% de los sujetos control no comete ningún error, un 88'9% de los DCL y un 88'2% del EA; es decir la mayoría de los sujetos no cometen ningún error en la prueba (ver tabla 42; ver figura 19).

Tabla 42. Descriptivos puntuaciones errores *regla 1* para cada grupo

Grupo diagnóstico	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo	% de 0 puntos*
Control	,03	,18	,00	,00	1,00	96,7%
DCL	,48	1,95	,00	,00	10,00	88,9%
EA	,44	1,78	,00	,00	10,00	88,2%

Nota: * = Porcentaje de sólo aciertos

Al comparar las puntuaciones obtenidas por los tres grupos no se obtienen diferencias significativas entre ellos ($\chi^2=1'736$, $p=0'42$).

En resumen, la puntuación del subtest 1 *errores regla 1* **no diferencia** a ningún grupo de sujetos.

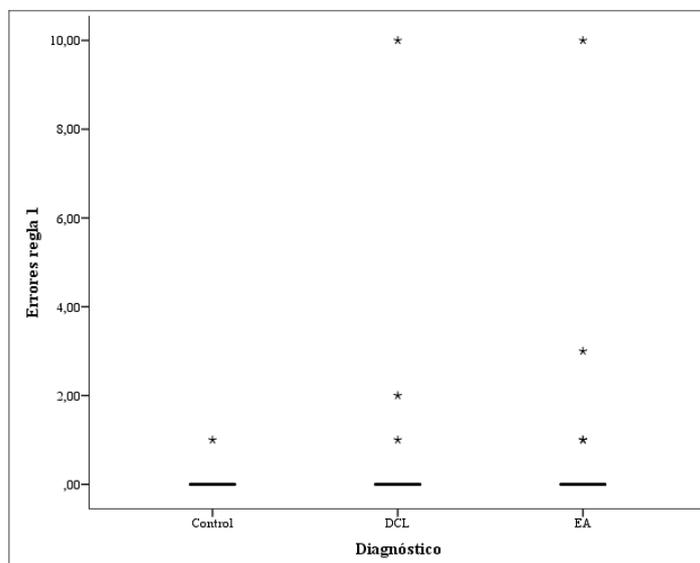


Figura 19. Puntuaciones *errores regla 1* en cada grupo

7.2.3.1.2 Análisis descriptivo y comparativo del tiempo en regla 1 del subtest 1: Cambio de reglas

La media del grupo control es $29'57 \pm 5'57$, la del DCL $31'30 \pm 5'57$ y la del EA $43'82 \pm 18'30$ ¹⁴, es decir el tiempo invertido en la *regla 1* aumenta con el grado de deterioro cognitivo. La mediana del grupo control es $28'50$, la del DCL 30 y la del EA $38'50$. El rango de valores abarca entre 23 y 49 en el control, 25 y 50 en el DCL, y 25 y 90 en el EA (ver tabla 43; ver figura 20).

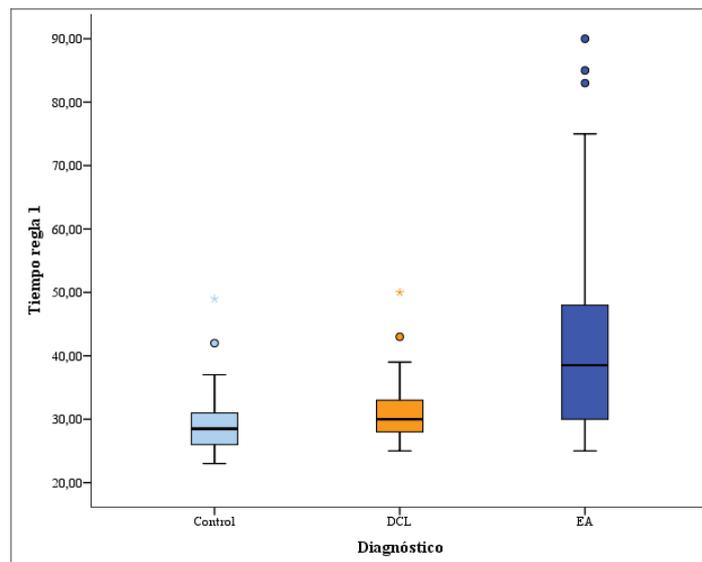
¹⁴ Todas las puntuaciones basadas en tiempo, de los subtests de la *BADS cambio de reglas, programación de la acción y búsqueda de llaves*, son expresadas en segundos.

Tabla 43. Descriptivos puntuación tiempo en *regla 1* para cada grupo

Grupo diagnóstico	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
Control	29,57	5,57	28,50	23,00	49,00
DCL	31,30	5,57	30,00	25,00	50,00
EA	43,82	18,30	38,50	25,00	90,00

Al comparar las puntuaciones obtenidas por los tres grupos se obtienen diferencias significativas ($F=5'53$, $p=0'001$) entre los grupos DCL y EA ($p=0'027$), y control y EA ($p=0'001$).

En resumen, la puntuación del subtest 1 *tiempo en la regla 1* diferencia al grupo **EA de los restantes**.

Figura 20. Puntuaciones *tiempo regla 1* en cada grupo

7.2.3.1.3 Análisis descriptivo y comparativo de los errores en regla 2 del subtest 1: Cambio de reglas

La media del grupo control es $5'07 \pm 4'35$, la del DCL $6'70 \pm 4'01$ y la del EA $8'76 \pm 2'67$. La mediana del grupo control es 5 y 9 la del DCL y EA. El rango abarca entre 0 y 12 en el control, entre 0 y 13 en el DCL, y entre 0 y 16 en el EA; ningún grupo obtienen la puntuación máxima de la prueba (20 puntos o ningún acierto). El porcentaje de sujetos con ningún error es 23'3% en el control, 11'1% en el DCL y 2'9% en el EA; es decir, la mayoría de los sujetos cometen algún error en la prueba (ver tabla 44; ver figura 21).

Tabla 44. Descriptivos puntuación errores *regla 2* para cada grupo

Grupo diagnóstico	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo	% de 0 puntos*
Control	5,07	4,35	5,00	,00	12,00	23,3%
DCL	6,70	4,01	9,00	,00	13,00	11,1%
EA	8,76	2,67	9,00	,00	16,00	2,9%

Nota: * = Porcentaje de sólo aciertos, ningún error

Al comparar las puntuaciones obtenidas por los tres grupos se obtienen diferencias significativas ($\chi^2=10'00$, $p=0'007$) entre los grupos control y EA (U de Mann-Whitney=285'0, $p=0'002$).

En resumen, la puntuación del subtest 1 *errores en la regla 2* diferencia únicamente al grupo **EA del control**.

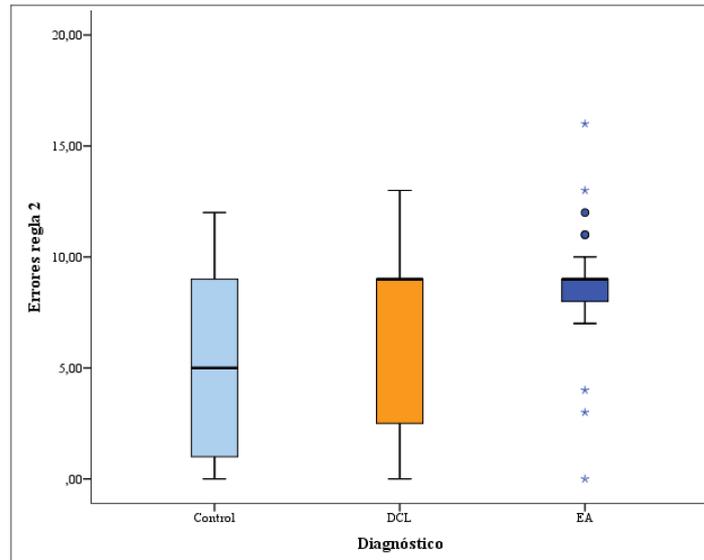


Figura 21. Puntuaciones *errores regla 2* en cada grupo

7.2.3.1.4 Análisis descriptivo y comparativo del tiempo en regla 2 del subtest 1: Cambio de reglas

La media del grupo control es $40'23 \pm 6'39$, la del DCL $45'22 \pm 14'00$ y la del EA $59'26 \pm 30'33$. La mediana del grupo control es 40 al igual que la del DCL y la del EA 48. El rango de valores abarca entre 31 y 56 en el control, 26 y 86 en el DCL, y 28 y 168 en el EA (ver tabla 45; ver figura 22).

Tabla 45. Descriptivos puntuación tiempo en *regla 2* para cada grupo

Grupo diagnóstico	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
Control	40,23	6,39	40,00	31,00	56,00
DCL	45,22	14,00	40,00	26,00	86,00
EA	59,26	30,33	48,00	28,00	168,00

Al comparar las puntuaciones obtenidas por los cuatro grupos se obtienen diferencias significativas ($F=6'98$, $p=0'000$) entre los grupos DCL y EA ($p=0'010$), y control y EA ($p=0'000$).

En resumen, la puntuación del subtest *1 tiempo en la regla 2* diferencia al grupo **EA de los restantes.**

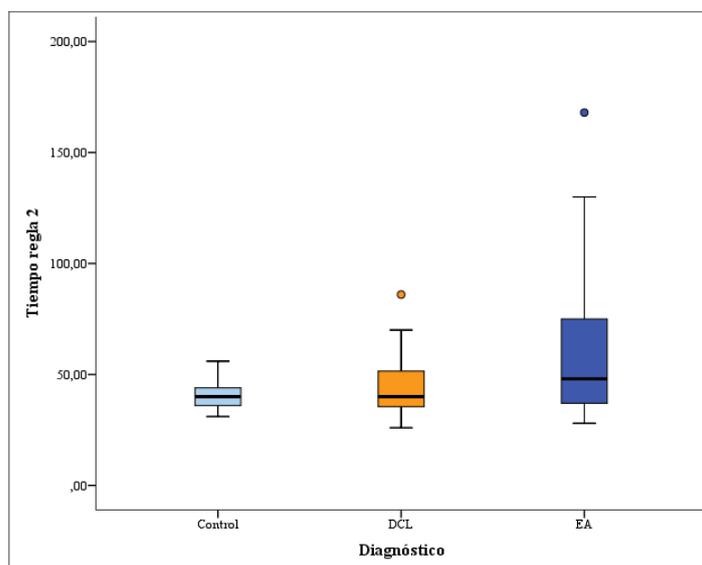


Figura 22. Puntuaciones *tiempo errores regla 2* en cada grupo

7.2.3.1.5 Análisis descriptivo y comparativo del subtest 2: Programación de la acción

La media del grupo control es $3'33 \pm 1'69$, la del DCL $3'11 \pm 1'87$ y la del EA $1'79 \pm 1'87$. La mediana del grupo control es 4 al igual que la del DCL y la del EA 1. El rango de valores abarca entre 0 y 5 respectivamente en todos los grupos (ver tabla 46; ver figura 23).

Tabla 46. Descriptivos puntuación *programación de la acción* para cada grupo

Grupo diagnóstico	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
Control	3,33	1,69	4,00	,00	5,00
DCL	3,11	1,87	4,00	,00	5,00
EA	1,79	1,87	1,00	,00	5,00

Al comparar las puntuaciones obtenidas por los tres grupos se obtienen diferencias significativas ($\chi^2=13'01$, $p=0'001$) entre los grupos DCL y EA (U de Mann-Whitney=279'50, $p=0'007$), y control y EA (U de Mann-Whitney=267'500, $p=0'001$).

Es decir, la puntuación del subtest 2 *programación de la acción* diferencia al grupo **EA de los restantes**.

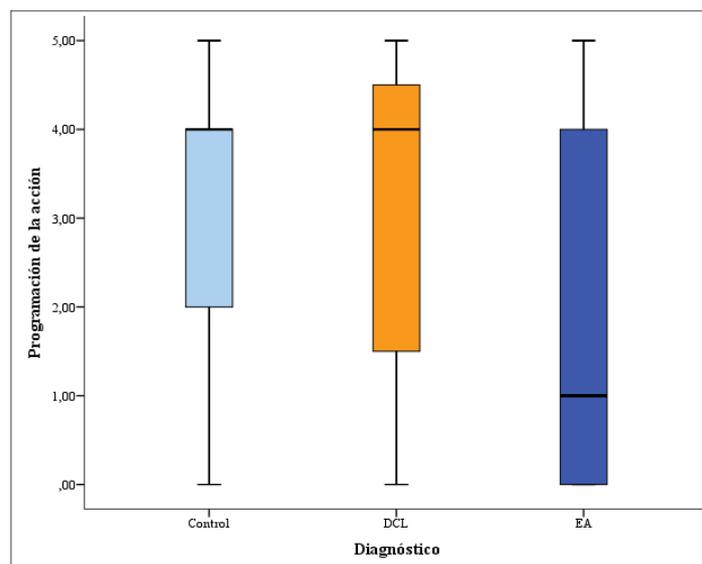


Figura 23. Puntuaciones *programación de la acción* en cada grupo

7.2.3.1.6 Análisis descriptivo y comparativo del tiempo en el subtest 2: Programación de la acción

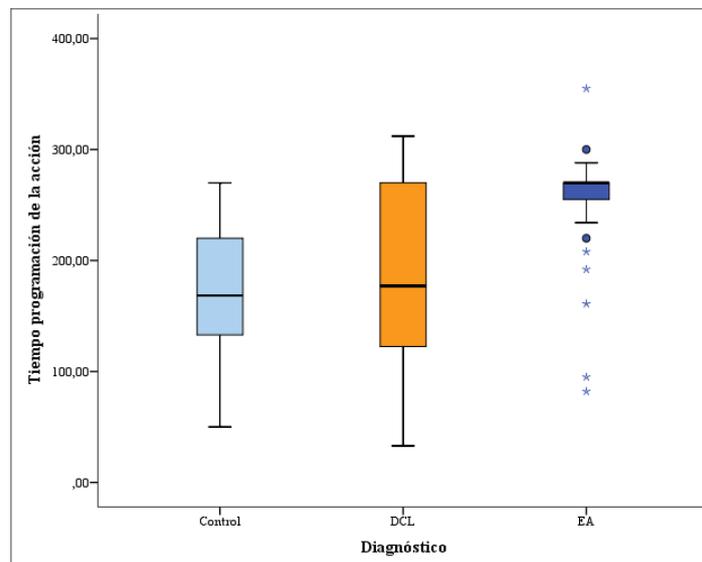
La media del grupo control es $171'47 \pm 66'09$, la del DCL $187'55 \pm 89'40$ y la del EA $252'56 \pm 52'61$, es decir a mayor deterioro cognitivo mayor tiempo invertido en la prueba. La mediana del grupo control es $168'50$, la del DCL 177 y la del EA 270 . El rango de valores abarca entre 50 y 270 en el control, 33 y 312 en el DCL y 82 y 355 en el EA (ver tabla 47; ver figura 24).

Tabla 47. Descriptivos tiempo en la *programación de la acción* para cada grupo

Grupo diagnóstico	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
Control	171,47	66,09	168,50	50,00	270,00
DCL	187,55	89,40	177,00	33,00	312,00
EA	252,56	52,61	270,00	82,00	355,00

Al comparar las puntuaciones obtenidas por los tres grupos se obtienen diferencias significativas ($\chi^2=21'707$, $p=0'000$) entre los grupos DCL y EA (U de Mann-Whitney=275'50, $p=0'006$), y control y EA (U de Mann-Whitney=156'0, $p=0'000$).

En resumen, la puntuación del subtest *2 tiempo de la programación de la acción* diferencia al grupo **EA de los restantes grupos**.

Figura 24. Puntuaciones *tiempo programación de la acción* en cada grupo

7.2.3.1.7 Análisis descriptivo y comparativo del subtest 3: Búsqueda de llaves

La media del grupo control es $7'57 \pm 3'27$, la del DCL $7'78 \pm 3'34$ y la del EA $5'12 \pm 2'87$. La mediana del grupo control es 7, la del DCL 6 y la del EA 5. El rango de valores abarca entre 2 y 15 en el control, 5 y 15 en el DCL, y 0 y 11 en el EA (ver tabla 48; ver figura 25).

Tabla 48. Descriptivos puntuación *búsqueda de llaves* para cada grupo

Grupo diagnóstico	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
Control	7,57	3,27	7,00	2,00	15,00
DCL	7,78	3'34	6,00	5,00	15,00
EA	5,12	2,87	5,00	,00	11,00

Al comparar las puntuaciones obtenidas por los tres grupos se obtienen diferencias significativas ($\chi^2=13'653$, $p=0'001$) entre los grupos DCL y EA (U de Mann-Whitney 240'50, $p=0'001$), y control y EA (U de Mann-Whitney 283'50, $p=0'002$).

En resumen, la puntuación del subtest 3 *búsqueda de llaves* diferencia al grupo **EA de los restantes**.

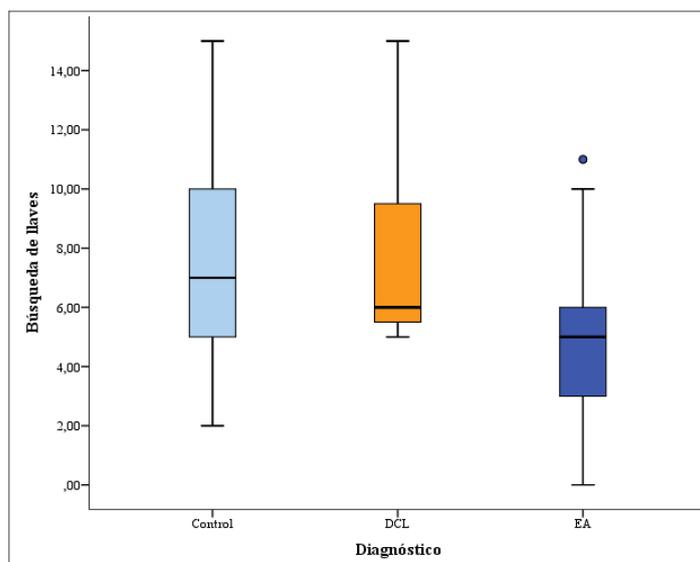


Figura 25. Puntuaciones *búsqueda de llaves* en cada grupo

7.2.3.1.8 Análisis descriptivo y comparativo del tiempo en el subtest 3:

Búsqueda de llaves

La media del grupo control es $73'63 \pm 78'01$, la del DCL $87'74 \pm 77'73$ y la del EA $96'18 \pm 75'42$. La mediana del grupo control es 55, la del DCL 53 y la del EA 82. El rango de valores abarca entre, 9 y 373 en el grupo control, 10 y 308 en el DCL, y 12 y 324 en el EA (ver tabla 49; ver figura 26).

Tabla 49. Descriptivos puntuación tiempo *búsqueda de llaves* para cada grupo

Grupo diagnóstico	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
Control	73,63	78,01	55,00	9,00	360,00
DCL	87,74	77,73	53,00	10,00	308,00
EA	96,18	75,42	82,00	12,00	324,00

Al comparar las puntuaciones obtenidas por los tres grupos no se encuentran diferencias significativas ($\chi^2=2'351$, $p=0'309$) entre grupos.

En resumen, la puntuación del subtest 3 *tiempo en la búsqueda de llaves* **no diferencia** entre grupos diagnósticos.

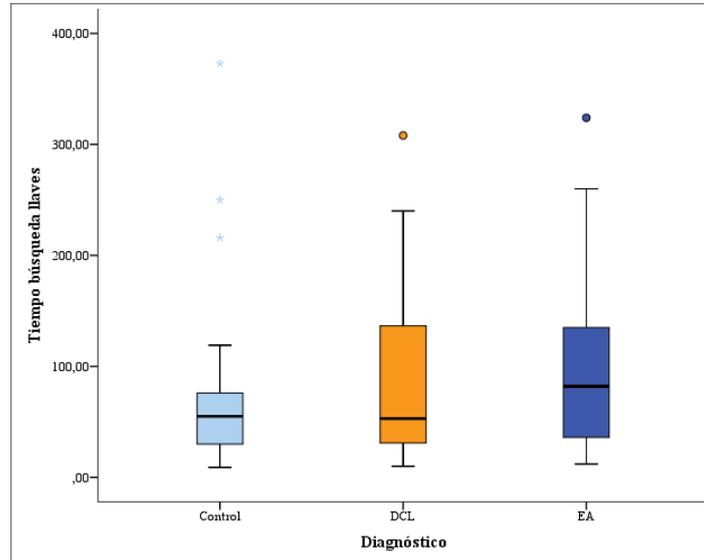


Figura 26. Puntuaciones *tiempo búsqueda de llaves* en cada grupo

7.2.3.1.9 Análisis descriptivo y comparativo del subtest 4: Juicio temporal

La media del grupo control es $1'90 \pm 0'84$, la del DCL $1'26 \pm 0'90$ y la del EA $1'29 \pm 1$. La mediana del grupo control es 2 y 1 la del DCL y EA. El rango de valores abarca entre 1 y 4 en el control, 0 y 3 en el DCL, y 0 y 4 en el EA (ver tabla 50; ver figura 27).

Tabla 50. Descriptivos puntuación *juicio temporal* para cada grupo

Grupo diagnóstico	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
Control	1,90	,84	2,00	1,00	4,00
DCL	1,26	,90	1,00	,00	3,00
EA	1,29	1,00	1,00	,00	4,00

Al comparar las puntuaciones obtenidas por los tres grupos se encuentran diferencias significativas ($F=4'568$, $p=0'013$) entre los grupos DCL y control ($p=0,031$), y control y EA ($p=0,031$).

En resumen, la puntuación del subtest 4 o *juicio temporal* diferencia al grupo **control de los restantes grupos.**

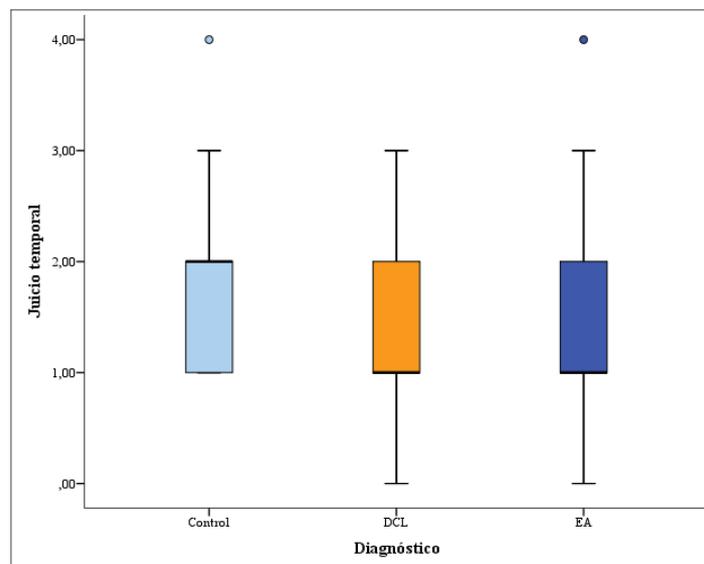


Figura 27. Puntuaciones *juicio temporal* en cada grupo

7.2.3.2 Análisis descriptivo y comparativo de la puntuación perfil total de la BADS

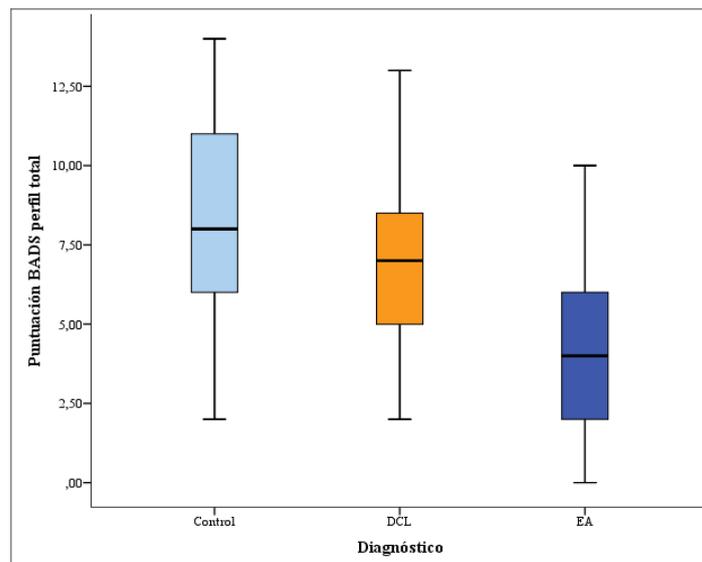
La media del grupo control es $8'03 \pm 3'19$, la del DCL $6'74 \pm 2'86$ y la del EA $4'35 \pm 2'58$. La mediana del grupo control es 8, la del DCL 7, y la del EA 4. El rango de valores abarca entre 2 y 14 en el control, 2 y 13 en el DCL, y 0 y 10 en el EA; ningún sujeto obtiene la puntuación máxima (16 puntos) (ver tabla 51; ver figura 28).

Tabla 51. Descriptivos puntuación *perfil total de la BADS* para cada grupo

Grupo diagnóstico	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
Control	8,03	3,19	8,00	2,00	14,00
DCL	6,74	2,86	7,00	2,00	13,00
EA	4,35	2,58	4,00	,00	10,00

Al comparar las puntuaciones obtenidas por los tres grupos se encuentran diferencias significativas ($F=10'856$, $p=0'000$) entre DCL y EA ($p=0'011$), y control y EA ($p=0'000$).

En resumen, la puntuación *perfil total de la BADS* diferencia al grupo **EA de los restantes grupos.**

Figura 28. Puntuaciones *perfil total de la BADS* en cada grupo

7.3 Análisis longitudinal

Tal y como se ha descrito anteriormente, por motivos de espacio en este apartado se exponen sólo las puntuaciones del *MMSE*, *RBMT* y *BADS* con diferencias estadísticamente significativas entre ambas valoraciones en cada grupo; para los valores descriptivos ver Apéndice B.

7.3.1 Puntuaciones con diferencias significativas entre ambas valoraciones en el grupo DCL

7.3.1.1 Puntuación del MMSE

No existen diferencias significativas entre ambas valoraciones en la puntuación del *MMSE* (ver tabla B1 para descriptivos).

7.3.1.2 Puntuaciones del RBMT

Se encuentran diferencias significativas en la puntuación *reconocimiento de caras* ($z=-3'161$, $p=0'002$), con una media basal ($4'22\pm 1'33$) mayor que la del seguimiento ($3'48\pm 1'50$) (ver tabla B9 para descriptivos).

En la puntuación *fecha* se observan diferencias significativas entre valoraciones ($p=0'021$), con una media basal de ($0'74\pm 0'45$) mayor que la del seguimiento ($0'44\pm 0'51$) del seguimiento (ver tabla B15 para descriptivos).

En las puntuaciones totales del *RBMT* (*perfil y global*) no existen diferencias significativas entre valoraciones (ver tabla B16 y tabla B17 para descriptivos).

En resumen, en el **grupo DCL** las únicas puntuaciones del *RBMT* con diferencias estadísticamente significativas entre valoraciones son *el reconocimiento de caras y fecha* con menores puntuaciones en la segunda valoración en ambos casos.

7.3.1.3 Puntuaciones de la BADS

En la puntuación *tiempo en la regla 2* se encuentran diferencias significativas ($t=2'48$, $p=0'020$), con una media basal ($45'22\pm 14'00$) mayor respecto a la del seguimiento ($39'44\pm 12'04$) (ver tabla B21 para descriptivos).

En la puntuación *programación de la acción* se observan diferencias significativas entre valoraciones ($z=-2'199$, $p=0'028$), con una media basal ($3'11\pm 1'87$) menor que la de seguimiento ($3'85\pm 1'75$) (ver tabla B22 para descriptivos).

En la puntuación *tiempo de la programación de la acción* se observan diferencias significativas entre valoraciones ($z=-2'129$, $p=0'033$), con una media basal ($187'56\pm 89'40$) mayor a la del seguimiento ($144'93\pm 78'26$) (ver tabla B23 para descriptivos).

En la puntuación *perfil total de la BADS* las diferencias son significativas entre valoraciones ($t=-2'766$, $p=0'010$) con una media mayor en el seguimiento ($7'81\pm 3'10$) respecto a la basal ($6'74\pm 2'86$) (ver tabla B27 para descriptivos).

En resumen, en el **grupo DCL** las únicas puntuaciones de la *BADS* con diferencias estadísticamente significativas entre valoraciones son *tiempo regla 2*, *tiempo de la programación de la acción*, *programación de la acción* y *perfil total de la BADS*; con mayores puntuaciones basales en las primeras dos puntuaciones (puntuaciones que implican medida temporal), y menores puntuaciones basales en las dos restantes.

7.3.2 Puntuaciones con diferencias significativas entre ambas valoraciones en el grupo EA

7.3.2.1 Puntuación del MMSE

Se encuentran diferencias significativas entre valoraciones ($t=2'755$, $p=0'010$), la media basal ($23'48\pm 2'49$) es mayor que la del seguimiento ($21'26\pm 3'83$) (ver tabla B1 para descriptivos).

7.3.2.2 Puntuaciones del RBMT

En la puntuación *recuerdo de la pertenencia* se encuentran diferencias significativas ($z=-2'189$, $p=0'029$) con una media basal ($1'39\pm 1'41$) mayor que la del seguimiento ($0'81\pm 1'11$) (ver tabla B4 para descriptivos).

En la puntuación *reconocimiento de dibujos* se encuentran diferencias estadísticamente significativas ($z=-2'828$, $p=0'005$), con una media basal ($6'16\pm 2'76$) mayor que la del seguimiento ($4'64\pm 3'02$) (ver tabla B6 para descriptivos).

En la puntuación *orientación* se encuentran diferencias significativas entre valoraciones ($z=-3,371$, $p=0'001$), con una media basal ($5'55\pm 1'98$) mayor que la del seguimiento ($4'19\pm 2'25$) (ver tabla B14 para descriptivos).

En la puntuación *RBMT perfil total* se encuentran diferencias significativas entre valoraciones ($t=2'995$, $p=0'005$), con una media basal ($2'48\pm 2'87$) mayor que la del seguimiento ($1'39\pm 2'03$) (ver tabla B16 para descriptivos).

En resumen, en el **grupo EA** las únicas puntuaciones del *RBMT* que no permanecen estables entre valoraciones son *recuerdo de la pertenencia*, *reconocimiento de dibujos*, *orientación*, y *perfil total del RBMT*; en todas las puntuaciones los valores obtenidos en la segunda valoración son inferiores a los basales.

7.3.2.3 Puntuaciones de la BADS

En la puntuación *errores regla 1* se encuentran diferencias significativas ($z=-2'005$, $p=0'045$), con una media basal ($0'48\pm 1'86$) menor que la del seguimiento ($2'03\pm 4'19$) (ver tabla B18 para descriptivos).

En la puntuación *tiempo en regla 2* se encuentran diferencias significativas entre evaluaciones ($t=3'535$, $p=0'001$), con una media basal ($55'94\pm 23'79$) mayor que la del seguimiento ($40'94\pm 14'17$) (ver tabla B21 para descriptivos).

En resumen, en el **grupo EA** las puntuaciones de la *BADS* con diferencias significativas entre valoraciones son *errores en regla 1* y *tiempo en regla 2*.

En la *regla 1* se cometen más errores en el seguimiento y en la *regla 2* el tiempo necesario para realizarla es menor en el seguimiento.

7.3.3 Puntuaciones con diferencias significativas entre ambas valoraciones en el grupo control

7.3.3.1 Puntuación del MMSE

En la puntuación del *MMSE* no se obtiene diferencias significativas entre ambas valoraciones (ver tabla B1 para descriptivos).

7.3.3.2 Puntuaciones del RBMT

En la puntuación *recuerdo de la pertenencia* se encuentran diferencias significativas entre valoraciones ($z=-2'121$, $p=0'034$), con una media basal ($2'80\pm 1'14$) menor que la del seguimiento ($3'60\pm 0'52$) (ver tabla B4 para descriptivos);

En la puntuación *reconocimiento de caras* se encuentran diferencias significativas entre ambas valoraciones ($z=-2'456$, $p=0'014$), con una media basal ($4'80\pm 0'42$) mayor que la del seguimiento ($3'80\pm 0'79$) (ver tabla B9 para descriptivos).

En resumen, el **grupo control** únicamente muestra diferencias significativas entre valoraciones en los subtests *recuerdo de la pertenencia* y *reconocimiento de caras* con puntuaciones basales más altas en el *reconocimiento de caras* y más bajas en el *recuerdo de la pertenencia*.

7.3.3.3 Puntuaciones de la BADS

En la puntuación *programación de la acción* se encuentran diferencias significativas entre valoraciones ($z=-2'585$, $p=0'010$), con una media basal ($3'00\pm 1'70$) menor a la de seguimiento ($4'40\pm 1'26$) (ver tabla B22 para descriptivos).

En la puntuación *tiempo en la programación de la acción* se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre valoraciones ($z=-2'497$, $p=0'013$), con una media basal ($182'70\pm 63'77$) mayor a la del seguimiento ($85'50\pm 56'55$) (ver tabla B23 para descriptivos)

En resumen, el **grupo control** las puntuaciones de la *BADS* con diferencias estadísticamente significativas entre valoraciones son la puntuación *programación de la acción* y la puntuación *tiempo en la programación de la acción*; con mayor puntuación de la prueba y menor tiempo de realización en la segunda valoración.

7.4 **Análisis de las puntuaciones basales de los sujetos DCL que mantienen diagnóstico y los que progresan a EA**

7.4.1 Resultados obtenidos en el MMSE

La media del grupo DCLN es $28'09$ ($DT=1'54$) y la del DCLEA $24'40$ ($DT=3'29$). Las medianas de dichos grupos son $28'5$ y 25 respectivamente. En cuanto al rango de valores en el grupo DCLN abarca entre 25 y 30 y en el DCLEA entre 19 y 27

(ver tabla 52; ver figura 29). Al comparar la puntuación basal del *MMSE* se obtienen diferencias significativas entre ambos grupos (U Mann-Whitney=12'50, $p=0'005$).

Tabla 52. Descriptivos puntuación *MMSE* en cada grupo

Grupo diagnóstico	Media	DT	Mediana	Mínimo	Máximo
DCLN	28,09	1,54	28,50	25,00	30,00
DCLEA	24,40	3,29	25,00	19,00	27,00

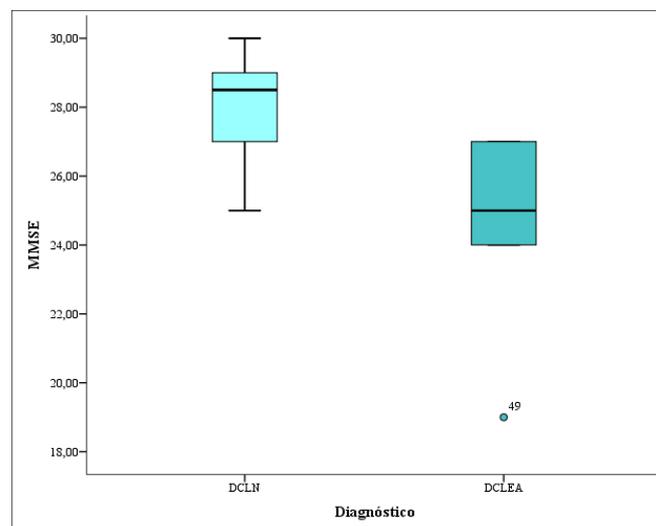


Figura 29. Puntuaciones *MMSE* en ambos grupos

7.4.2 Resultados obtenidos en la prueba RBMT

7.4.2.1 Análisis descriptivo y comparativo de las puntuaciones de los subtests del RBMT

7.4.2.1.1 Análisis descriptivo y comparativo del subtest 1: Recuerdo del nombre

La media del grupo DCLN es 1'59 (DT=0'67) y la del DCLEA 0'60 (DT=0'89). La mediana del grupo DCLN es 2 y la del DCLEA 0. El rango de valores en ambos grupos es de 0 a 2 (ver tabla 53; ver figura 30). Al comparar las puntuaciones obtenidas se encuentran diferencias significativas (U de Mann-Whitney=22'00, p=0'040).

Tabla 53. Descriptivos puntuaciones *recuerdo del nombre* para cada grupo

Grupo diagnóstico	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
DCLN	1,59	,67	2,00	,00	2,00
DCLEA	,60	,89	,00	,00	2,00

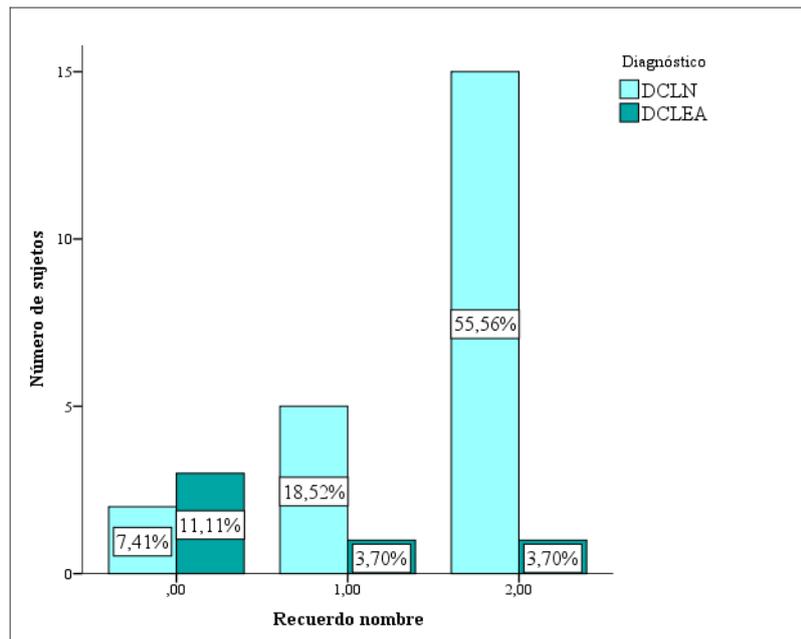


Figura 30. Puntuaciones del subtest *recuerdo del nombre* en ambos grupos

7.4.2.1.2 Análisis descriptivo y comparativo del subtest 2: Recuerdo del apellido

La media del grupo DCLN es 1'45 (DT=0'60) y la del DCLEA 0'80 (DT=0'84). La mediana del grupo DCLN es 1'5 y la del DCLEA 1. El rango de valores abarca en ambos grupos de 0 a 2 (ver tabla 54; ver figura 31). Al comparar las puntuaciones obtenidas entre grupos no se encuentran diferencias significativas.

Tabla 54. Descriptivos puntuaciones *recuerdo del apellido* para cada grupo

Grupo diagnóstico	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
DCLN	1,45	,60	1,50	,00	2,00
DCLEA	,80	,84	1,00	,00	2,00

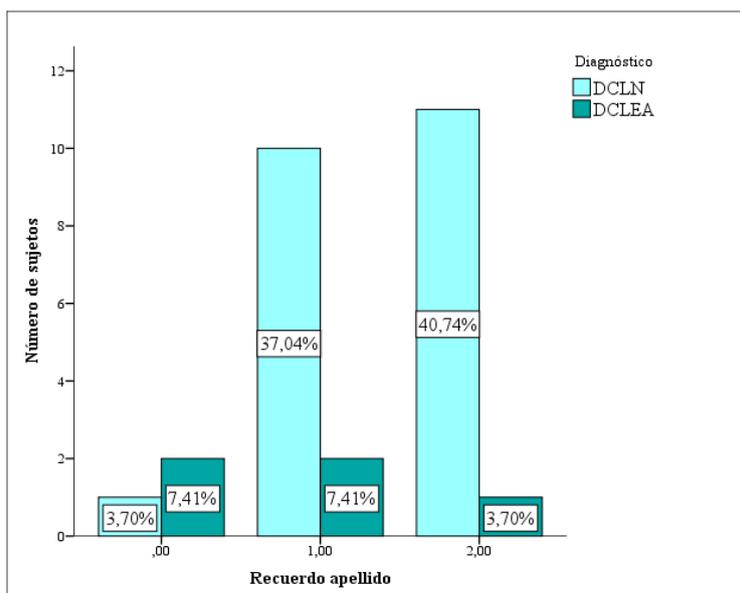


Figura 31. Puntuaciones subtest *recuerdo del apellido* en ambos grupos

7.4.2.1.3 Análisis descriptivo y comparativo del subtest 3: Recuerdo de la pertenencia

La media del grupo DCLN es 2'91 (DT=1'02) y la del DCLEA 1'20 (DT=1'64). La mediana del grupo DCLN es 3 y la del DCLEA es 0. El rango de valores abarca entre 1 y 4 en el DCLN, y 0 y 3 en el DCLEA (ver tabla 55; ver figura 32). Al comparar las puntuaciones obtenidas por grupos se encuentran diferencias (U de Mann-Whitney=22'00, $p=0'040$).

Tabla 55. Descriptivos puntuación *recuerdo de la pertenencia* para cada grupo

Grupo diagnóstico	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
DCLN	2,91	1,02	3,00	1,00	4,00
DCLEA	1,20	1,64	,00	,00	3,00

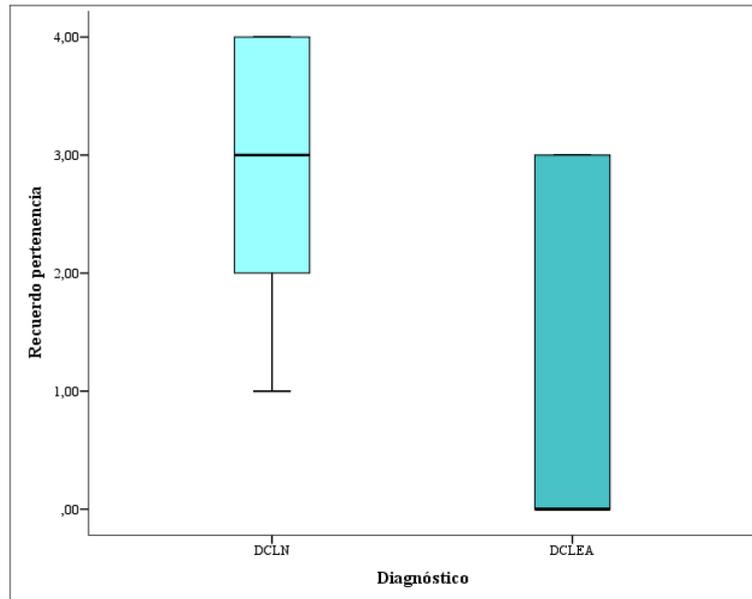


Figura 32. Puntuaciones subtest *recuerdo de la pertenencia* para ambos grupos

7.4.2.1.4 Análisis descriptivo y comparativo del subtest 4: Recuerdo de la cita

La media del grupo DCLN es 0'50 (DT=0'80) y la del DCLEA 0 (DT=0). La mediana de ambos grupos es 0. El rango de valores son 0 y 2 en el DCLN, 0 y 0 en el DCLEA (ver tabla 56; ver figura 33). Al comparar las puntuaciones obtenidas por los grupos no se encuentran diferencias significativas.

Tabla 56. Descriptivos puntuaciones recordar una cita para cada grupo

Grupo diagnóstico	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
DCLN	,50	,80	,00	,00	2,00
DCLEA	,00	,00	,00	,00	,00

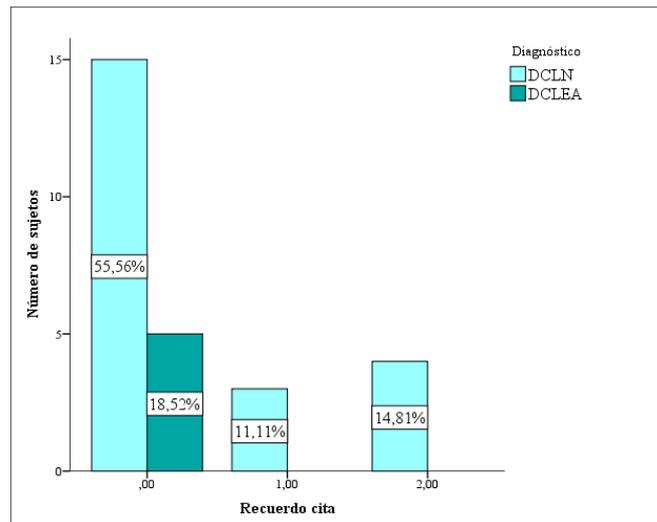


Figura 33. Puntuaciones subtest *recuerdo de la cita* para ambos grupos

7.4.2.1.5 Análisis descriptivo y comparativo del subtest 5: Reconocimiento de dibujos

La media del grupo DCLN es 9 (DT=1'69) y la del DCLEA 5 (DT=4'30). La mediana del grupo DCLN es 10, y 6 la del DCLEA. El rango de valores abarca entre 4 y 10 en el DCLN, y 0 y 9 en el DCLEA (ver tabla 57; ver figura 34). El porcentaje de sujetos que obtienen la puntuación máxima (10 puntos), en el grupo DCLN es de un 59'1% y en el DCLEA 0%, mientras que el porcentaje de sujetos que sólo comete errores es del 0% en el DCLN y del 20% en el DCLEA. El porcentaje de aciertos del subtest (dibujos reconocidos como correctos), en el grupo DCLN un 68'2% de los sujetos obtienen puntuaciones máximas (10 puntos) y un 40% en el DCLEA. El número máximo de falsos positivos (dibujos reconocidos como presentados anteriormente que no habían sido presentados) en el grupo DCLEA es 10 (20% de los sujetos), mientras que en el DCLN ningún sujeto comete 10 errores. Un 77'3% de los sujetos del grupo DCLN no comete ningún error y un 40% del DCLEA.

Al comparar las puntuaciones obtenidas por los grupos se encuentran diferencias significativas (U de Mann-Whitney=15'0, $p=0'010$).

Tabla 57. Descriptivos puntuaciones *reconocimiento de dibujos* para cada grupo

Grupo diagnóstico	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo	% de 0 puntos	% de 10 puntos
DCLN	9,00	1,69	10,00	4,00	10,00	0%	59,1%
DCLEA	5,00	4,30	6,00	,00	9,00	20,0%	0%

Nota: * = Porcentaje de sujetos que obtienen cero puntos; ** = Porcentaje de sujetos que sólo aciertan, no cometen ningún error

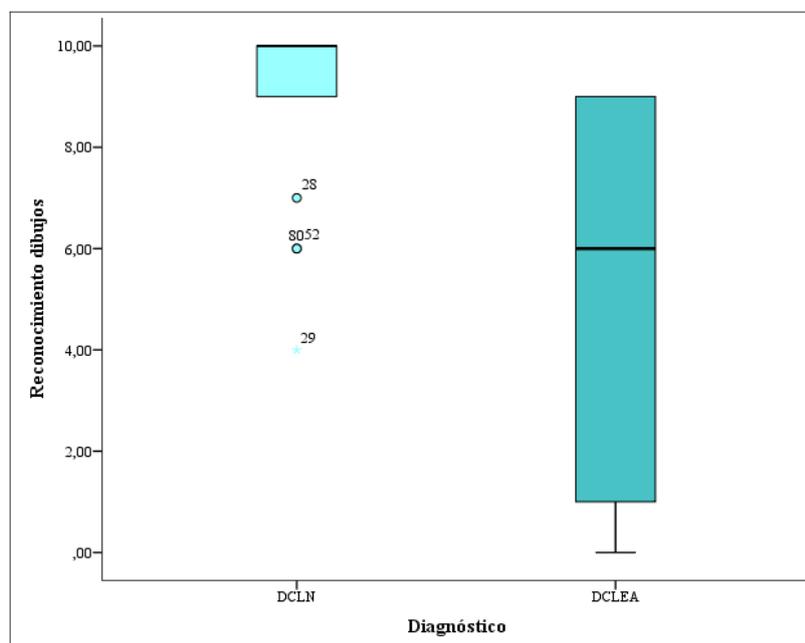


Figura 34. Puntuaciones reconocimiento dibujos para ambos grupos

7.4.2.1.6 Análisis descriptivo y comparativo de la puntuación recuerdo inmediato de la historia del subtest 6a: Recuerdo de la historia

La media del grupo DCLN es 3'36 (DT=2'46) y la del DCLEA es 1'10 (DT=1'39). La mediana del grupo DCLN es 2'75 y la del DCLEA 0'50. El rango de valores abarca entre 0'50 y 10 en el DCLN, y 0 y 3'50 en el DCLEA; destaca que

ningún grupo obtiene la puntuación máxima de la prueba (21 puntos) (ver tabla 58; ver figura 35). Al comparar las puntuaciones obtenidas por los grupos se encuentran diferencias significativas entre ambos (U de Mann-Whitney=18'0, $p=0'019$).

Tabla 58. Descriptivos puntuaciones *recuerdo inmediato historia* para cada grupo

Grupo diagnóstico	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
DCLN	3,36	2,46	2,75	,50	10,00
DCLEA	1,10	1,39	,50	,00	3,50

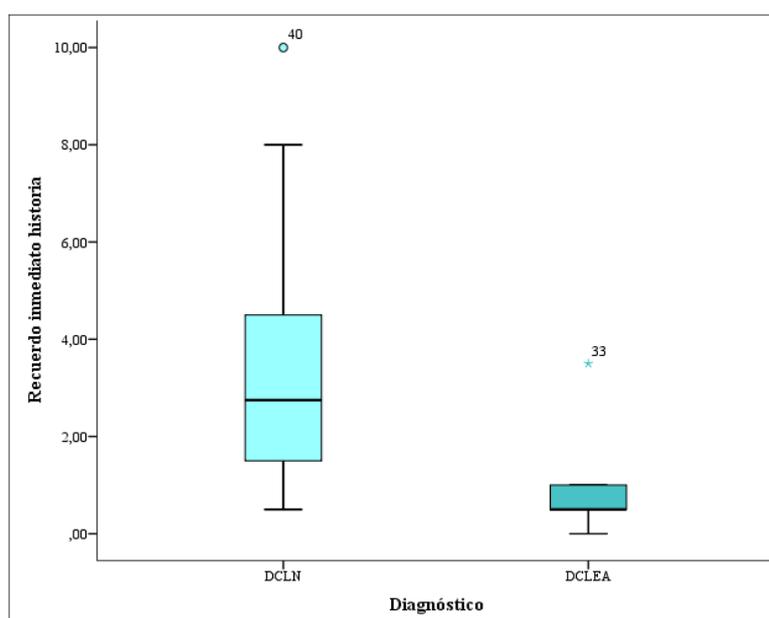


Figura 35. Puntuaciones *recuerdo inmediato de la historia* para ambos grupos

7.4.2.1.7 Análisis descriptivo y comparativo de la puntuación recuerdo diferido de la historia del subtest 6b: Recuerdo de la historia

La media del grupo DCLN es 2'11 (DT=1'75) y la del DCLEA es 0 (DT=0). La mediana del grupo DCLN es 2, y la del DCLEA 0. El rango de valores es 0 y 6 en el DCLN y 0 y 0 en el DCLEA; al igual que en el *recuerdo inmediato de la historia* ningún sujeto consigue la puntuación máxima del subtest (21 puntos) (ver tabla 59; ver

figura 36). Al comparar las puntuaciones obtenidas por los grupos se encuentran diferencias significativas (U de Mann-Whitney=10'0, $p=0'003$).

Tabla 59. Descriptivos puntuaciones *recuerdo diferido de la historia* para cada grupo

Grupo diagnóstico	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
DCLN	2,11	1,75	2,00	,00	6,00
DCLEA	,00	,00	,00	,00	,00

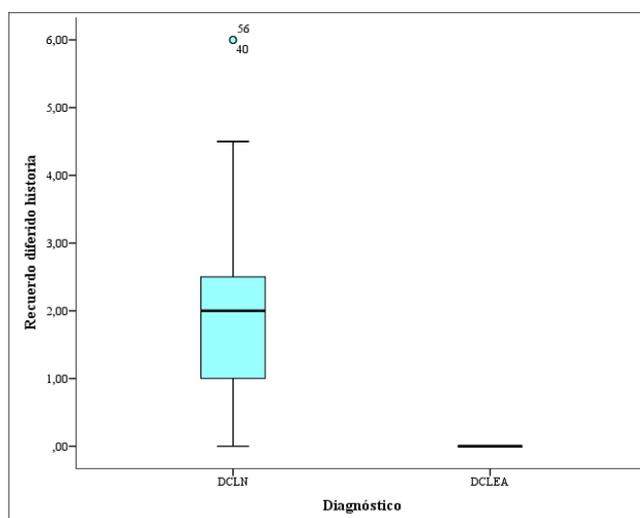


Figura 36. Puntuaciones *recuerdo diferido de la historia* para ambos grupos

7.4.2.1.8 Análisis descriptivo y comparativo del subtest 7: Reconocimiento de caras

La media del grupo DCLN es 4'55 (DT=0'86) y la del DCLEA 2'80 (DT=2'17). La mediana del grupo DCLN es 5 y la del DCLEA 2. El rango de valores abarca entre 2 y 5 en el DCLN y entre 0 y 5 en el DCLEA. En cuanto al porcentaje de sujetos que obtienen la puntuación máxima (5 puntos), en el grupo DCLN es del 72'7% y en el DCLEA del 40% (ver tabla 60; ver figura 37).

En cuanto a las puntuaciones de aciertos (fotografías reconocidas correctamente) en el grupo DCLN un 77'3% obtiene la puntuación máxima y un 60% en el DCLEA. Ambos grupos cometen entre 3 y 5 aciertos. En cuanto a la puntuación de falsos positivos (fotografías no presentadas anteriormente reconocidas como presentadas) en el grupo DCLN un 86'4% de sujetos no comete ningún error frente al 40% del DCLEA. El grupo DCLN comete entre 0 y 2 errores, y el DCLEA entre 0 y 5.

Tabla 60. Descriptivos puntuaciones *reconocimiento de caras* para cada grupo

Grupo diagnóstico	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo	% de 5 puntos *
DCLN	4,55	,86	5,00	2,00	5,00	72,7%
DCLEA	2,80	2,17	2,00	,00	5,00	40,0%

Nota: * = Porcentaje de sujetos con la máxima puntuación posible

Al comparar las puntuaciones obtenidas por los dos grupos no se observan diferencias.

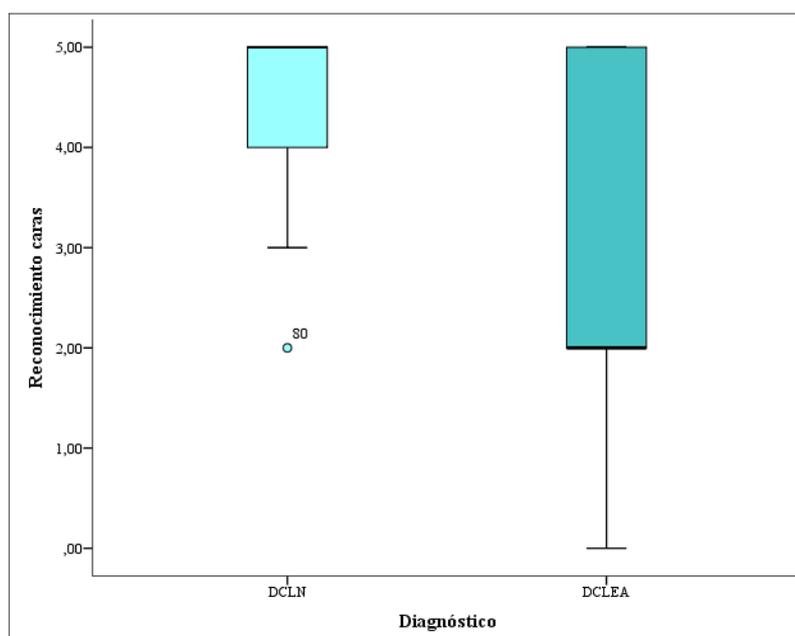


Figura 37. Puntuaciones *reconocimiento de caras* para ambos grupos

7.4.2.1.9 Análisis descriptivo y comparativo del subtest 8: Recuerdo inmediato del recorrido

La media del grupo DCLN es 3'27 (DT=1'49) y la del DCLEA 2'40 (DT=1'52). La mediana del grupo DCLN es 3 al igual que la del DCLEA. El rango de valores abarca entre 0 y 5 en el DCLN, y 0 y 4 en el DCLEA (ver tabla 61; ver figura 38). Al comparar las puntuaciones no se encuentran diferencias significativas.

Tabla 61. Descriptivos puntuaciones *recuerdo inmediato del recorrido* para cada grupo

Grupo diagnóstico	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
DCLN	3,27	1,49	3,00	,00	5,00
DCLEA	2,40	1,52	3,00	,00	4,00

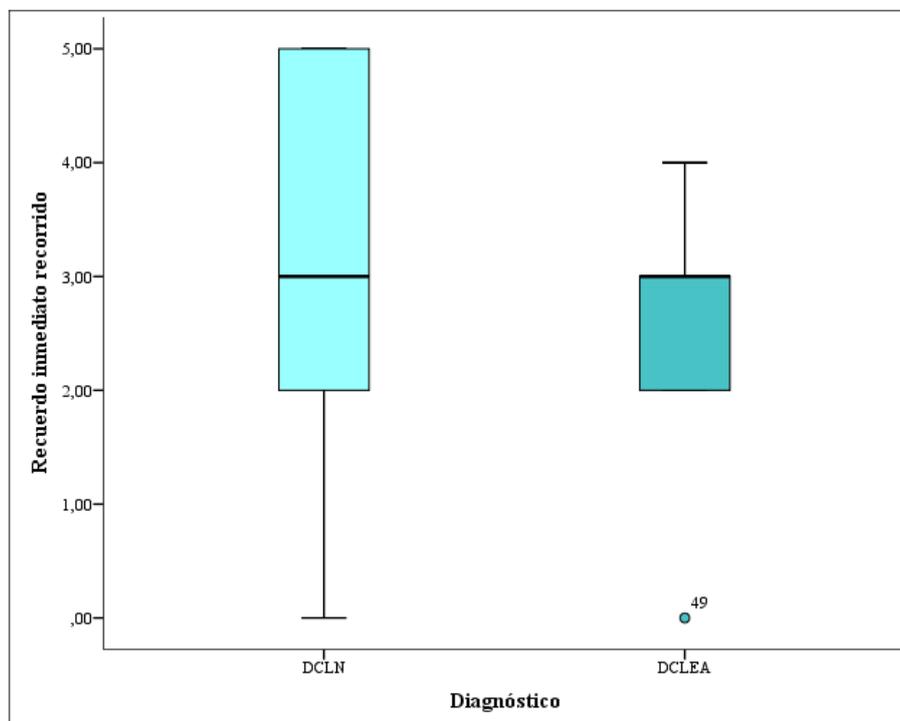


Figura 38. Puntuaciones *recuerdo inmediato del recorrido* para ambos grupos

7.4.2.1.10 Análisis descriptivo y comparativo del subtest 9: Recuerdo diferido del recorrido

La media del grupo DCLN es 3'18 (DT=1'50) y la del DCLEA 1'40 (DT=1'14). La mediana del grupo DCLN es 3 y la del DCLEA 1. El rango de valores abarca entre 0 y 5 en el DCLN, y 0 y 3 en el DCLEA (ver tabla 62; ver figura 39). Al comparar las puntuaciones obtenidas por los dos grupos se encuentran diferencias significativas (U de Mann-Whitney=19'50, $p=0'023$).

Tabla 62. Descriptivos puntuaciones *recuerdo diferido del recorrido* para cada grupo

Grupo diagnóstico	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
DCLN	3,18	1,50	3,00	,00	5,00
DCLEA	1,40	1,14	1,00	,00	3,00

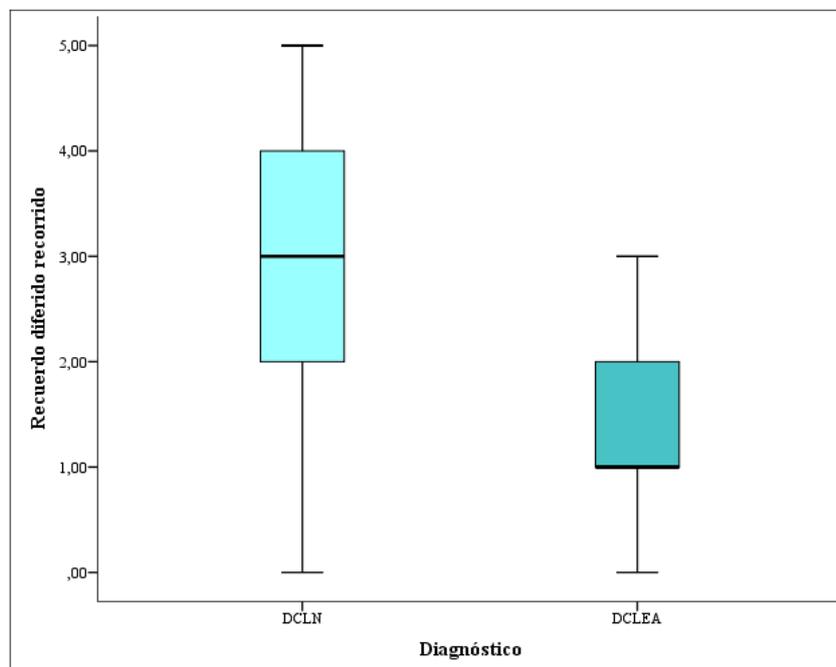


Figura 39. Puntuaciones *recuerdo diferido del recorrido* para ambos grupos

7.4.2.1.11 Análisis descriptivo y comparativo de la puntuación recuerdo inmediato mensaje del subtest 10a: Recuerdo del mensaje

La media del grupo DCLN es 2'45 (DT=0'67) y la del DCLEA 1'60 (DT=1'14). La mediana del grupo DCLN es 3 y la del DCLEA 2. El rango de valores abarca entre 1 y 3 en el DCLN, y 0 y 3 en el DCLEA (ver tabla 63; ver figura 40). Al comparar las puntuaciones obtenidas por los dos grupos no se obtienen diferencias.

Tabla 63. Descriptivos puntuaciones *recuerdo inmediato del mensaje* para cada grupo

Grupo diagnóstico	Media	D T.	Mediana	Mínimo	Máximo
DCLN	2,45	,67	3,00	1,00	3,00
DCLEA	1,60	1,14	2,00	,00	3,00

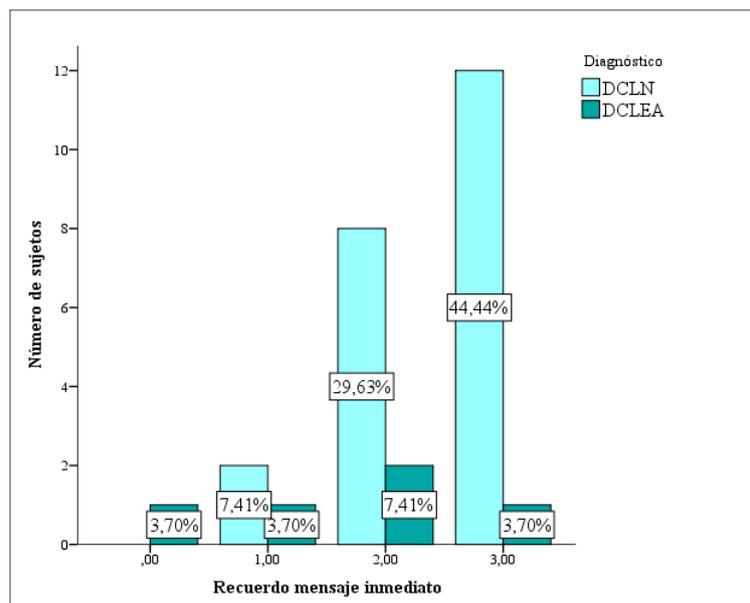


Figura 40. Puntuaciones *recuerdo inmediato del mensaje* para ambos grupos

7.4.2.1.12 Análisis descriptivo y comparativo de la puntuación recuerdo diferido mensaje del subtest 10b: Recuerdo del mensaje

La media del DCLN es 2'45 (DT=1'06) y la del DCLEA 1 (DT=1). La mediana del grupo DCLN es 3 y la del DCLEA 1. El rango de valores abarca entre 0 y 3 en el DCLN, y 0 y 2 en el DCLEA (ver tabla 64; ver figura 41). Al comparar las puntuaciones obtenidas por los dos grupos se observan diferencias significativas (U de Mann-Whitney=15'0, $p=0'010$).

Tabla 64. Descriptivos puntuaciones *recuerdo diferido del mensaje* para ambos grupos

Grupo diagnóstico	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
DCLN	2,45	1,06	3,00	,00	3,00
DCLEA	1,00	1,00	1,00	,00	2,00

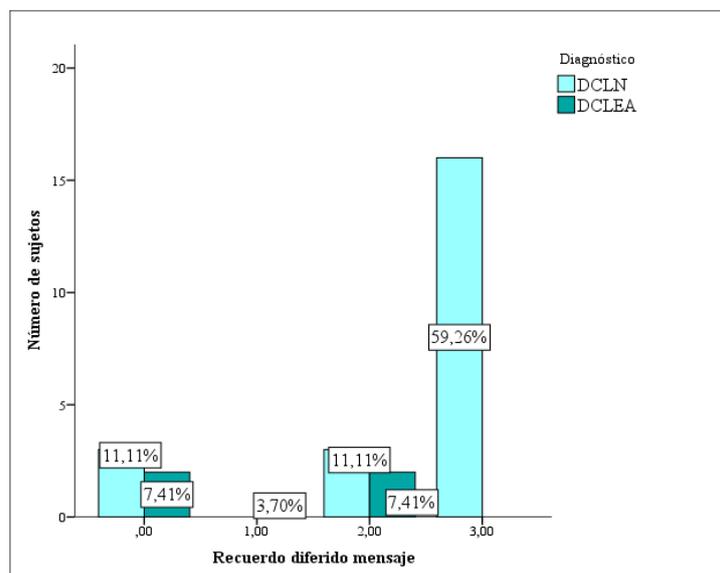


Figura 41. Puntuaciones *recuerdo diferido mensaje* para ambos grupos

7.4.2.1.13 Análisis descriptivo y comparativo del subtest 11: Orientación

La media del DCLN es 8'18 (DT=1'10) y la del DCLEA 6'20 (DT=2'05). La mediana del grupo DCLN es 8'50 y la del DCLEA 7. El rango de valores abarca entre 5 y 9 en el DCLN, y 4 y 8 en el DCLEA (ver tabla 65; ver figura 42). Al comparar las puntuaciones obtenidas por los cuatro grupos se obtienen diferencias significativas (U de Mann-Whitney=18'00, $p=0'019$).

Tabla 65. Descriptivos puntuaciones *orientación* para cada grupo

Grupo diagnóstico	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
DCLN	8,18	1,10	8,50	5,00	9,00
DCLEA	6,20	2,05	7,00	4,00	8,00

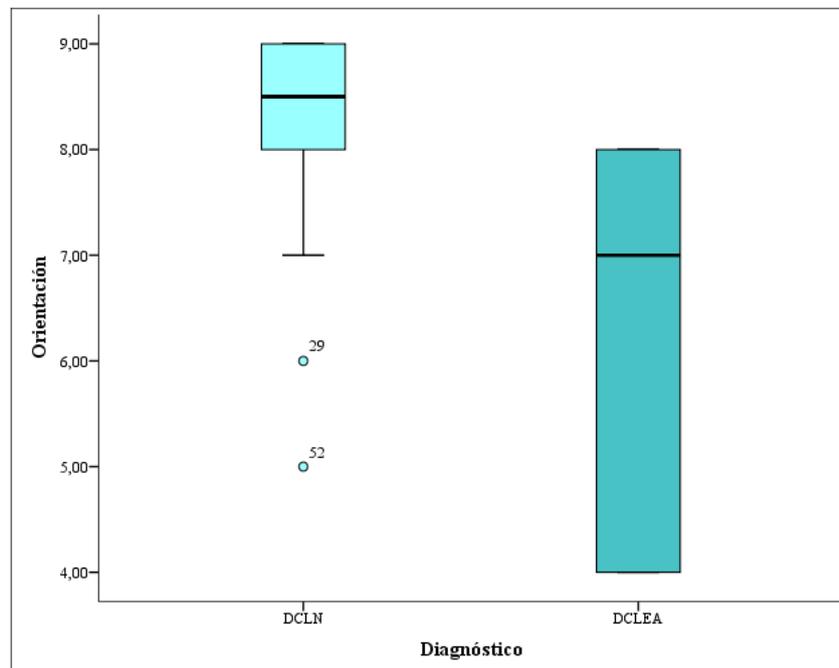


Figura 42. Puntuaciones subtest *orientación* para ambos grupos

7.4.2.1.14 Análisis descriptivo y comparativo del ítem 12: Fecha

El porcentaje de aciertos (puntuaciones 1) del grupo DCLN es 77,3% y el del DCLEA 60%; es decir en ambos grupos el porcentaje de aciertos ha sido superior al de fallos (ver tabla 66; ver figura 43). Las medianas son 1 para todos los grupos, excepto para el grupo con EA cuyo valor es 0. Al comparar las puntuaciones obtenidas por los dos grupos no se encuentran diferencias significativas.

Tabla 66. Descriptivos puntuación *fecha* para cada grupo

Grupo diagnóstico	Puntuación	
	0	1
DCLN	22,7%	77,3%
DCLEA	40,0%	60,0%
Total	41,8%	58,2%

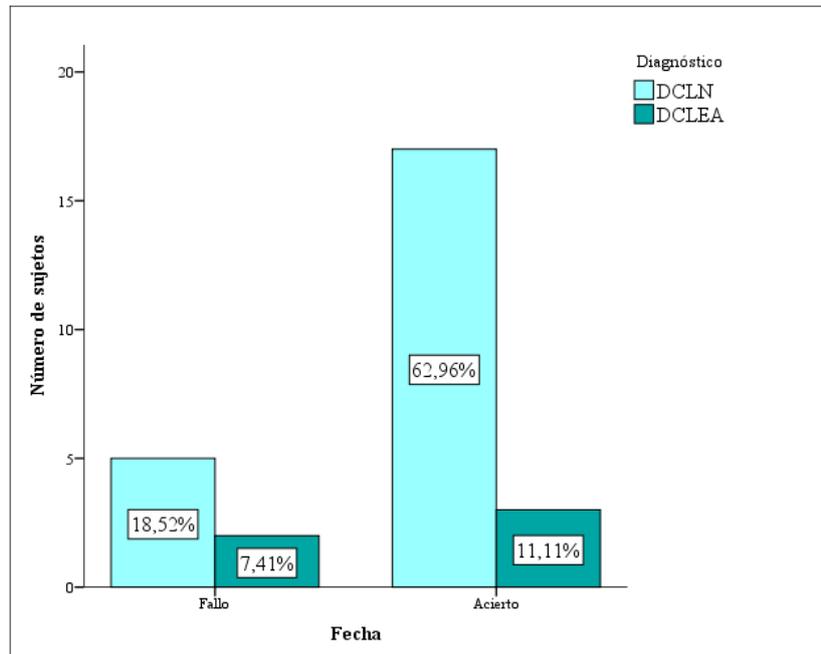


Figura 43. Puntuaciones subtest *fecha* para ambos grupos

7.4.2.2 Análisis descriptivo y comparativo de la puntuación perfil total del RBMT

La media del grupo DCLN es 11'32 (DT=4'22) y la del DCLEA 3'80 (DT=3'63). La mediana del grupo DCLN es 11'50 y la del DCLEA 5. El rango de valores abarca entre 3 y 17 en el DCLN, y 0 y 8 en el DCLEA; ningún sujeto obtiene la puntuación máxima de la prueba (24 puntos) (ver tabla 67; ver figura 44). Al comparar las puntuaciones obtenidas por los dos grupos se encuentran diferencias (U de Mann-Whitney=10'0, $p=0'003$).

Tabla 67. Descriptivos puntuación *perfil total del RBMT* para cada grupo

Grupo diagnóstico	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
DCLN	11,32	4,22	11,50	3,00	17,00
DCLEA	3,80	3,63	5,00	,00	8,00

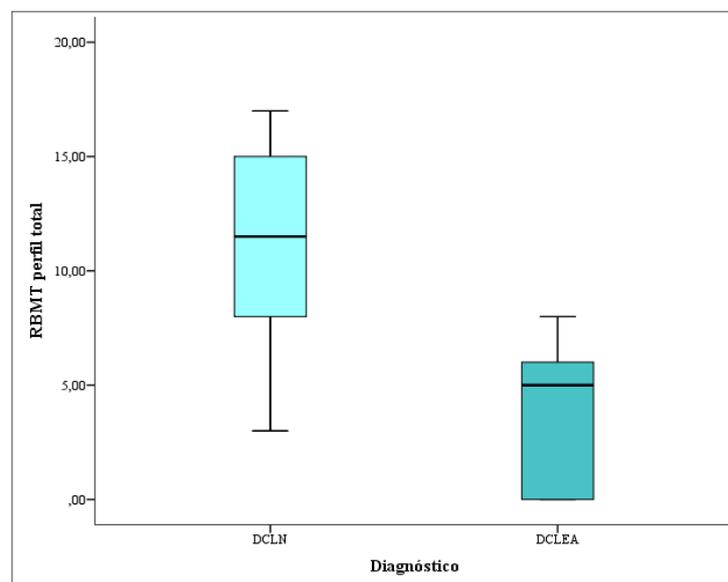


Figura 44. Puntuaciones *perfil total del RBMT* en ambos grupos

7.4.2.3 Análisis descriptivo y comparativo de la puntuación global total del RBMT

La media del grupo DCLN es 5'14 (DT=2'32) y la del DCLEA 1'60 (DT=1'67). La mediana del grupo DCLN es 5 y la del DCLEA 2. El rango de valores abarca entre 1 y 9 en el DCLN, y 0 y 4 en el DCLEA; ningún sujeto obtiene la puntuación máxima de la prueba (12 puntos) (ver tabla 68; ver figura 45). Al comparar las puntuaciones obtenidas por los dos grupos se encuentran diferencias significativas (U de Mann-Whitney=12'0, $p=0'005$).

Tabla 68. Descriptivos puntuación *global total del RBMT* para cada grupo

Grupo diagnóstico	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
DCLN	5,14	2,32	5,00	1,00	9,00
DCLEA	1,60	1,67	2,00	,00	4,00

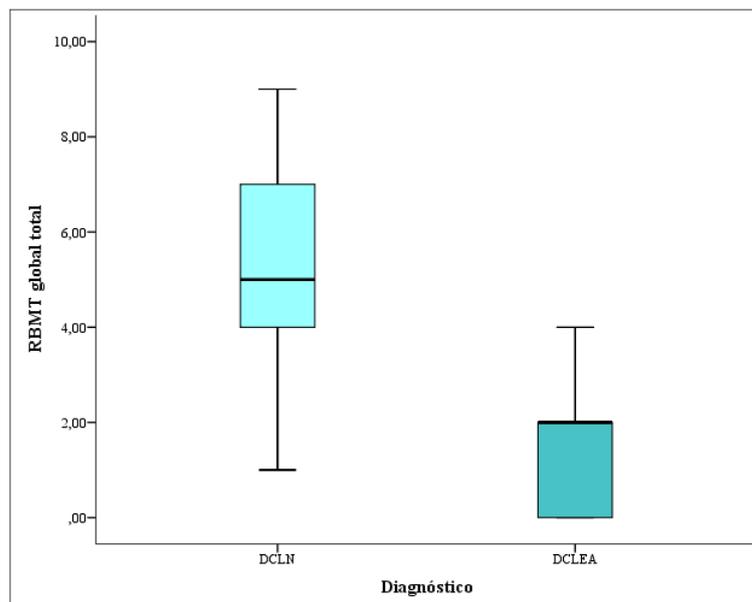


Figura 45. Puntuación *global total del RBMT* en ambos grupos

7.4.3 Resultados obtenidos en la batería BADS

7.4.3.1 Análisis descriptivo y comparativo de las puntuaciones de los subtests de la BADS

7.4.3.1.1 Análisis descriptivo y comparativo de errores en regla 1 subtest 1: Cambio de reglas

La media del grupo DCLN es 0'14 (DT=0'47) y la del DCLEA 2 (DT=4'47). La mediana en ambos grupos es 0. El rango de valores abarca entre 0 y 2 en el DCLN, y 0 y 10 en el DCLEA; ningún grupo obtiene la puntuación máxima de la prueba (20 puntos) (ver tabla 69; ver figura 46). El porcentaje de sólo aciertos, ningún error, es de 90,9% en el DCLN y del 80% en el DCLEA. Al comparar las puntuaciones obtenidas por los dos grupos no se obtienen diferencias significativas.

Tabla 69. Descriptivos puntuaciones errores *regla 1* para cada grupo

Grupo diagnóstico	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo	% de 0 puntos*
DCLN	,14	,47	,00	,00	2,00	90,9%
DCLEA	2,00	4,47	,00	,00	10,00	80%

Nota: * = Porcentaje de sólo aciertos

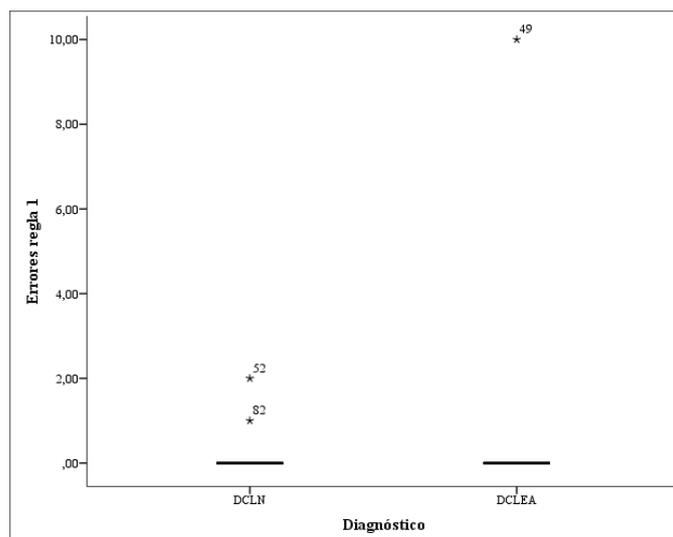


Figura 46. Puntuaciones errores *regla 1* en ambos grupos

7.4.3.1.2 Análisis descriptivo y comparativo de tiempo en regla 1 subtest 1:

Cambio de reglas

La media del grupo DCLN es 30'36 (DT=5'29) y la del DCLEA 35'40 (DT=5'41). La mediana del grupo DCLN es 29 y la del DCLEA 33 El rango abarca entre 25 y 50 en el DCLN, 30 y 43 en el DCLEA (ver tabla 70; ver figura 47). Al comparar las puntuaciones obtenidas por los dos grupos se obtienen diferencias significativas (U de Mann-Whitney=19'50, $p=0'023$)

Tabla 70. Descriptivos puntuación tiempo en *regla 1* para cada grupo

Grupo diagnóstico	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
DCLN	30,36	5,29	29,00	25,00	50,00
DCLEA	35,40	5,41	33,00	30,00	43,00

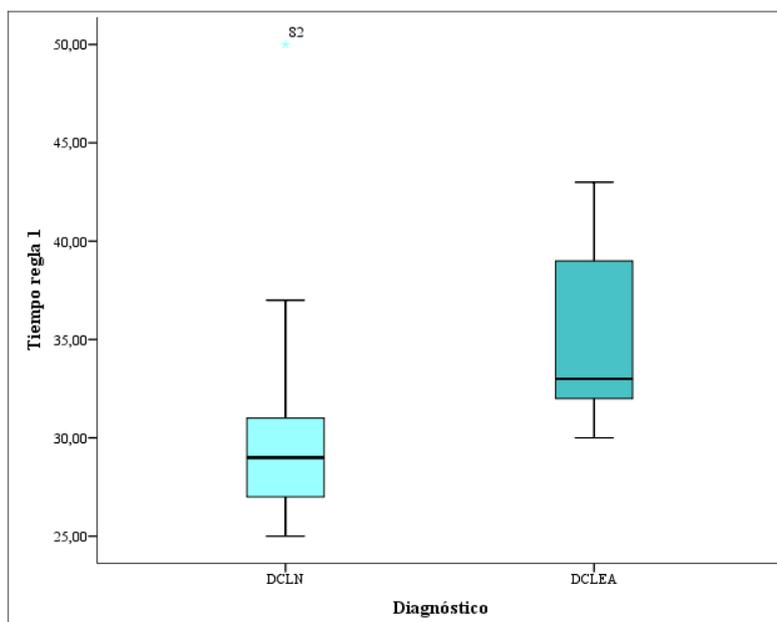


Figura 47. Puntuación tiempo en errores *regla 1* en ambos grupos

7.4.3.1.3 Análisis descriptivo y comparativo de errores en regla 2

subtest 1: Cambio de reglas

La media del grupo DCLN es 6 (DT=4'11) y la del DCLEA 9'80 (DT=1'10). La mediana del grupo DCLN es 7 y la del DCLEA 9. El valor mínimo es 0 y 13 en el DCLN y 0 y 11 en el DCLEA; ningún grupo obtienen la puntuación máxima de la prueba (20 puntos o ningún acierto) (ver tabla 71; ver figura 48). Al comparar las puntuaciones obtenidas por los cuatro grupos se obtienen diferencias significativas (U de Mann-Whitney=23'0, $p=0'047$).

Tabla 71. Descriptivos puntuación errores *regla 2* para cada grupo

Grupo diagnóstico	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo	% de 0 puntos*
DCLN	6,00	4,11	7,00	,00	13,00	13,6%
DCLEA	9,80	1,10	9,00	9,00	11,00	0%

Nota: * = Porcentaje de sólo aciertos

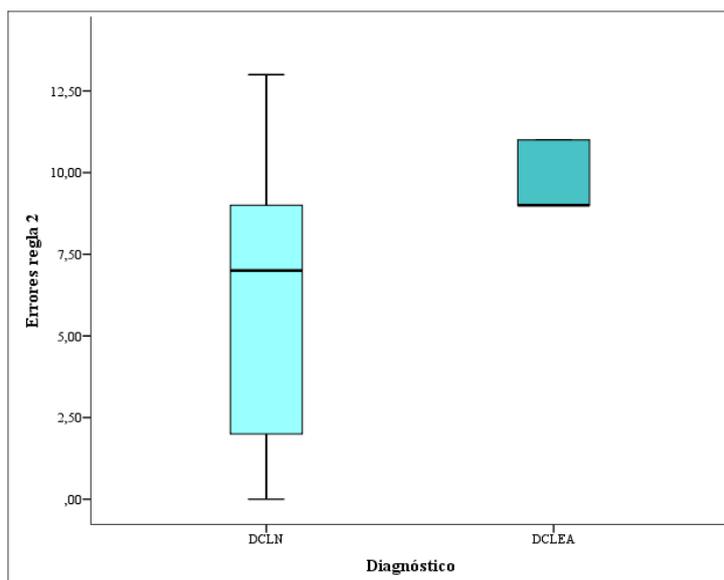


Figura 48. Puntuación errores *regla 2* en ambos grupos

7.4.3.1.4 Análisis descriptivo y comparativo de tiempo en regla 2 subtest 1:

Cambio de reglas

La media del grupo DCLN es 46'05 (DT=15'27) y la del DCLEA 41'60 (DT=5'50). La mediana del grupo DCLN es 40'50 y la del DCLEA 40. El rango de valores abarca entre 26 y 86 en el DCLN, y 35 y 50 en el DCLEA (ver tabla 72; ver figura 49). No se obtienen diferencias significativas entre grupos.

Tabla 72. Descriptivos puntuación tiempo en *regla 2* para cada grupo

Grupo diagnóstico	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
DCLN	46,05	15,27	40,50	26,00	86,00
DCLEA	41,60	5,50	40,00	35,00	50,00

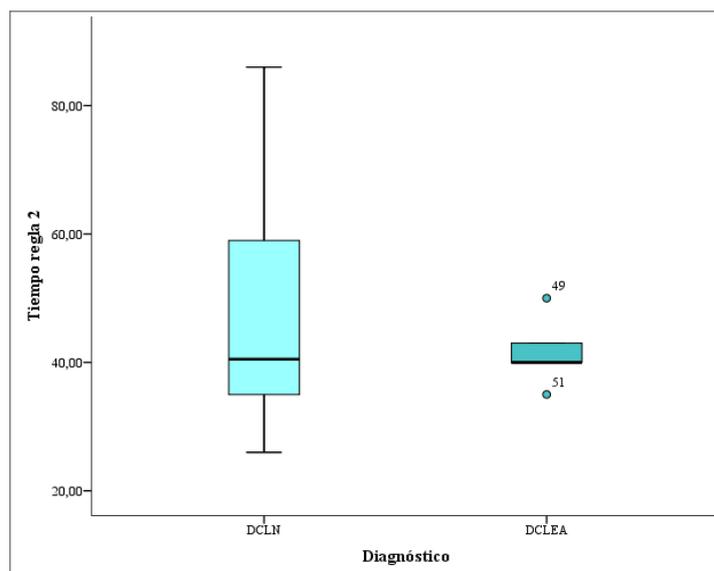


Figura 49. Puntuación tiempo en errores *regla 2* en ambos grupos

7.4.3.1.5 *Análisis descriptivo y comparativo del subtest 2: Programación de la acción*

La media del grupo DCLN es 3'32 (DT=1'84) y la del DCLEA 2'20 (DT=1'92). La mediana del grupo DCLN es 4 y la del DCLEA 2. El rango de valores abarca entre 0 y 5 en ambos grupos (ver tabla 73; ver figura 50). No se encuentran diferencias significativas entre ambos grupos.

Tabla 73. Descriptivos puntuación *programación de la acción* para cada grupo

Grupo diagnóstico	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo	% de 5 puntos*
DCLN	3,32	1,84	4,00	,00	5,00	27,3%
DCLEA	2,20	1,92	2,00	,00	5,00	20%

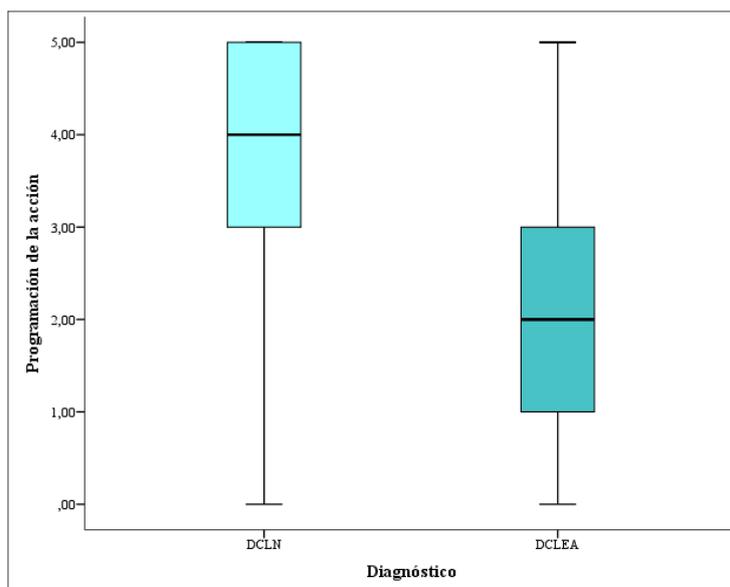


Figura 50. Puntuación *programación de la acción* en ambos grupos

7.4.3.1.6 Análisis descriptivo y comparativo de tiempo en subtest 2:

Programación de la acción

La media del grupo DCLN es 174'55 (DT=87'37) y la del DCLEA 244'80 (DT=82'75). La mediana del grupo DCLN es 173'50 y la del DCLEA. El rango de valores abarca entre 33 y 312 en el DCLN, y 99 y 305 en el DCLEA (ver tabla 74; ver figura 51). No se encuentran diferencias significativas entre grupos.

Tabla 74. Descriptivos puntuación tiempo en *programación acción* para cada grupo

Grupo diagnóstico	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
DCLN	174,55	87,37	173,50	33,00	312,00
DCLEA	244,80	82,75	270,00	99,00	305,00

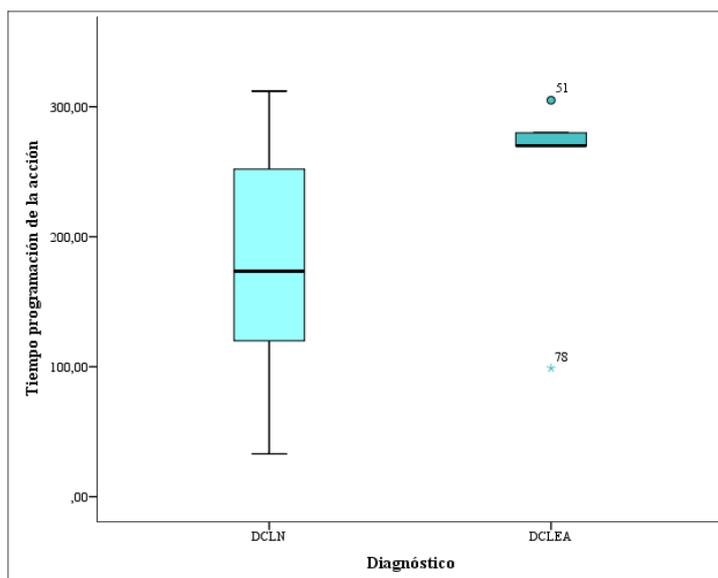


Figura 51. Puntuación tiempo en la *programación de la acción* en ambos grupos

7.4.3.1.7 Análisis descriptivo y comparativo de subtest 3: Búsqueda de llaves

La media del grupo DCLN es 8'27 (DT=3'52) y la del DCLEA 5'60 (DT=0'55). La mediana del grupo DCLN es 7 y la del DCLEA 6. El rango de valores abarca entre 5 y 15 en el DCLN, 5 y 6 en el DCLEA (ver tabla 75; ver figura 52). No se encuentran diferencias significativas entre ambos grupos.

Tabla 75. Descriptivos puntuación *búsqueda de llaves* para cada grupo

Grupo diagnóstico	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
DCLN	8,27	3,52	7,00	5,00	15,00
DCLEA	5,60	,55	6,00	5,00	6,00

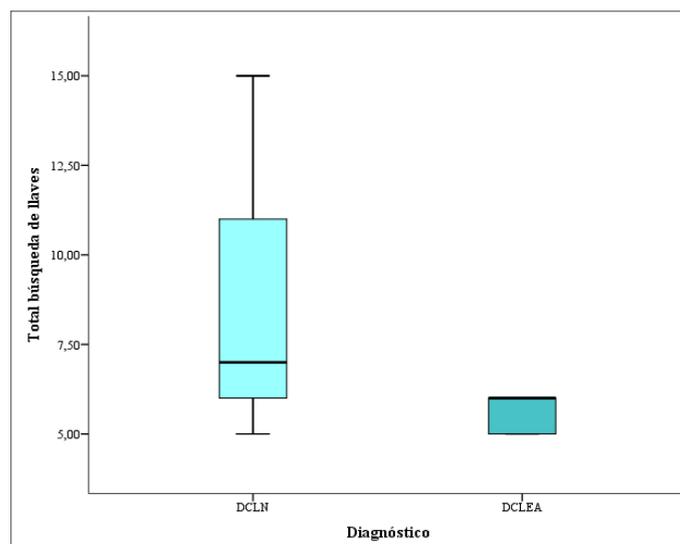


Figura 52. Puntuación *búsqueda de llaves* en ambos grupos

7.4.3.1.8 Análisis descriptivo y comparativo del tiempo en el subtest 3:

Búsqueda de llaves

La media del grupo DCLN es 74'59 (DT=72'68) y la del DCLEA 145'60 (DT=80'06). La mediana del grupo DCLN es 45 y la del DCLEA 168. El rango de valores abarca entre 10 y 308 en el DCLN, y 38 y 240 en el DCLEA (ver tabla 76; ver figura 53). No se encuentran diferencias significativas entre ambos grupos.

Tabla 76. Descriptivos puntuación tiempo *búsqueda de llaves* para cada grupo

Grupo diagnóstico	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
DCLN	74,59	72,68	45,00	10,00	308,00
DCLEA	145,60	80,06	168,00	38,00	240,00

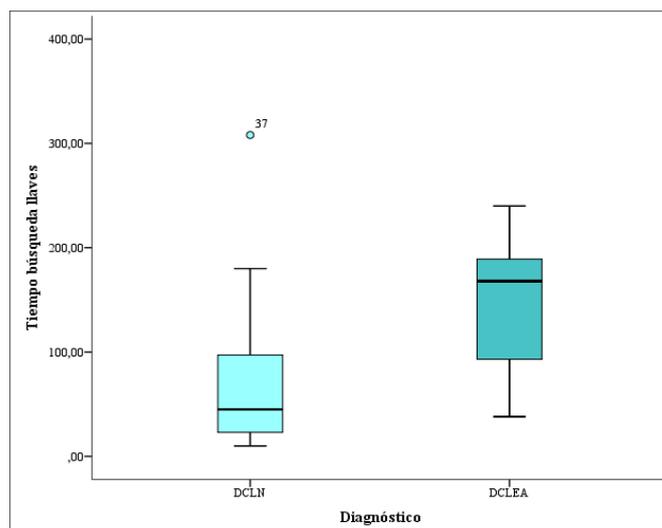


Figura 53. Puntuación tiempo en el subtest *búsqueda de llaves* en ambos grupos

7.4.3.1.9 Análisis descriptivo y comparativo del subtest 4: Juicio temporal

La media del grupo DCLN es 1'41 (DT=0'91) y la del DCLEA 0'60 (DT=0'55). La mediana del grupo DCLN es 1'50, y la del DCLEA 1. El rango de valores abarca entre 0 y 3 en el DCLN, y 0 y 1 en el DCLEA (ver tabla 77; ver figura 54). No se encuentran diferencias significativas entre grupos.

Tabla 77. Descriptivos puntuación *juicio temporal* para cada grupo

Grupo diagnóstico	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
DCLN	1,41	,91	1,50	,00	3,00
DCLEA	,60	,55	1,00	,00	1,00

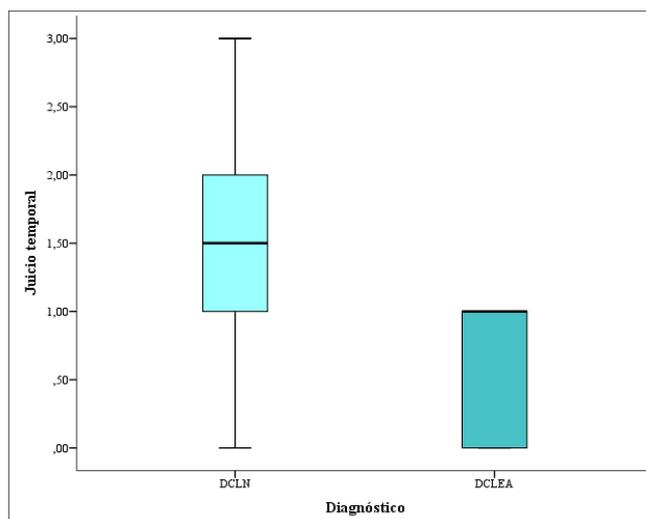


Figura 54. Puntuación *juicio temporal* en ambos grupos

7.4.3.2 Análisis descriptivo y comparativo de la puntuación perfil total de la BADS

La media del grupo DCLN es 7'45 (DT=2'58) y la del DCLEA 3'60 (DT=1'82). La mediana del grupo DCLN es 7 y la del DCLEA 3. El rango de valores abarca entre 3 y 13 en el DCLN, y 2 y 6 en el DCLEA (ver tabla 78; ver figura 55). Al comparar las puntuaciones obtenidas no se encuentran diferencias significativas entre ambos grupos (U de Mann-Whitney=11'50, $p=0'004$).

Tabla 78. Descriptivos puntuación *perfil total de la BADS* para cada grupo

Grupo diagnóstico	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
DCLN	7,45	2,58	7,00	3,00	13,00
DCLEA	3,60	1,82	3,00	2,00	6,00

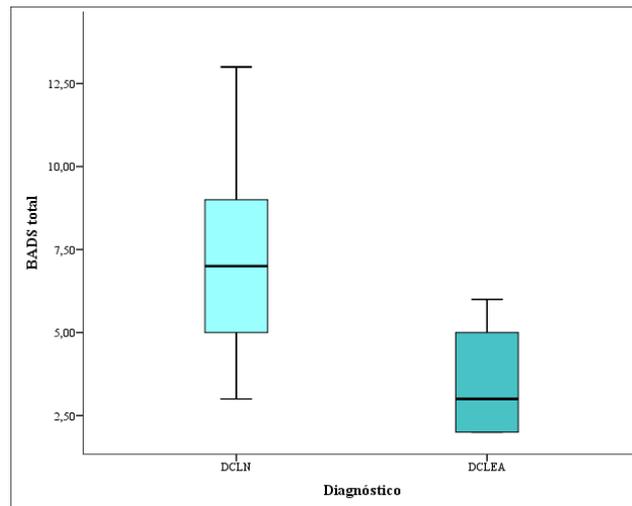


Figura 55. Puntuación *perfil total de la BADS* en ambos grupos

7.5 Tablas resumen de los principales resultados estadísticos del análisis transversal y longitudinal

En este apartado presentamos los principales resultados estadísticos obtenidos en nuestra investigación, en seis tablas resumen: en las tabla 79 y tabla 80 se resumen los descriptivos y diferencias significativas en las puntuaciones del *MMSE*, *RBMT* y *BADS* del grupo control, DCL y EA; en la tabla 81 un resumen con los descriptivos y diferencias significativas entre ambos grupos con DCL, de todas las puntuaciones del *MMSE*, *RBMT* y *BADS*; en la tabla 82 aparecen las diferencias significativas entre ambos grupos DCL (DCLN y DCLEA) y los grupos control y EA, en todas las puntuaciones del *MMSE*, *RBMT* y *BADS*, excepto la comparación entre el control y EA ya que se ha presentado en las tabla 79 y tabla 80; en la tabla 83 se resumen las diferencias significativas entre ambas valoraciones con el *MMSE*, *RBMT* y *BADS*, en los grupos control, DCL y EA, y en la tabla 84 se resumen las diferencias significativas entre ambas valoraciones para los grupos DCLN y DCLEA en el *MMSE*, *RBMT* y *BADS*.

Tabla 79. Resumen de puntuaciones y comparaciones entre grupos en el *MMSE* y *RBMT*

PUNTUACIONES PRUEBAS	Control (n=30)	DCL (n=27)	EA (n=34)	Control vs DCL	DCL vs EA	Control vs EA
MMSE	29,00±1,29	27,41±2,39	23,32±2,43	,017	,000	,000
RBMT perfil total	14,40±3,22	9,92±5,03	2,62±3,15	,000	,000	,000
RBMT global total	6,63±1,92	4,48±2,59	,94±1,39	,000	,000	,000
Puntuaciones directas subtests RBMT						
1. Recuerdo nombre	1,7±,60	1,41±,80	,59±,70	NS	,000	,000
2. Recuerdo apellido	1,63±,72	1,33±,68	,41±0,61	,040	,000	,000
3. Recuerdo de la pertenencia	3,23±,82	2,59±1,31	1,29±1,38	NS	,001	,000
4. Recuerdo cita	,67±,92	,41±,75	,06±,24	NS	,024	,001
5. Reconocimiento de dibujos	9,90±3,1	8,26±2,77	5,94±2,84	,000	,000	,000
6. Recuerdo inmediato de la historia	3,55±1,92	2,94±2,45	1,04±,90	NS	,000	,000
6. Recuerdo diferido de la historia	3,08±1,81	1,72±1,77	,13±,61	,006	,000	,000
7. Reconocimiento de caras	4,60±,97	4,22±1,34	2,88±1,67	NS	,001	,000
8. Recuerdo inmediato recorrido	4,07±,98	3,11±1,50	1,74±1,48	,012	,001	,000
9. Recuerdo diferido recorrido	3,90±1,30	2,85±1,59	,85±1,21	,010	,000	,000
10. Recuerdo inmediato mensaje	2,63±,81	2,30±,82	1,82±,97	,035	,044	,000
10. Recuerdo diferido del mensaje	2,67±,71	2,19±1,18	,32±,84	NS	,000	,000
11. Orientación	8,73±,45	7,81±1,49	5,56±1,96	,004	,000	,000
12. Fecha	,93±,25	,74±,45	,15±,36	NS	,000	,000

Nota: Aparecen sombreadas las puntuaciones del RBMT con diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos.

NS = No significativo.

Tabla 80. Resumen puntuaciones y comparaciones entre grupos en la *BADS*

PUNTUACIONES PRUEBAS	Control (n=30)	DCL (n=27)	EA (n=34)	Control vs DCL	DCL vs EA	Control vs EA
BADS total perfil	8,03±3,19	6,74±2,86	4,35±2,58	NS	,011	,000
Puntuaciones directas subtests BADS						
1. Errores regla 1	,03±,18	,48±1,95	,44±1,78	NS	NS	NS
1. Tiempo regla 1	29,57±5,57	31,30±5,57	43,82±18,30	NS	,027	,001
1. Errores regla 2	5,07±4,35	6,70±4,01	8,76±2,67	NS	NS	,002
1. Tiempo regla 2	40,23±6,39	45,22±14,0	59,26±30,33	NS	,010	,000
2. Programación de la acción	3,33±1,69	3,11±1,87	1,79±1,87	NS	,007	,001
2. Tiempo programación de la acción	171,47±66,09	187,56±89,40	252,56±52,61	NS	,006	,000
3. Búsqueda de llaves	7,57±3,27	7,78±3,34	5,12±2,87	NS	,001	,002
3. Tiempo búsqueda de llaves	73,63±78,01	87,74±77,73	96,18±75,42	NS	NS	NS
4. Juicio Temporal	1,90±,84	1,26±,90	1,29±1,00	NS	,031	,031

Nota: NS = No significativo

Tabla 81. Resumen diferencias significativas en puntuaciones basales en el *MMSE*,
RBMT y *BADS* entre ambos grupos con DCL

PUNTUACIONES PRUEBAS	DCLN	DCLEA	DCLN vs DCLEA
MMSE	28,09±1,54	24,40±3,29	,005
RBMT total perfil	11,32±4,22	3,80±3,63	,003
RBMT total global	5,14±2,32	1,60±1,67	,005
BADS perfil total	7,45±2,58	3,60±1,82	,004
Puntuaciones directas subtests RBMT			
1. Recuerdo nombre	1,59±,67	,60±,89	,040
2. Recuerdo apellido	1,45±,60	,80±,84	NS
3. Recuerdo pertenencia	2,91±1,02	1,20±1,64	,040
4. Recuerdo cita	,50±,80	,00±,00	NS
5. Reconocimiento de dibujos	9,00±1,69	5,00±4,30	,010
6. Recuerdo inmediato de la historia	3,36±2,46	1,10±1,39	,019
6. Recuerdo diferido de la historia	2,11±1,75	,00±,00	,003
7. Reconocimiento de caras	4,55±,86	2,80±2,17	NS
8. Recuerdo inmediato recorrido	3,27±1,49	2,40±1,52	NS
9. Recuerdo diferido recorrido	3,18±1,50	1,40±1,14	,023
10. Recuerdo inmediato del mensaje	2,45±,67	1,60±1,14	NS
10. Recuerdo diferido del mensaje	2,45±1,06	1,00±1,00	,010
11. Orientación	8,18±1,10	6,20±2,05	,019
12. Fecha	,77±,43	,60±,55	NS
Puntuaciones directas subtests BADS			
1. Errores regla 1	,14±,47	2,00±4,47	NS
1. Tiempo regla 1	30,36±5,29	35,40±5,41	,023
1. Errores regla 2	6,00±4,11	9,80±1,10	,047
1. Tiempo regla 2	46,05±15,27	41,60±5,50	NS
2. Programación acción	3,32±1,84	2,20±1,92	NS
2. Tiempo programación acción	174,55±87,37	244,80±82,75	NS
3. Búsqueda de llaves	8,27±3,52	5,60±,55	NS
3. Tiempo búsqueda de llaves	74,59±72,68	145,60±80,06	NS
4. Juicio Temporal	1,41±,91	,60±,55	NS

Nota: Aparecen sombreadas las puntuaciones del RBMT con diferencias significativas entre los 2 grupos.

NS = No significativo.

Tabla 82. Resumen diferencias significativas puntuaciones basales *MMSE*, *RBMT* y *BADS* entre grupos control, EA, DCLN y DCLEA no resumidas anteriormente

PUNTUACIONES PRUEBAS	DCLN vs control	DCLEA vs control	DCLN vs EA	DCLEA vs EA
MMSE	,018	,000	,000	NS
RBMT total perfil	,013	,000	,000	NS
RBMT total global	,029	,000	,000	NS
BADS perfil total	NS	,004	,001	NS
Puntuaciones directas subtests				
RBMT				
1. Recuerdo nombre	NS	,019	,000	NS
2. Recuerdo apellido	NS	,048	,000	NS
3. Recuerdo pertenencia	NS	,010	,000	NS
4. Recuerdo cita	NS	NS	,008	NS
5. Reconocimiento de dibujos	,007	,000	,000	NS
6. Recuerdo inmediato de la historia	NS	,004	,000	NS
6. Recuerdo diferido de la historia	NS	,000	,000	NS
7. Reconocimiento de caras	NS	NS	,000	NS
8. Recuerdo inmediato recorrido	NS	,016	,001	NS
9. Recuerdo diferido recorrido	NS	,001	,000	NS
10. Recuerdo inmediato del mensaje	NS	,033	,012	NS
10. Recuerdo diferido del mensaje	NS	,001	,000	NS
11. Orientación	,042	,000	,000	NS
12. Fecha	NS	NS	,000	,000
Puntuaciones directas subtests BADS				
1. Errores regla 1	NS	NS	NS	NS
1. Tiempo regla 1	NS	,010	,000	NS
1. Errores regla 2	NS	,019	,026	NS
1. Tiempo regla 2	NS	NS	NS	NS
2. Programación acción	NS	NS	,004	NS
2. Tiempo programación acción	NS	,033	,000	NS
3. Búsqueda de llaves	NS	NS	,001	NS
3. Tiempo búsqueda de llaves	NS	NS	NS	NS
4. Juicio Temporal	NS	,003	NS	NS

Nota: NS = No significativo

Tabla 83. Resumen diferencias significativas en el *MMSE*, *RBMT* y *BADS* entre ambas valoraciones para cada grupo (análisis longitudinal)

PUNTUACIONES PRUEBAS	Control	DCL	EA
MMSE	NS	NS	,010 ↓
RBMT perfil total	NS	NS	,005 ↓
RBMT global total	NS	NS	NS
BADS total perfil	NS	,010 ↑	NS
Puntuaciones directas subtests RBMT			
1. Recuerdo nombre	NS	NS	NS
2. Recuerdo apellido	NS	NS	NS
3. Recuerdo de la pertenencia	,034 ↑	NS	,029 ↓
4. Recuerdo cita	NS	NS	NS
5. Reconocimiento de dibujos	NS	NS	,005 ↓
6. Recuerdo inmediato de la historia	NS	NS	NS
6. Recuerdo diferido de la historia	NS	NS	NS
7. Reconocimiento de caras	,014 ↓	,002 ↓	NS
8. Recuerdo inmediato recorrido	NS	NS	NS
9. Recuerdo diferido recorrido	NS	NS	NS
10. Recuerdo inmediato mensaje	NS	NS	NS
10. Recuerdo diferido del mensaje	NS	NS	NS
11. Orientación	NS	NS	,001 ↓
12. Fecha	NS	,021 ↓	NS
Puntuaciones directas subtests BADS			
1. Errores regla 1	NS	NS	,045 ↑
1. Tiempo regla 1	NS	NS	NS
1. Errores regla 2	NS	NS	NS
1. Tiempo regla 2	NS	,020 ↓	,001 ↓
2. Programación acción	,010 ↑	,028 ↑	NS
2. Tiempo programación acción	,013 ↓	,033 ↓	NS
3. Búsqueda de llaves	NS	NS	NS
3. Tiempo búsqueda de llaves	NS	NS	NS
4. Juicio Temporal	NS	NS	NS

Nota: NS = No significativo. ↑ = Mayores puntuaciones en la segunda valoración; ↓ = Menores puntuaciones en la segunda valoración

Tabla 84. Resumen diferencias significativas entre ambas valoraciones en los grupos

DCLN y DCLEA en el *MMSE*, *RBMT* y *BADS* (análisis longitudinal)

PUNTUACIONES PRUEBAS	DCLN	DCLEA
MMSE	NS	NS
RBMT total perfil	NS	NS
RBMT total global	NS	NS
BADS perfil total	,031 ↑	NS
Puntuaciones directas subtests		
RBMT		
1. Recuerdo nombre	NS	NS
2. Recuerdo apellido	NS	NS
3. Recuerdo pertenencia	NS	NS
4. Recuerdo cita	NS	NS
5. Reconocimiento de dibujos	,048 ↑	NS
6. Recuerdo inmediato de la historia	NS	NS
6. Recuerdo diferido de la historia	NS	NS
7. Reconocimiento de caras	,006 ↓	NS
8. Recuerdo inmediato recorrido	NS	NS
9. Recuerdo diferido recorrido	NS	NS
10. Recuerdo inmediato del mensaje	NS	NS
10. Recuerdo diferido del mensaje	NS	NS
11. Orientación	NS	NS
12. Fecha	NS	NS
Puntuaciones directas subtests BADS		
1. Errores regla 1	NS	NS
1. Tiempo regla 1	NS	NS
1. Errores regla 2	NS	NS
1. Tiempo regla 2	NS	NS
2. Programación acción	,040 ↑	NS
1. Tiempo programación acción	NS	NS
3. Búsqueda de llaves	NS	NS
3. Tiempo búsqueda de llaves	NS	NS
4. Juicio Temporal	NS	NS

Nota: NS = No significativo. ↑ = Mayores puntuaciones en la segunda valoración;

↓ = Menores puntuaciones en la segunda valoración

8. DISCUSIÓN

Para la presente discusión hemos considerado los objetivos planteados en el capítulo 5, junto a los resultados del estudio (capítulo 7). Para facilitar la comprensión se han distribuido en cuatro apartados: los dos primeros incluyen la discusión sobre los resultados relativos a la actuación basal de los sujetos con DCL en el *RBMT* (apartado 8.1) y en la *BADS* (apartado 8.2), el tercero (apartado 8.3) se refiere a los resultados sobre la actuación basal de los sujetos con DCL que se mantienen estables al año y los que progresan a EA en el *RBMT* y la *BADS*, y el último (apartado 8.4) incluye la discusión sobre el seguimiento de sujetos con DCL mediante el *RBMT* y la *BADS*. La valoración general de nuestra investigación y las sugerencias sobre trabajos futuros se exponen en el capítulo 9 o conclusiones.

8.1 El Test conductual de memoria Rivermead en el DCL

8.1.1 Puntuaciones perfil y global total del RBMT

En nuestro estudio, las puntuaciones totales del *RBMT* perfil y global diferencian a los sujetos con DCL de los sujetos sanos de edad o con EA. Los sujetos con DCL obtienen mejores resultados que los sujetos con EA y peores que los sujetos sanos de edad. El *RBMT* muestra un gradiente descendiente de puntuaciones totales, desde los sujetos control a los sujetos con EA, que evidencia como la afectación mnésica progresa a medida que aumenta la gravedad de la enfermedad y del deterioro. Resultados que concuerdan con estudios previos realizados con pruebas de memoria tradicionales (Libon et al., 2011; Martín et al., 2013) o con el *RBMT* de Kazui y cols. (2005) y

Yassuda y cols. (2010), y de acuerdo con el modelo del continuo sobre las fases de la EA defendido por Petersen (2011) y Sperling y cols. (2011).

Al comparar estudios previos realizados con el *RBMT* con el nuestro, se observan puntuaciones medias perfil más bajas en los sujetos sanos de edad de nuestra investigación (Alonso y Prieto, 2004; Cockburn y Smith, 1989; Kazui et al., 2005; Yassuda et al., 2010). Se pueden atribuir a la diferente procedencia de las muestras (estudios poblacionales o clínicos), y a una menor edad y/o mayor escolaridad de las muestras de dichos estudios respecto al nuestro, dada la tendencia a disminuir las puntuaciones totales perfil del *RBMT* con la edad y a aumentar con la escolaridad en sujetos con 70 años o más informada en los estudios de Alonso y Prieto (2004) y Cockburn y Smith (1989). Las diferencias entre puntuaciones se pueden explicar por: una mayor participación de sujetos con problemas cognitivos en los estudios clínicos y el diferente sistema de selección de sujetos utilizado (test screening cognitivos en los poblacionales y exploración neuropsicológica general en los clínicos) (Collie y Maruff (2002), mezclar sujetos procedentes del contexto hospitalario y de la comunidad, como sucede en el Yassuda y cols. (2010), y seleccionar a los sujetos de los grupos apareándolos en función del sexo, edad y escolaridad como Kazui y cols. (2005), junto a otras diferencias o problemas metodológicos y estadísticos.

8.1.2 Subtests del RBMT y DCL

En lo referente a los subtests del *RBMT*, nuestros hallazgos muestran que los sujetos con DCL obtienen puntuaciones inferiores a los sujetos mayores sanos y superiores que las de los sujetos con EA, en todos los subtests del *RBMT*. Los sujetos

con DCL se diferencian de sujetos mayores sanos en subtests que evalúan memoria visuoespacial (*recuerdo del recorrido inmediato y diferido*), memoria episódica verbal (*recuerdo diferido de la historia*) y/o visual (*recuerdo del apellido y reconocimiento de dibujos*), memoria prospectiva (*recuerdo inmediato del mensaje*) y *orientación*. Dichos subtests incluyen pruebas de recuerdo libre (*recuerdo diferido de la historia y recuerdo del recorrido inmediato y diferido*), recuerdo inmediato (*recuerdo inmediato del recorrido*), recuerdo diferido (*recuerdo del apellido, recuerdo diferido de la historia y recuerdo diferido del recorrido*), recuerdo con claves en caso de fallo (*recuerdo del nombre*) y reconocimiento (*reconocimiento de dibujos*). La no existencia de diferencias en varios subtests entre sujetos con DCL y controles es corroborada por la investigación de Yassuda y cols. (2010), lo que indica la menor gravedad de la afectación mnésica en los sujetos con DCL respecto a los sujetos con EA. Asimismo, en nuestro estudio, al igual que en el de Yassuda y cols. (2010), los sujetos con DCL se diferencian del grupo con EA en todos los subtests del *RBMT*, cosa que no sucede en el de Kazui y cols. (2005) al ser casos de DCL más graves (según los propios autores) y que presentan mayores diferencias en los subtests con el grupo control.

En cuanto a la mejor combinación de subtests para identificar a los sujetos con DCL y diferenciarlos de los controles y los sujetos con EA, nuestros resultados defienden la aplicación de los subtests de recuerdo inmediato, recuerdo diferido, recuerdo libre y reconocimiento; de acuerdo con los resultados de estudios realizados con pruebas tradicionales como el de Balthazar y cols. (2010) y Howieson y cols. (2011). No compartimos la conclusión de Kazui y cols. (2005) acerca de que los mejores tests para identificar a los sujetos con DCL son los de recuerdo diferido y que los de memoria prospectiva no son recomendables y defendemos la utilidad de las

pruebas de reconocimiento, a diferencia de Yassuda y cols. (2010) que proponen los de recuerdo libre. En nuestros resultados, si bien el *reconocimiento de caras* no diferencia entre control y DCL, al igual que en los estudios de Kazui y cols. (2005), Yassuda y cols. (2010) y en los efectuados con pruebas de *reconocimiento de caras* tradicionales como el de Seelye, Howieson, Wild, Moore, y Kaye (2009), el *reconocimiento de dibujos* sí muestra su utilidad, coincidiendo con estudios realizados con pruebas tradicionales como el de Grönholm-Nyam y cols. (2010) y Libon y cols. (2011) que muestran la importancia de aplicar pruebas de reconocimiento, además de pruebas de *recuerdo inmediato y diferido de historias*, ante sospecha de DCL. En nuestra investigación y en la de Yassuda y cols. (2010), el subtest de *recuerdo diferido de la historia* diferencia a los sujetos con DCL de aquellos con EA y controles, mientras que en el *recuerdo inmediato de la historia* el grupo con DCL se comporta como los sujetos control, al igual que en los resultados de Kazui y cols. (2005). Es decir, en los sujetos con DCL el proceso de codificación en el *recuerdo inmediato de la historia* no se diferencia del realizado por sujetos normales, mientras que al ampliar el intervalo de retención aparece alteración (*recuerdo diferido de la historia*); indicativa de afectación en el proceso de almacenamiento o evocación, en menor grado que la presentada por los sujetos con EA.

En lo que respecta a los tipos de memoria a evaluar recomendables para identificar a los sujetos con DCL, defendemos que es preferible una combinación de pruebas que evalúen diversas medidas (en nuestro caso diferentes subtests), en la línea de los resultados de Libon y cols. (2011) y Yassuda y cols. (2010). Proponemos la aplicación de pruebas de memoria prospectiva, como defiende Yassuda y cols. (2010), junto a pruebas de orientación, memoria episódica visuoespacial y memoria episódica

con material verbal y/o visual. De acuerdo con nuestros resultados, la evaluación de la memoria visuoespacial es imprescindible en la detección del DCL. Los subtests que implican memoria de navegación egocéntrica (*recuerdo inmediato y diferido del recorrido*) diferencian a los sujetos con DCL de los control y con EA, corroborando los resultados de Plancher y cols. (2012), Yassuda y cols. (2010), y los obtenidos en pruebas tradicionales como el de Laczó y cols. (2009). El hecho de que el subtest de *recuerdo inmediato del recorrido* sea una prueba de recuerdo inmediato impide que se pueda atribuir la capacidad de identificar al grupo con DCL a una alteración general del proceso de codificación asociada al recuerdo diferido, como realizan Kazui y cols. (2005), en lugar de la afectación de memoria visuoespacial de los procesos de codificación y evocación, al no estar alterado el subtest de *recuerdo inmediato de la historia* en los sujetos con DCL. Por otra parte, el subtest *del recuerdo del recorrido* implica recordar la secuencia correcta de pasos de un recorrido, por lo que requeriría la participación de las funciones ejecutivas y más recursos cognitivos que otros tests del *RBMT*, lo cual explica por qué muestra afectación en sujetos con DCL tanto en el recuerdo inmediato como diferido.

La participación de funciones ejecutivas también se ha relacionado con tests que evalúan memoria prospectiva. En nuestro estudio, como en el de Yassuda y cols. (2010), algunos subtests de memoria prospectiva identifican a sujetos con DCL. El subtest de *recuerdo inmediato del mensaje* diferencia a los sujetos con DCL de los controles y de los sujetos con EA; en los restantes subtests de memoria prospectiva, los sujetos con DCL se comportan como los sujetos del grupo control. Las diferentes características de los subtests y la aparición de alteración de las funciones ejecutivas con la edad influyen en tales resultados, las tareas de memoria prospectiva que necesitan de

la participación activa del componente ejecutivo serán más complejas de realizar para los sujetos control, según refieren McDaniel y Einstein (2011). Los sujetos control obtendrán mejores resultados en el subtest de *recuerdo inmediato del mensaje*, realizándose el proceso de modo automático, ya que es una tarea que no requiere procesos estratégicos para detectar la señal, ni recordar la intención asociada a la señal. Por otra parte, el componente retrospectivo de memoria es de menor exigencia, al ser el recuerdo inmediato, respecto a los otros subtests que son de recuerdo diferido. La no existencia de diferencias significativas entre los sujetos con DCL y controles en el *recuerdo diferido del mensaje*, junto a la no diferenciación del rendimiento entre DCL y controles en las dos tareas de memoria prospectiva (ambas diferidas), apoya la idea de que la alteración de las funciones ejecutivas presentes en los sujetos de edad interfiere en la realización de dichas tareas; por lo que los sujetos sanos de edad de nuestro estudio no se diferencian de sujetos con DCL en la *BADS*, pero sí de aquellos con EA.

Nuestros datos muestran tanto en los sujetos con DCL como con EA, alteración del proceso de recuerdo en las fases de codificación y evocación de la información, y en el proceso de recuperación estratégico de verificación. Es decir, el grupo con EA y el DCL presentan el mismo perfil de afectación mnésica hipocámpica (alteración de los procesos de codificación y evocación de la información), diferenciándose únicamente en la gravedad de la afectación. La mayor gravedad de la afectación del grupo con EA se observa en las peores puntuaciones obtenidas en todos los subtests del *RBMT*, respecto al grupo con DCL y control. La menor afectación del grupo con DCL se observa en que no todos los subtests muestran un rendimiento alterado, a diferencia de lo que sucede con el grupo con EA. En los subtests *recuerdo del nombre*, *recuerdo inmediato de la historia* y *reconocimiento de caras*, los sujetos con DCL no se

diferencian de los controles, mostrando una codificación de material verbal, almacenamiento de material visuo-verbal y proceso de verificación de material visual no alterados. La alteración de los subtests enunciados en los sujetos con DCL y EA concuerda con los estudios tradicionales que describen un perfil común de afectación en los sujetos con DCL y EA, caracterizado por alteración en la codificación y evocación de la información, con alteración en las tareas de recuerdo: recuerdo inmediato, recuerdo diferido, recuerdo libre, recuerdo con claves y reconocimiento. Igualmente, tanto en nuestro estudio como en los realizados con pruebas tradicionales, al estar alteradas las tareas de recuerdo inmediato y diferido (libre y facilitado), no se puede excluir la afectación del proceso de almacenamiento en los sujetos con EA (Grönholm-Nyam et al., 2010; Knopman y Selnes, 2012; Libon et al., 2011).

Todo lo anterior nos lleva a recomendar aplicar la siguiente combinación de subtests del RBMT, para distinguir a los sujetos con DCL: *recuerdo del apellido, reconocimiento de dibujos, recuerdo diferido de la historia, recuerdo del recorrido (inmediato y diferido), recuerdo inmediato del mensaje y orientación.*

8.2 Evaluación conductual del síndrome disejecutivo en el DCL

8.2.1 Puntuación total en la BADS y DCL

En cuanto a la presencia de alteración de las funciones ejecutivas en nuestra investigación, aunque la puntuación *perfil total de la BADS* presenta una tendencia a disminuir a medida que aumenta el deterioro cognitivo, las diferencias entre grupos únicamente son significativas entre el grupo con EA y los restantes. Es decir, los sujetos

con EA son los únicos que muestran afectación disejecutiva, detectada mediante la *BADS*, corroborando estudios previos de Armentano y cols. (2009, 2013) y Espinosa y cols. (2009). Por su parte, los sujetos con DCL se comportan igual que los controles, no mostrando alteración en las funciones ejecutivas, en la línea del estudio de Armentano y cols. (2009), y a diferencia de lo observado en el de Espinosa y cols. (2009), Armentano y cols. (2013) y estudios con pruebas tradicionales como el de Brandt y cols. (2009). La principal diferencia con los dos últimos estudios radica en que en nuestra investigación los sujetos con MCI amnésico de afectación única fueron evaluados con una exploración neuropsicológica general, que incluía valoración de funciones ejecutivas en el momento del diagnóstico (previa a nuestro estudio), mientras que en los otros se realizaron únicamente pruebas de screening cognitivo, al no exigirse de forma rutinaria una exploración neuropsicológica para efectuar el diagnóstico de DCL, tal y como se observa en Petersen (2011). Dado que de lo expuesto en el apartado anterior sobre el *RBMT* se desprende, que los sujetos con EA muestran el mismo perfil amnésico que los sujetos con DCL, aunque de menor gravedad, parece ser que la clave para diferenciar ambos grupos es la presencia de afectación de las funciones ejecutivas. La presencia de dicha alteración disejecutiva se debería a la mayor extensión de la afectación anatómica presente en los sujetos con EA, respecto a la menor extensión de la alteración anatómica en los sujetos con DCL. Recomendamos aplicar ante sospecha de DCL una exploración neuropsicológica general que incluya pruebas de funciones ejecutivas, en la línea de los resultados de Johns y cols. (2012), proponiendo además el uso de la *BADS*.

8.2.2 Subtests de la BADS y DCL

En cuanto a los subtests de la *BADS* únicamente aparecen diferencias significativas en los subtests que diferencian a los sujetos con EA de los restantes grupos. Los sujetos con DCL no se diferencian de los sujetos sanos de edad en ninguno de los subtests aplicados de la *BADS*, al igual que sucede en los estudios de Armentano y cols. (2009, 2013), y a diferencia del de Espinosa y cols. (2009), que muestra diferencias entre el grupo control y con DCL en los subtests *cambio de reglas* y *programación de la acción*.

En nuestro estudio todos los subtests detectan la alteración de funciones ejecutivas presentes en los sujetos con diagnóstico de EA (diferencian al grupo con EA del control) y también diferencian al grupo con EA del grupo con DCL. La alteración en la EA de tareas de la *BADS* que valoran la capacidad para inhibir respuestas automáticas, flexibilidad mental, planificación y resolución de problemas, y estimaciones temporales, corroboran estudios previos como los de Albert (2008) y Knopman y Selnes (2012), y el estudio efectuado con la *BADS* por Espinosa y cols. (2009). La alteración en los subtests de *cambio de reglas* y *programación de la acción* en los sujetos con EA respecto a controles y DCL es corroborada por el estudio de Armentano y cols. (2013), mientras que el de Espinosa y cols. (2009), corrobora la alteración en la *búsqueda de llaves* y *juicio temporal* entre sujetos con EA o DCL. Los datos anteriores nos llevan a recomendar, para detectar a sujetos con DCL, la aplicación de la batería *BADS*, en lugar de una combinación concreta de sus subtests.

8.3 RBMT y BADS en los sujetos con DCL que progresan a EA y los que mantienen el diagnóstico

8.3.1 Puntuaciones totales del RBMT y la BADS

Los sujetos con DCL y estabilidad diagnóstica al año muestran mejores puntuaciones totales del *RBMT* y la *BADS* que los sujetos que progresan a EA. En las puntuaciones *totales* del *RBMT* (*perfil y global*) ambos grupos con DCL se diferencian de los sujetos control, mientras que únicamente el grupo con DCL y estabilidad diagnóstica se diferencia del grupo con EA. Es decir, a nivel cuantitativo las puntuaciones *totales perfil y global del RBMT* permiten identificar a los sujetos con DCL debido a EA, dichos sujetos además presentan alteración de las funciones ejecutivas (ver párrafo siguiente), lo que indicaría la presencia de una afectación anatómica cerebral más extensa en los sujetos con DCL debido a EA que en aquellos con DCL estables, lo que reforzaría el diagnóstico de EA.

En cuanto a la puntuación *perfil total de la BADS*, los sujetos con DCL y estabilidad diagnóstica no se diferencian significativamente de los sujetos control pero sí de los que presentan EA (el grupo con DCL estable al año se comporta como el control), mientras que los sujetos con DCL y cambio diagnóstico no se diferencian significativamente de los sujetos con EA pero sí del grupo control. Todo ello indica que los sujetos con progresión a EA son casos de DCL debido a EA y que la presencia de alteración en funciones ejecutivas es un predictor de la EA, apoyando los estudios de Sinai y cols. (2010), Storandt y cols. (2008) y Summers y Saunders (2012). Asimismo, se muestra la capacidad de la *BADS* para detectar a los sujetos con DCL que

progresarán a EA, al igual el estudio de Armentano y cols. (2009). La presencia de alteración en diversos subtests del *RBMT* y de la *BADS* en los sujetos que progresarán a EA, va en la línea de los resultados de Aretouli y cols. (2013), y de los de Chapman y cols. (2011) que proponen utilizar diversos predictores para diferenciar a los sujetos con MCI amnésico de afectación única de aquellos que convertirán a EA.

Es importante destacar que la alteración en las puntuaciones de la *BADS*, tal y como hemos referido en el apartado 8.2.1 y 8.2.2, no se han observado en los sujetos con DCL considerados como una totalidad (N=27); únicamente aparecen cuando diferenciamos entre sujetos que progresarán a EA y los que se mantendrán estables, lo cual refuerza el papel de predictor de EA de las funciones ejecutivas valoradas mediante la *BADS*. A su vez, este hecho puede explicar por qué en estudios previos como el de Espinosa y cols. (2009), que no incluyen seguimiento longitudinal, se ha encontrado alteración de funciones ejecutivas en los sujetos con DCL al compararlos con los controles (grupo de referencia), ya que se desconoce el porcentaje de dichos sujetos que cumplen criterios de DCL debido a EA.

8.3.2 Perfil de afectación en el RBMT de ambos grupos con DCL

Con respecto al perfil de alteración en el *RBMT* de los sujetos con DCL, nuestros resultados muestran que las pruebas del *RBMT* que permiten distinguir sujetos con DCL debido a EA de individuos con DCL incluyen pruebas de memoria episódica con material verbal y/o visual, memoria prospectiva, memoria visuoespacial y orientación, y pruebas de memoria de recuerdo inmediato, diferido, libre, con claves, y reconocimiento. Coincidiendo dichos resultados con la recomendación de Chapman y

cols. (2011) de evaluar varios tipos de memoria ante la sospecha de DCL. No olvidemos que la aplicación de pruebas de memoria que implican diferentes condiciones de recuperación y momentos diferentes de intervalo de retención, como el caso del *RBMT*, es imprescindible para estudiar el perfil de afectación del proceso de recuerdo. En el caso de no poder aplicar la totalidad del *RBMT*, los subtests recomendados serían: *recuerdo del nombre, recuerdo de la pertenencia, reconocimiento de dibujos, recuerdo inmediato y diferido de la historia, recuerdo diferido del mensaje, recuerdo diferido del recorrido y orientación*. Es importante recalcar que el subtest de *reconocimiento de dibujos* y el de *orientación* son los dos subtests imprescindibles de aplicar ante la sospecha de DCL, ya que permiten tanto distinguir entre sí a sujetos control, con DCL, con DCL debido a EA y con EA. Además, según Embree y cols. (2012), el subtest de *reconocimiento de dibujos* es un indicador más adecuado del funcionamiento, al ser una prueba visual. Asimismo, Westerberg y cols. (2013) han relacionado a las pruebas de reconocimiento tipo si/no, como es el caso del subtest de *reconocimiento de dibujos*, con la afectación del hipocampo y la participación de otras zonas como el lóbulo prefrontal (Ally, 2012); por lo que pueden ser una buena medida del grado de afectación de dicha zona (recordemos que la atrofia hipocámpica es uno de los cambios macroscópicos de la EA) y de la actuación o compensación por parte del lóbulo prefrontal, tal y como muestra la capacidad de dicho subtest para diferenciar entre los cuatro grupos de sujetos (excepto entre el grupo con DCL debido a EA y EA), y el descenso gradual de puntuaciones desde los sujetos control, con DCL, con DCL debido a EA, y con EA.

En lo referente al patrón de afectación de los procesos mnésicos, nuestros datos defienden que los sujetos con DCL que progresan a EA manifiestan un patrón de

afectación hipocámpico (no frontal), al igual que los sujetos con EA, corroborando las investigaciones de Sinai y cols. (2010). Los sujetos con DCL que progresan a EA muestran afectación en subtests del *RBMT* de recuerdo inmediato, diferido, reconocimiento, recuerdo libre y con claves, que implican procesos de codificación, almacenamiento, evocación y proceso de verificación. Sin embargo, los sujetos con DCL que permanecen estables únicamente muestran afectación en una tarea que implica proceso de codificación y verificación estratégica. Los datos de nuestro estudio indican que los sujetos con DCL no son casos de EA temprana, sino un grupo diferente de aquellos con DCL debido a EA, no presentando ni la misma gravedad, ni el mismo patrón de alteración de procesos mnésicos. Generalmente en las fases tempranas de la EA la afectación más común es la de recuerdo libre diferido y no la de pruebas de reconocimiento, y la presencia de alteración temprana de pruebas de reconocimiento en la EA se vincula a otras pruebas mnésicas alteradas.

Al observar los subtests del *RBMT* que diferencian a ambos grupos de sujetos con DCL se confirman los resultados obtenidos mediante pruebas de memoria tradicionales por Gazova y cols. (2012), Irish, Lawlor, Coen, y O'Mara (2011), Reinvang y cols. (2012), Silverberg y cols. (2011), entre otros, que defienden el papel como predictores de EA de: memoria prospectiva, memoria espacial, memoria episódica (valorada esta última mediante pruebas de recuerdo de historias, reconocimiento y recuerdo del nombre de personajes de fotografías presentadas previamente) y funciones ejecutivas (se describen en el apartado 8.3.3).

Con respecto a los subtests de memoria visuoespacial (*recuerdo inmediato y diferido del recorrido*), nuestros datos muestran que ambos grupos con DCL se

diferencian en el *recuerdo diferido del recorrido*, y que únicamente el grupo que progresa a EA se diferencia del grupo control y no del grupo con EA. La ausencia de diferencias entre ambos grupos con DCL en el *recuerdo inmediato del recorrido*, se puede atribuir a la menor cantidad de recursos mnésicos exigidos en el recuerdo inmediato, además de ser una tarea con una baja demanda del componente ejecutivo.

En cuanto a los subtests de memoria prospectiva, el subtest de memoria prospectiva *recuerdo de la cita* no diferencia a ambos grupos con DCL; dicho subtest es el de mayor complejidad e implica procesos estratégicamente dirigidos (componente ejecutivo), por lo que es más susceptible al efecto de la edad en las funciones ejecutivas (se alteran con la edad) (McDaniel y Einstein, 2011), no diferenciando entre alteraciones de baja gravedad, lo que explicaría por qué no nos permite diferenciar a ambos grupos con DCL. Por su parte, tanto el subtest del *recuerdo del mensaje diferido* como el subtest *recuerdo de la pertenencia* diferencian a los sujetos con DCL y DCL debido a EA, comportándose los sujetos con DCL como los controles, mientras que los sujetos con DCL debido a EA se comportan como los sujetos con EA. La alteración en ambos subtests se explica además de por la alteración de la memoria episódica, también por la alteración del componente ejecutivo, ya que en los sujetos sin afectación en la *BADS* (grupo con DCL) no aparece alteración en los subtests de memoria prospectiva, mientras que en los sujetos que sí la presentan (grupo con DCL debido a EA) aparece alteración en ambos subtests de memoria prospectiva. Es decir, la alteración de memoria episódica de ambos grupos con DCL (demostradas por las diferencias entre grupos en las puntuaciones *totales perfil y global* del *RBMT*) no explica la alteración en las pruebas de memoria prospectiva, se necesita la alteración de las funciones ejecutivas (mostrada por la alteración de la puntuación *perfil total* de la *BADS*) para obtener

resultados alterados en tareas de memoria prospectiva. La ausencia de diferencias entre ambos grupos con DCL en el *recuerdo inmediato del mensaje* (el más fácil de los subtests de memoria prospectiva) se debe a la menor cantidad de recursos mnésicos exigidos en el recuerdo inmediato, junto al hecho de que es una tarea con una baja demanda del componente ejecutivo; por lo cual, el grupo con DCL debido a EA puede realizar el subtest aunque estén afectadas las funciones ejecutivas, al igual que el grupo con DCL, mientras que en el grupo con EA estará alterado debido a una mayor alteración de las funciones ejecutivas y mnésicas (como indican sus bajas puntuaciones *totales* en el *RBMT* y *BADS*).

De lo expuesto anteriormente, extraemos que los sujetos con DCL que progresan a EA y los que permanecen estables en nuestro estudio, se comportan como dos grupos claramente diferentes. Los sujetos que permanecen estables presentan en todos los subtests del *RBMT* puntuaciones más altas que las de los sujetos que progresan a EA y en varios subtests del *RBMT* se diferencian entre sí, al mismo tiempo que se diferencian de forma distinta de los grupos control y con EA. El grupo con DCL que progresa a EA muestra una afectación en diversos subtests del *RBMT* similar a la de la EA, y no siempre de menor gravedad (menores puntuaciones), mientras que el grupo con DCL que permanece estable muestra un menor número de subtests mnésicos alterados, una menor gravedad del deterioro (mejores puntuaciones) y se diferencia en todos los subtests del grupo con EA. La mayor gravedad de afectación del grupo con DCL debido a EA, su perfil de afectación y su similitud con el grupo con EA, indican que se trata de sujetos con DCL debido a EA. La hipótesis que defiende la existencia de un fallo de múltiples sistemas cognitivos y de redes neuronales distribuidas en la EA como apuntan Bäckman y cols. (2005), y Seeley y cols. (2009), explicaría por qué el grupo con DCL

debido a EA, pero no el grupo con DCL estable, muestra alteración en diversos subtests del *RBMT* como los subtests de memoria visuoespacial y prospectiva. Dichos subtests, según Lithfous y cols. (2013), Costa y cols. (2011a) y McDaniel y Einstein (2011), implican la participación de diversas áreas cerebrales distribuidas como el lóbulo temporal medial, prefrontal, parietal y zonas subcorticales, por lo que serían más susceptibles de afectación ante la existencia de patología de EA.

Estudios como el de Agosta y cols. (2012), el de Sperling y cols. (2010) y Clément y cols. (2013) entre otros, muestran en sujetos con MCI o EA una hipoactivación de las redes neuronales de memoria y una hiperactivación de las redes frontales en sujetos con DCL, que se ha considerado como indicadora de un posible mecanismo de compensación: los problemas mnésicos son compensados mientras el lóbulo prefrontal funciona correctamente, pero cuando la alteración de las redes mnésicas y frontales conviven, las tareas ya no se pueden realizar eficazmente y desaparece dicha compensación e hiperactivación. En nuestro estudio la existencia de un mecanismo de compensación de redes frontales explicaría por qué los sujetos con DCL que progresan al año, además de mostrar un mayor número de subtests del *RBMT* alterados, reflejo de la alteración de las redes mnésicas, presentan alteración de las funciones ejecutivas en la *BADS*, mientras que los sujetos con DCL que se mantienen estables, no muestran alteración en la *BADS* y muestran una menor afectación en el *RBMT*, que se atribuiría tanto a una menor afectación de la red de memoria, como a la posible compensación por parte de las redes frontales. No obstante dado que en nuestro estudio no aplicamos pruebas de neuroimagen funcional, no se puede verificar la conclusión, por lo que sugerimos la inclusión de dichas pruebas en próximas investigaciones sobre pruebas ecológicas y DCL.

8.3.3 Perfil de afectación en la BADS de ambos grupos con DCL

En cuanto a la afectación de los subtests de la *BADS* en los sujetos con DCL, el grupo con DCL que progresará a EA se diferencia en todos los subtests del grupo control, excepto en el subtest *búsqueda de llaves*. Al comparar ambos grupos con DCL, dicho grupo muestra puntuaciones más bajas (no significativas) en los subtests de la *BADS* (excepto en el *tiempo de la regla 2*), y peores puntuaciones en el subtest de *cambio de reglas* (puntuaciones *tiempo regla 1* y *errores regla 2*). En estudios realizados con pruebas neuropsicológicas tradicionales, como los de Aretouli y cols. (2013), y Johns y cols. (2012), las tareas de funciones ejecutivas que implican inhibición de una respuesta automática han sido propuestas como predictores de EA. Por otro lado, los sujetos con DCL que permanecen estables, no muestran alteración en ningún subtest de la *BADS*, a diferencia de lo que sucede con los sujetos que progresan a EA. La alteración de funciones ejecutivas presente en los sujetos con DCL que progresan a EA se detecta en los subtests de *cambio de reglas*, *programación de la acción* y *juicio temporal*. Estas pruebas implican inhibición de respuesta automáticas, planificación y resolución de problemas novedosos, y estimaciones temporales, respectivamente. La alteración de dichas capacidades coincide con la de estudios realizados con pruebas tradicionales de funciones ejecutivas como los de Aretouli y cols. (2013) y con el de Brandt y cols. (2009) (excepto las estimaciones temporales).

El perfil de alteración disejecutiva de los sujetos con DCL que progresa a EA es similar al de la EA; únicamente el subtest *búsqueda de llaves* no aparece alterado en los sujetos con DCL debido a EA y sí en los EA. No obstante dicho subtest sólo aparece alterado al comparar dichos grupos, al igual que el subtest *juicio temporal*, únicamente

diferencia al grupo control de aquellos con DCL que progresará a EA. Lo que provoca que interpretemos los resultados de dichos subtests con precaución, especialmente los relativos al *juicio temporal*, al haber referido autores como Canali y cols. (2011) y Bennett y cols. (2005) la necesidad de adaptación de dicho subtest y a que en estudios como los Canali y cols. (2007, 2011), Espinosa y cols. (2009) y Armentano y cols. (2009, 2013) no se haya propuesto dicho subtest para identificar a los sujetos con DCL. Por todo ello recomendamos aplicar, como mínimo, los subtests *cambio de reglas* y *programación de la acción* de la *BADS* ante sospecha de DCL o DCL debido a EA.

8.4 Seguimiento al año de los sujetos con DCL mediante el RBMT y la BADS

8.4.1 Seguimiento longitudinal de los sujetos con DCL con el RBMT y la BADS

En lo concerniente al seguimiento de los sujetos al año, ninguna de las puntuaciones totales del *RBMT* ni del *MMSE* cambian entre ambas valoraciones en el grupo con DCL ni en el control, es decir, cognitivamente se mantienen estables. En cambio, en los sujetos con EA se observa un empeoramiento en la segunda valoración en la puntuación *perfil total* del *RBMT*, al aumentar el grado de deterioro cognitivo. Dado que la puntuación *global total* se obtiene en función de si el sujeto ha realizado sin ningún error cada uno de los subtests, no es de extrañar que no existan diferencias significativas entre valoraciones en los sujetos con EA debido a su tendencia a cometer errores en la realización de los subtests y a no obtener puntos en muchos subtests de la prueba, por lo que es más adecuada la puntuación *perfil total* para el seguimiento de

dichos sujetos a lo largo del tiempo, en la línea de lo que afirman Cockburn y Smith (1989).

A nivel de los subtests del *RBMT*, el grupo control muestra una mejoría significativa en las puntuaciones de la segunda valoración únicamente en el *recuerdo de la pertenencia* (la mejoría de puntuaciones en la segunda valoración en dicho subtest también se observó en el estudio de Wilson y cols. 1989). Los sujetos con DCL muestran estabilidad entre ambas valoraciones, excepto en el subtest *fecha* con un empeoramiento en la segunda valoración, y los sujetos con EA (grupo en el que se observa progresión del deterioro cognitivo) muestran empeoramiento en la segunda valoración en los subtests de: *recuerdo de la pertenencia*, *reconocimiento de dibujos y orientación*. Recordemos que los dos últimos subtests permitían diferenciar entre sí a los grupos control, DCL y EA. El subtest de *reconocimiento de caras* muestra un descenso de puntuaciones en la segunda valoración del grupo control y con DCL pero no en el grupo con EA, lo cual lo atribuimos a una mayor dificultad de la forma D. Dicha forma, en el estudio original de Wilson y cols. (1989) ya mostró una baja correlación (además de la menor de las comparaciones entre formas) con la forma A en la puntuación *global total* pero no en la *perfil total*, indicativo de que los sujetos cometían errores en dicha forma, lo que les impedía puntuar y obtener una mayor puntuación *global total*. En cuanto al efecto de práctica repetida observado, se explica porque a pesar de que el *RBMT* cuente con formas paralelas que reducen dicho efecto al cambiar el material a recordar, no se puede anular el efecto producido por el conocimiento de la prueba en sí misma (instrucciones y procedimiento) tal y como defienden Bläsi y cols. (2009).

Por su parte en la *BADS*, al no contar con formas paralelas, se observa un efecto de práctica repetida (mejoría significativa de las puntuaciones) únicamente en los sujetos con DCL, en la puntuación total de la *BADS*. A nivel de los subtests de la *BADS*, el subtest de *cambio de reglas* y la *programación de la acción* muestran el efecto de práctica repetida en los sujetos con DCL, además el subtest de *cambio de reglas* es el único que detecta la progresión del deterioro de funciones ejecutivas en la EA. La ausencia del efecto de práctica repetida en los sujetos control y su presencia en los sujetos con DCL en la puntuación total de la *BADS* y en el subtest *programación de la acción*, concuerda con los estudios de Wilson y cols. (1998) y con el de Jelicic y cols. (2001) que afirman que los sujetos control ya obtienen puntuaciones máximas basales, por lo que es difícil que mejoren en la segunda valoración, a diferencia de lo que ocurre en los sujetos con patología. La presencia del efecto de práctica repetida en sujetos con DCL nos ayuda a diferenciarlos de aquellos con EA y de los control, y defiende que la pérdida de dicho efecto es indicativa de progresión de MCI amnésico a EA tal y como argumentan Duff y cols. (2011).

Por lo anteriormente descrito recomendamos, como mínimo, aplicar en el seguimiento de sujetos mayores sanos, con DCL y EA, los subtests: *recuerdo de la pertenencia*, *reconocimiento de dibujos*, *orientación y fecha* del *RBMT*, y *cambio de reglas* y *programación de la acción* de la *BADS*.

8.4.2 Seguimiento longitudinal de los sujetos con DCL que permanecen estables y los que progresan a EA con el RBMT y la BADS

Con respecto a las puntuaciones basales y de seguimiento al año en ambos grupos con DCL, los resultados muestran que en el grupo con DCL que permanece estable no se encuentran diferencias significativas entre ambas valoraciones en el *RBMT*, pero sí en la *BADS* con un aumento de la puntuación *perfil total* en la segunda valoración. Es decir, en el grupo con DCL que permanece estable al año no aparece progresión de la afectación mnésica ni de funciones ejecutivas, indicativa de patología subyacente de EA.

A nivel de los subtests del *RBMT* y *BADS*, los sujetos con DCL que permanecen estables muestran, al igual que el grupo control, efecto de práctica repetida. En el caso del grupo con DCL estable el efecto ocurre en el subtest del *RBMT reconocimiento de dibujos* y en el grupo control en el *recuerdo de la pertenencia* del *RBMT* (también fue observado por los autores de la prueba (Wilson y cols., 1989). En la *BADS*, la *programación de la acción* es el subtest vulnerable al efecto de práctica repetida, tanto en el grupo control como en el grupo con DCL que permanece estable.

En cuanto al grupo con DCL que cambia a EA las puntuaciones no muestran diferencias significativas entre ambas valoraciones, ni en el *RBMT* ni en la *BADS* (puntuaciones totales y subtests). Es decir, dichos sujetos no muestran progresión del deterioro en el seguimiento detectable mediante las puntuaciones obtenidas con el *RBMT*, *BADS* o *MMSE*, pero sí muestran la pérdida del efecto de práctica repetida en el

RBMT y la *BADS*, lo cual le convierte en un indicador de progresión del deterioro cognitivo en la línea de los estudios de Duff y cols. (2011).

Los hallazgos anteriores nos llevan a recomendar la aplicación de los subtests de *reconocimiento de dibujos* del *RBMT* y *programación de la acción* de la *BADS* en el seguimiento de los sujetos con DCL y DCL debido a EA.

9. CONCLUSIONES

1. El *Test Conductual de Memoria Rivermead* diferencia entre sujetos con DCL, EA y sujetos sanos; se recomienda su aplicación ante sospecha de DCL.
2. Las puntuaciones *totales perfil y global* del *RBMT* permiten detectar a los sujetos con DCL que progresan a EA y diferenciarlos de aquellos con DCL que permanecerán estables al año.
3. El *RBMT* muestra en sus subtests perfiles de afectación mnésica diferentes entre los sujetos con DCL que progresan a EA al año y los que permanecen estables.
4. Los subtests *reconocimiento de dibujos y orientación* del *RBMT* son los más relevantes para diferenciar a los sujetos con DCL de los sujetos sanos o con EA. Dichos subtests también diferencian a los sujetos con DCL que permanecen estables de los que convierten a EA.
5. La alteración de subtests de memoria prospectiva (*recuerdo de la pertenencia y recuerdo del mensaje diferido*), memoria visuoespacial (*recuerdo diferido del recorrido*) y memoria episódica con material verbal (*recuerdo inmediato y diferido de la historia*) y visual (*recuerdo del nombre*) son indicativos de DCL debido a EA.
6. Los sujetos con DCL no presentan alteración en ninguna de las puntuaciones de la *BADS*.

7. La presencia de alteración en la puntuación *perfil total* de la *BADS* identifica a los sujetos con EA, tanto a los DCL debido a EA como los EA.
8. La alteración en el subtest de *cambio de reglas* de la *BADS* (subtest de inhibición de respuestas automáticas) es indicativa de DCL debido a EA.
9. La puntuación *perfil total del RBMT* muestra la progresión del deterioro mnésico en los sujetos con EA, en el seguimiento al año.
10. La pérdida del efecto de práctica repetida en la puntuación *perfil total de la BADS* muestra la progresión del deterioro de las funciones ejecutivas al año en los sujetos con DCL debido a EA.
11. La ausencia del efecto de práctica repetida en el seguimiento en los subtests *reconocimiento de dibujos* del *RBMT* y *programación de la acción* de la *BADS* detecta la progresión del deterioro cognitivo en los sujetos con DCL debido a EA.
12. Los subtests *recuerdo de la pertenencia*, *reconocimiento de dibujos* y *orientación* del *RBMT*, y *cambio de reglas* de la *BADS* muestran la progresión del deterioro en los sujetos con EA en el seguimiento al año.

Como conclusión final, este trabajo muestra el beneficio de aplicar las pruebas ecológicas *RBMT* y *BADS* en la detección, evaluación y seguimiento de sujetos con DCL, además de su capacidad para detectar tempranamente a los sujetos con DCL debido a EA y diferenciarlos de aquellos con DCL.

Por último y para concluir, como línea de estudio futura sugerimos proseguir con el estudio de sujetos con DCL y pruebas ecológicas con una muestra mayor, un seguimiento longitudinal cada dos años realizado durante un mínimo de 6 años con pruebas neuropsicológicas que incluyan el *RBMT* y la *BADS*, y la realización de pruebas de neuroimagen funcional, junto a biomarcadores en líquido cefalorraquídeo, además de estudios de adaptación y normalización de dichas pruebas a población española.

BIBLIOGRAFIA

Adachi, H., Shinagawa, S., Komori, K., Toyota, Y., Mori, T., Matsumoto, T., ... Ikeda, M (2013). Comparison of the utility of everyday memory test and the Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive part for evaluation of mild cognitive impairment and very mild Alzheimer's disease. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 67, 148-153. doi:10.1111/pcn.12034

Agosta, F., Pievani, M., Geroldi, C., Copetti, M., Frisoni, G., y Filippi, M. (2012). Resting state fMRI in Alzheimer's disease: beyond the default mode network. *Neurobiology of Aging*, 33, 1564-1578. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2011.06.007

Ahn, H., Seo, S., Chin, J., Suh, M., Lee, B., Kim, S., Im, K., ...Na, D. (2011). The cortical neuroanatomy of neuropsychological deficits in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a surface-based morphometric analysis. *Neuropsychologia*, 3931-3945. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2011.10.010

Alberca, R. (2009). Enfermedad de Alzheimer. En: J. Molinuevo, y J. Peña-Casanova (Eds.), *Guía oficial para la práctica clínica en demencias: conceptos, criterios y recomendaciones* (pp. 61-85). Barcelona: Prous Science.

Alberca R. (2011a). Manifestaciones cognitivas y funcionales de la Enfermedad de Alzheimer. En: Autor, y S. López-Pousa (Eds.), *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias* (pp. 195-205). Madrid: Panamericana.

Alberca, R. (2011b). *Manifestaciones psicológicas y conductuales de la enfermedad de Alzheimer*. Barcelona: Glosa.

Alberca, R. (2011c). Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer. En: Autor, y S. López-Pousa (Eds.), *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias* (pp.273-287). Madrid: Panamericana.

Alberca, R., y López-Pousa, S. (Eds.) (2011). *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Madrid: Panamericana.

Albert, M. (2008). Neuropsychology of Alzheimer's disease. En: G. Goldenberg, y B. Miller (Eds.), *Handbook of clinical neurology: Neuropsychology and behavioral neurology* (Vol. 88, pp. 511-525). Amsterdam, Países Bajos: Elseviere.

Albert, M., DeKosky, S., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H., Fox, N., ... Phelps, C. (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 and Dementia*, 7, 270-279. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.008

Alonso, M., y Prieto, P. (2004). Validación de la versión en español del Test Conductual de Memoria de Rivermead (RBMT) para población mayor de 70 años. *Psicothema*, 16, 325-328.

Alzheimer's Association. (2012). Alzheimer's Association Report 2012. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's and Dementia*, 8, 131-168. doi:10.1016/j.jalz.2012.02.001

Alzheimer's Association. (2013). Alzheimer's Association Report 2013. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's and Dementia*, 9, 208-245. doi:10.1016/j.jalz.2013.02.003

Allain, P., Nicoleau, S., Pinon, K., Etcharry-Bouyx, F., Barré, J., Berrut, G., Dubas, F., y Le Gall, D. (2005). Executive functioning in normal aging: A study of action planning using the Zoo Map Test. *Brain and Cognition*, 57, 4-7. doi:10.1016/j.bandc.2004.08.011

Allain, P., Roy, A., Nicoleau, S., Etcharry-Bouyx, F., Berrut, G., y Le Gall, D. (2002) Fonctionnement cognitive et vieillissement normal: uneétude de hypothese frontale. *L'Année Gériatologique*, 16, 179-192.

Ally, B. (2012). Using pictures and words to understand recognition memory deterioration in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a review. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 12, 687-694. doi:10.1007/s11910-012-0310-7

Ally, B., Gold, C., y Budson, A. (2009). The picture superiority effect in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, 47, 595-598. doi:10.1007/s11910-012-0310-7

-
- Amanzio, M., Geminiani, G., Leotta, D., y Cappa, S. (2008). Metaphor comprehension in Alzheimer's disease: Novelty matters. *Brain and Language*, 107, 1-10. doi:10.1016/j.bandl.2007.08.003
- American Psychiatric Association. (2002). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. DSM-IV-RT*. [Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales-IV-Texto Revisado] (4ª ed.). Barcelona, Elsevier-Masson: López-Ibor, J., y Valdés, M. (Dirs.).
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. DSM-V*. Arlington, VA, United States: American Psychiatric association.
- Ardila, A. (2005). Cultural values underlying psychometric cognitive testing. *Neuropsychology Review*, 15, 185-195. doi:10.1007/s11065-005-9180-y
- Aretouli, E., Okonkwo, O., Samek, J., y Brandt, J. (2011). The Fate of the 0.5s: Predictors of 2-Year Outcome in Mild Cognitive Impairment. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17, 277-288. doi:10.1017/S1355617710001621
- Aretouli, E., Tsilidis, K., y Brandt, J. (2013). Four-year outcome of mild cognitive impairment: the contribution of executive dysfunction. *Neuropsychology*, 27, 95-106. doi:10.1037/a0030481

- Armentano, C., Porto, C., Brucki, S., y Nitrini, R. (2009). Study on the Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS) performance in healthy individuals, Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's disease. A preliminary study. *Dementia and Neuropsychologia*, 3, 101-107.
- Armentano, C., Porto, C., Nitrini, R., y Brucki, S. (2013). Ecological evaluation of executive function in mild cognitive impairment and Alzheimer Disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 27, 95-101. doi:10.1097/WAD.0b013e31826540b4
- Asociación Médica Mundial. (1989). *Declaración de Helsinki. Recomendaciones para guiar a los médicos en la investigación biomédica en personas. Anexo A*. Hong Kong. Recuperado de <http://www.unav.es/cdb/dbcapo17d.html>
- Ávila, J. (2009). Papel de la proteína de tau en la neurodegeneración. En: J. Molinuevo, y J. García (Eds.), *Alzheimer 2009 enfermedad de Alzheimer: transformando el presente* (pp. 21- 28). Madrid: Aula Médica.
- Bäckman, L., Small, B., Jones, S., Berger, A., y Jonsson, E. (2005). Cognitive impairment in preclinical Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neuropsychology*, 19, 520-531. doi:10.1037/0894-4105.19.4.520
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, 4, 417-423. doi:10.1016/S1364-6613(00)01538-

-
- Baddeley, A., Eysenck, M., y Anderson, M. (2010). *Memoria*. Madrid: Alianza editorial.
- Baddeley, A., y Hitch, G. (1974). Working memory. En: G. Bower (Ed.) *Recent advances in learning and motivation*, (Vol. 8, pp. 47-89). New York, United States: Academic Press.
- Baddeley, A., Wilson, B., y Cockburn, J. (2003). *The Rivermead memory Test. Second Edition (RBMT-II)*. Suffolk, United Kingdom: Thames Valley Test Company.
- Baek, M., Kim, H., Ryu, H., Lee, S., Han, S., Na, H., ... Kim, S. (2011). The usefulness of the story recall test in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 18, 214-229. doi:10.1080/13825585.2010.530221
- Baglio, F., Castelli, I., Alberoni, M., Blasi, V., Griffanti, L., Falini, A., Nemni, R., y Marchetti, A. (2011). The mindreading ability through the Eyes in amnesic mild cognitive impairment: an fMRI study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 27, 1-13. doi:10.3233/JAD-2011-111256
- Baldo, J., y Shimamura, A. (2002). Frontal lobes and memory. En: A. Baddeley, M. Kopelman, y B. Wilson, *The handbook of memory disorders* (pp. 363-379). Chippingham, Great Britain: John Wiley & Sons, Ltd.

- Balthazar, M., Yasuda, C., Cendes, F., y Damasceno, B. (2010). Learning, retrieval and recognition are compromised in aMCI and mild AD: Are distinct episodic memory processes mediated by the same anatomical structures? *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16, 205-209. doi:10.1017/S1355617709990956
- Ball, M., Braak, H., Coleman, P., Dickson, D., Duyckaerts, C., Gambetti, P., ... Trojanowski, J. (1997). Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer Disease. The National Institute on Aging, and Reagan Institute Working Group on Diagnostic Criteria for the Neuropathological Assessment of Alzheimer's Disease. *Neurobiology of Aging*, 18, S1-S2.
- Bangen, K., Jak, A., Schiehser, D., Delano-Wood, L., Tuminello, E., Han, S., ... Bondi, M. (2010). Complex activities of daily living vary by mild cognitive impairment subtype. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16, 630-639. doi:10.1017/S1355617710000330
- Barbeau, E., Didic, M., Joubert, S., Guedj, E., Koric, L., Felician, O., ... Ceccaldi, M. (2012). Extent and neural basis of semantic memory impairment in mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 28, 823-37. doi:10.3233/JAD-2011-110989
- Barnes, D., y Yaffe, K. (2011). The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *The Lancet Neurology*, 10, 819-828. doi:10.1016/S1474-4422(11)70072-2

- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Hill, J., Raste, Y., y Plumb, I. (2001). The 'Reading the Mind in the Eyes' Test Revised Version: A study with normal adults, and adults with Asperger Syndrome or High-Functioning Autism. *Journal of Child Psychiatry and Psychiatry*, 42, 241-252. doi:10.1111/1469-7610.00715
- Barthel, H., Gertz, H., Dresel, S., Peters, O., Bartenstein, P., Buerger, K., ... Sabri, O., for the Florbetaben study group. (2011). Cerebral amyloid- β PET with florbetaben (^{18}F) in patients with Alzheimer's disease and healthy controls: a multicentre phase 2 diagnostic study. *The Lancet Neurology*, 10, 242-235. doi:10.1016/S1474-4422(11)70077-1
- Bediou, B., Ryff, I., Mercier, B., Milliery, M., Hénaff, M., D'Amato, T., ... Krolak-Salmon, P. (2009). Impaired social cognition in mild Alzheimer Disease. *Journal of geriatric Psychiatry and Neurology*, 22, 130-140. doi:10.1177/0891988709332939
- Bélanger, S., Pearson, V., y Poirier, J. (2008). Pathophysiology: a neurochemical perspective. En: S. Gauthier (Ed.), *Clinical Diagnosis and management of Alzheimer's disease* (pp. 15-26). New York, United States: Informa Healthcare.
- Bendlin, B., Carlsson, C., Gleason, C., Johnson, S., Sodhi, A., Gallagher, C., ... Asthana, S. (2010). Midlife predictors of Alzheimer's disease. *Maturitas*, 65, 131-7. doi:10.1016/j.maturitas.2009.12.014

- Bennett, P., Ong, B., y Ponsford, J. (2005). Assessment of executive dysfunction following traumatic brain injury: Comparison of the BADS with other clinical neuropsychological measures. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 11, 606-613. doi: 10.1017/S1355617705050721
- Benton, A. *Test de retención visual*. (1986). Madrid: TEA ediciones.
- Bläsi, S., Zehnder, A., Berres, M., Taylor, K., Spiegel, R., y Monsch, A. (2009). Norms for change in episodic memory as prerequisite for the diagnosis of mild cognitive impairment (MCI). *Neuropsychology*, 23, 189-200. doi:10.1037/a0014079
- Blesa, R., Pujol, M., Aguilar, M., Santacruz, P., Bertran-Serra, I., Hernández, G., ... Peña-Casanova, J. (2001). Clinical validity of the 'mini-mental state' for spanish speaking communities. *Neuropsychologia*, 39, 1150-1157.
- Boada, M., Cejudo, J., Tàrraga, L., López, O., y Kaufer, D. (2002). Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q): Spanish validation of an abridged form of the Neuropsychiatric Inventory. *Neurología*, 17, 317-323.
- Bombin, I., Santiago-Ramajo, S., Garolera, M., Vega-González, E., Cerulla, N., Caracuel, A., ... Bobes, J. (2012). Functional impairment as a defining feature of: amnesic MCI cognitive, emotional, and demographic correlates. *International Psychogeriatrics*, 24, 1494-504. doi:10.1017/S1041610212000622

-
- Bondi, M., Jak, A., Delano-Wood, L., Jacobson, M., Delis, D., y Salmon, D. (2008). Neuropsychological contributions to the early identification of Alzheimer's disease. *Neuropsychology Review*, 18, 73-90. doi:10.1007/s11065-008-9054-1
- Borkowski, J., Benton, A., y Spreen, O. (1967). Word fluency and brain damage. *Neuropsychologia*, 5, 135-140.
- Bosch, B., Bartrés-Faz, D., Rami, L, Arenaza-Urquijo, E., Fernández-Espejo, D., Junqué, C., ... Molinuevo, J. (2010). Cognitive reserve modulates task-induced activations and deactivations in healthy elders, amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Cortex*, 46, 451-61. doi:10.1016/j.cortex.2009.05.006
- Bouchard, R., y Rossor, M. (2008). Typical clinical features. En: S. Gauthier (Ed.), *Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease* (pp. 39-52). New York, United States: Informa Healthcare.
- Bozoki, A., Giordani, B., Heidebrink, J., Berent, S., y Foster, N. (2001). Mild cognitive impairments predict dementia in nondemented elderly patients with memory loss. *Archives of Neurology*, 58, 411- 416. doi:10.1001/archneur.58.3.411
- Braak, H., y Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, 82, 239-259.

- Brandt, J., Aretouli, E., Neijstrom, E., Samek, J., Manning, K., Albert, M., y Bandeen-Roche, K. (2009). Selectivity of executive function deficits in mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 23, 607-18. doi:10.1037/a0015851
- Brodsky, H., Heffernan, M., Kochan, N., Draper, B., Trollor, J., Reppermund, S., ... Sachdev, P. (2013). Mild cognitive impairment in a community sample: The Sydney Memory and Ageing Study. *Alzheimer's and Dementia*, 9, 310–317. doi:10.1016/j.jalz.2011.11.010
- Buckner, R. (2004). Memory and executive function in aging and AD: multiple factors that cause decline and reserve factors that compensate. *Neuron*, 44, 195-208.
- Bürger, K., y Hampel, H. (2010). Biomarcadores para las demencias. En: M. Weiner, y A. Lipton (Ed.), *Manual de enfermedad de Alzheimer y otras demencias* (pp. 407-421). Madrid: Panamericana.
- Cacho, J., García, R., Arcaya, J., Vicente, J., y Lantada, N. (1999). Una propuesta de aplicación y puntuación del test del reloj en la enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurología*, 28, 648-655.
- Camicioli, R. (2008). Differentiation from non-Alzheimer dementia. En: S. Gauthier (Ed.), *Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease* (pp. 53-66). New York, United States: Informa Healthcare.

-
- Canali, F., Brucki, S., Bertolucci, P., y Bueno, O. (2011). Reliability study of the Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome adapted for a Brazilian sample of older-adult controls and probable early Alzheimer's disease patients. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 33, 338-346.
- Canali, F., Brucki, S., y Bueno, O. (2007). Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADs) in healthy elders and Alzheimer's disease patients. Preliminary study. *Dementia and Neuropsychologia*, 2, 154-160.
- Caramazza, A., y Coltheart, M. (2006). Cognitive neuropsychology twenty years on. *Cognitive Neuropsychology*, 23, 3-12. doi: 10.1080/02643290500443250
- Carter, S., Caine, D., Burns, A., Herholz, K., y Lambon Ralph, M. (2012). Staging of the cognitive decline in Alzheimer's disease: insights from a detailed neuropsychological investigation of mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 27, 423-32. doi:10.1002/gps.2738. 14/7/2013
- Castelli, I., Pini, A., Alberoni, M., Liverta-Sempio, O., Baglio, F., Massaro, D., ... Nemni, R. (2011). Mapping levels of theory of mind in Alzheimer's disease: a preliminary study. *Aging and Mental Health*, 15, 157-168. doi:10.1080/13607863.2010.513038

-
- Clark, L., Schiehser, D., Weissberger, G., Salmon, D., Delis, D., y Bondi, M. (2012). Specific Measures of Executive Function Predict Cognitive Decline in Older Adults. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 18, 118–127. doi:10.1017/S1355617711001524
- Clément, F., Gauthier, S., y Belleville, S. (2013). Executive functions in mild cognitive impairment: Emergence and breakdown of neural plasticity. *Cortex*, 49, 1268-1279. doi:10.1016/j.cortex.2012.06.004
- Cockburn, J., y Keene, J. (2001). Are changes in everyday memory over time in autopsy-confirmed Alzheimer's disease related to changes in reported behaviour? *Neuropsychological Rehabilitation*, 11, 201-217. doi:10.1080/09602010042000015
- Cockburn, J., y Smith, P. (1989). *The Rivermead Behavioural Memory Test. Supplement 3: elderly people*. Bury St Edmunds: Tames Valley Test Company.
- Cole, G., Ma, Q., y Frautschy, S. (2009). Omega-3 fatty acids and dementia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 81, 213-221. doi: 10.1016/j.plefa.2009.05.015
- Collie, A., y Maruff, P. (2000). The neuropsychology of preclinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews*, 24, 365-374. doi:10.1016/S0149-7634(00)00012-9

-
- Collie, A., y Maruff, P. (2002). An analysis of systems of classifying mild cognitive impairment in older people. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 36, 133-140. doi:10.1046/j.1440-1614.2002.00972.x
- Coltheart, M. (2001). Assumption and methods in cognitive neuropsychology. En: B. Rapp (Ed.), *The handbook of cognitive neuropsychology. What deficits reveal about the human mind* (pp. 3-21). Philadelphia, United States: Psychology Press Taylor and Francis.
- Conde-Sala, J., Garre-Olmo, J., Vilalta-Franch, J., Llinàs-Reglà, J, Turró-Garriga, O., Lozano-Gallego, M., ... López-Pousa S. (2013). Declive cognitivo en la enfermedad de Alzheimer. Seguimiento de más de tres años de una muestra de pacientes. *Revista de Neurología*, 56, 593-600.
- Costa, A., Caltagirone, C., y Carlesimo, G. (2011a). Prospective memory impairment in mild cognitive impairment: an analytical review. *Neuropsychology Review*, 21, 390-404. doi:10.1007/s11065-011-9172-z
- Costa, A., Perri, R., Zabberoni, S., Barban, F., Caltagirone, C., y Carlesimo, G. (2011b). Event-based prospective memory failure in amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, 49, 2209-2216. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2011.03.016

-
- Craik, F., Bialystok, E., y Freedman, M. (2010). Delaying the onset of Alzheimer disease: bilingualism as a form of cognitive reserve. *Neurology*, 75, 1726-1729. doi:10.1212/WNL.0b013e3181fc2a1c
- Crook, T., Bartus, R., Ferris, S., Whitehouse, P., Cohen, G., y Gershon, S. (1986). Age associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change: report of a National Institute of Mental Health Group. *Developmental Neuropsychology*, 2, 261-276. doi:10.1080/87565648609540348
- Cruchaga, C., Chakraverty, S., Mayo, K., Vallania, F., Mitra, R., Faber, ... Goate, A., for the NIA-LOAD/NCRAD Family Study Consortium. (2012). Rare Variants in APP, PSEN1 and PSEN2 Increase Risk for AD in Late-Onset Alzheimer's Disease Families. *Plos One*, 7, e31039. doi:10.1371/journal.pone.0031039
- Cui, Y., Liu, B., Luo, S., Zhen, X., Fan, M., Liu, T., ... Jin, J., The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2011). Identification of Conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease Using Multivariate Predictors *Plos One*, 6, e21896. doi:10.1371/journal.pone.0021896
- Culbertson, W., y Zillmer, A. (2001). *Tower of London. Drexel University (TOL_{DX})*. North Tonawanda, New York, United States: Multi-Health Systems.

Cullum, C., y Lacritz, L. (2010). Evaluación neuropsicológica de la demencia. En: M. Weiner y A. Lipton (Eds.), *Manual de Enfermedad de Alzheimer y otras demencias* (pp. 85-103). Madrid: Panamericana.

Cummings, J. (2008). Definitions and diagnostic criteria. En: S. Gauthier (Ed.), *Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease* (pp. 3-13). New York, United States: Informa Healthcare.

Cummings, J., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D., y Gornbein, J. (1994). The neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 44, 2308-2314.
doi:10.1212/WNL.44.12.2308

Chamberlain, E. (2003). Test review- Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS). *Journal of Occupational Psychology, Employment and Disability*, 5, 33-37.

Chapman, R., Mapstone, M., McCrary, J., Gardner, M., Porsteinsson, A., Sandoval, T., ... Reilly, L. (2011). Predicting conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease using neuropsychological tests and multivariate methods. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 33, 187-199.
doi:10.1080/13803395.2010

Chaytor, N., y Schmitter-Edgecombe, M. (2003). The ecological validity of neuropsychological test: a review of the literature on everyday cognitive skills. *Neuropsychology Review*, 13, 181-197.

Chaytor, N., Schmitter-Edgecombe, M., y Burr, R. (2006). Improving the ecological validity of executive functioning assessment. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21, 217-222. doi:10.1016/j.acn.2005.12.002

Chen, N., Chang, C., Lin, K., Huang, C., Chang, W., Chang, Y., ... Wang, P. (2013). Patterns of executive dysfunction in amnesic mild cognitive impairment. *International Psychogeriatrics*, 25, 1181-9. doi:10.1017/S1041610213000392.
14/7/13

Christensen, A. *El diagnóstico neuropsicológico de Luria*. (1987). Madrid: Visor Libros.

Damian, M., Hausner, L., Jekel, K., Richter, M., Froelich, L., Almkvist, O., ... Visser, P. (2013). Single-Domain Amnesic Mild Cognitive Impairment Identified by Cluster Analysis Predicts Alzheimer's Disease in the European Prospective DESCRIPA Study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 3, 1-19. doi:10.1159/000348354

- Daviglus, M., Plassman, B., Pirzada, A., Bell, C., Bowen, P., Burke, J., ... Williams, J. (2011). Risk factors and preventive interventions for Alzheimer disease: state of the science. *Archives of Neurology*, 68, 1185-1190. doi:10.1001/archneurol.2011.100
- De Pedro-Cuesta, J., Virués-Ortega, J., Vega, S., Seijo-Martínez, M., Saz, P., Rodríguez, F., ... del Barrio, J. (2009). Prevalence of dementia and major dementia subtypes in Spanish populations: A reanalysis of dementia prevalence surveys, 1990-2008. *BMC Neurology*, 9, 55. doi:10.1186/1471-2377-9-55
- Deason, R., Hussey, E., Budson, A., y Ally, B. (2012). Gist-based conceptual processing of pictures remains intact in patients with amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 26, 202-208. doi:10.1037/a0026958
- Díaz-Orueta, U., Buiza-Bueno, C., y Yanguas-Lezaun, J. (2010). Reserva cognitiva: evidencias, limitaciones y líneas de investigación futura. *Revista Española de Geriatría y Gerontología*, 45, 150-155. doi:10.1016/j.regg.2009.12.007
- Dickson, D., y Weller, R. (2012). *Neurodegeneración. Patología molecular de la demencia y los trastornos del movimiento*. Madrid: Panamericana.
- Dickstein, D., Walsh, J., Brautigam, H., Stockton, S., Gandy, S., y Hof, P. (2010). Role of vascular risk factors and vascular dysfunction in Alzheimer's Disease. *Mount Sinai Journal of Medicine*, 77, 82-102. doi:10.1002/msj.20155

- Dik, M., Deeg, D., Visser, M., y Jonker, C. (2007). Association between early life physical activity and late-life cognition: Evidence for cognitive reserve. En: Y. Stern (Ed.), *Cognitive reserve. Theory and Applications* (pp. 143-157). New York, United States: Taylor and Francis.
- Dolcos, S., MacDonald, S., Braslavsky, A., Camicioli, R., y Dixon, R. (2012). Mild cognitive impairment is associated with selected functional markers: integrating concurrent, longitudinal, and stability effects. *Neuropsychology*, 26, 209-223. doi:10.1037/a0026760
- Doménech, S. (2004). *Aplicación de un programa de estimulación de memoria a enfermos de Alzheimer en fase leve*. (Tesis doctoral no publicada, Universidad de Barcelona). Recuperado de <http://hdl.handle.net/10803/2642>
- Dubois, B., Feldman, H., Jacova, C., Cummings, J., DeKosky, S., Barberger-Gateau, P., ... Scheltens, P. (2010). Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *The Lancet Neurology*, 9, 1118-1127. doi:10.1016/S1474-4422(10)70223-4.
- Dubois, B., Feldman, H., Jacova, C., DeKosky, S., Barberger-Gateau, P., y Cummings, J., ... Scheltens, P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *The Lancet Neurology*, 6, 734-746. doi:10.1016/S1474-4422(07)70178-3

-
- Duff, K., Lyketsos, C., Beglinger, L., Chelune, G., Moser, D., Arndt, S., ... McCaffrey, R. (2011). Practice effects predict cognitive outcome in amnesic mild cognitive impairment. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 19, 932-939. doi:10.1097/JGP.0b013e318209dd3a
- EclipSE Collaborative members. (2010). Education, the brain and dementia: neuroprotection or compensation? *Brain*, 133, 2210-2216. doi:10.1093/brain/awq185
- Ellis, A., y Young, A. (1992). *Neuropsicología cognitiva humana*. Barcelona: Masson.
- Embree, L., Budson, A., y Ally, B. (2012). Memorial familiarity remains intact for pictures but not for words in patients with amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, 50, 2333-2340. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2012.06.001
- Emslie, H., Wilson, F., Burden, V., Nimmo-Smith, I., y Wilson, B. (2003). *Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome for Children (BADSC)*. London, United Kingdom: Harcourt Assessment/The Psychological Corporation.
- Erzigkeit, H. (1989). *Manual zum SKT. Formen A-E vorläufiges Manual*. Vaterstetten-münchen, Alemania: Vless.

-
- Espinosa, A., Alegret, M., Boada, M., Vinyes, G., Valero, S., Martínez-Lage, P., ...
Tarraga, L. (2009). Ecological assessment of executive functions in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15, 751-757.
doi:10.1017/S135561770999035X
- Etgen, T., Sander, D., Bickel, H., y Förstl, H. (2011). Mild cognitive impairment and dementia. The importance of modifiable risk factors. *Deutsches Ärzteblatt International*, 108, 743-750. doi:10.3238/arztebl.2011.0743
- Evans, J., Chua, S., McKenna, P., y Wilson, B. (1997). Assessment of the dysexecutive syndrome in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 27, 635-646.
doi:10.1017/S0033291797004790
- Farias, S., Mungas, D., Reed, B., Harvey, D., y DeCarli, C. (2009) Progression of mild cognitive impairment to dementia in clinic-vs community-based cohorts. *Archives of Neurology*, 66, 1151-1157. doi:10.1001/archneurol.2009.106
- Ferrer, I. (2011). Neuropatología de la enfermedad de Alzheimer. En: R. Alberca, y S. López-Pousa (Eds.), *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias* (pp. 165-178). Madrid: Panamericana.

- Filippi, M., y Agosta, F. (2011). Structural and functional network connectivity breakdown in Alzheimer's Disease studied with Magnetic Resonance Imaging techniques. *Journal of Alzheimer's Disease*, 24, 455-474. doi:10.3233/JAD-2011-101854
- Flicker, C., Ferris, S., y Reisberg, B. (1991). Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology*, 41, 1006-1009. doi:10.1212/WNL.41.7.1006
- Folstein, M., Folstein, S., y McHugh, P. (1975). Minimental State. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189-198.
- Fotuhi, M., Mohassel, P., y Yaffe, K. (2009). Fish consumption, long-chain omega-3 fatty acids and risk of cognitive decline or Alzheimer disease: a complex association. *Nature Clinical Practice. Neurology*, 5, 140-152. doi:10.1038/ncpneuro1044
- Fraser, S., Glass, J., y Leathem, J. (1999). Everyday memory in an elderly New Zealand population: performance on the Rivermead Behavioural Memory Test. *New Zealand Journal of Psychology*, 28, 118-123.
- Freedman, M., Binns, M., Black, S., Murphy, C., y Stuss, D. (2013). Theory of Mind and ecognition of Facial Emotion in Dementia: Challenge to Current Concepts. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 27, 56-61. doi:10.1097/WAD.0b013e31824ea5db

-
- Ganguli, M., Snitz, B., Saxton, J., Chang, C., Lee, C., Bilt, J., ... Petersen, R. (2011). Outcomes of mild cognitive impairment depend on definition: a population study. *Archives of Neurology*, 68, 761-767. doi:10.1001/archneurol.2011.101
- Gao, Y., Huang, C., Zhao, K., Ma, L., Qiu, X., Zhang, L., ... Xiao, Q. (2013). Depression as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 28, 441-449. doi:10.1002/gps.3845
- García, R. (2011). *Factores de riesgo y prevención de la enfermedad de Alzheimer*. Barcelona: Glosa.
- Gates, N., Sachdev, P., Fiatarone Singh, M., y Valenzuela, M. (2011). Cognitive and memory training in adults at risk of dementia: a systematic review. *BMC Geriatrics*, 11, 55. doi:10.1186/1471-2318-11-55
- Garrard, P., Patterson, K., y Hodges, J. (2004). Semantic processing in Alzheimer's disease. En: R. Morris, y J. Becker (Eds.), *Cognitive Neuropsychology of Alzheimer's Disease* (pp. 179-196). New York, United States: Oxford University Press.
- Gauthier, S. (Ed.). (2008). *Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease*. New York, United States: Informa Healthcare.

-
- Gavrila, D., Antúnez, C., Tormo, M., Carles, R., García Santos, J., Parrilla, G., ... Navarro, C. (2009). Prevalence of dementia and cognitive impairment in Southeastern Spain: the Ariadna study. *Acta Neurologica Scandandinavica*, 120, 300-307. doi:10.1111/j.1600-0404.2009.01283.x
- Gazova, I., Vlcek, K., Laczó, J., Nedelska, Z., Hyncicova, E., Mokrisova, I., ... Hort, J. (2012). Spatial navigation—a unique window into physiological and pathological aging. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 4, 16 doi:10.3389/fnagi.2012.00016
- Geda, Y., Silber, T., Roberts, R., Knopman, D., Christianson, T., Pankratz, V., ... Petersen, R. (2012). Computer activities, physical exercise, aging, and mild cognitive impairment: a population-based study. *Mayo Clinic Proceedings*, 87, 437-42. doi:10.1016/j.mayocp.2011.12.020
- Geldmacher, D. (2010). Enfermedad de Alzheimer. En: M. Weiner, y A. Lipton (Eds.), *Manual de enfermedad de Alzheimer y otras demencias* (pp. 155-172). Madrid: Panamericana.
- Generalitat de Catalunya. Departamento de Sanidad y Seguridad Social. (1998). *Los trastornos cognitivos y de la conducta en la atención socio-sanitaria. Plan de Salud*, (cuaderno 10). Barcelona: Autor.

-
- Gerrish, A., Russo, G., Richards, A., Moskvina, V., Ivanov, D., Harold, D., ... Williams J. (2012). The role of variation at β APP, PSEN1, PSEN2, and MAPT in late onset Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 28, 377-87. doi:10.3233/JAD-2011-110824
- Gil, E. (2011). Diagnóstico diferencial de la demencia. En : R. Alberca, y S. López-Pousa (Eds.), *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias* (pp. 73-81). Madrid: Panamericana.
- Glass, J. (1998). Differential subtest scores on the Rivermead Behavioural Memory Test (RBMT) in an elderly population with diagnosis of vascular or nonvascular dementia. *Applied Neuropsychology*, 5, 57-64. doi:10.1207/s15324826an0502_1
- Gold, D. (2012). An examination of instrumental activities of daily living assessment in older adults and mild cognitive impairment. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 34, 11-34. doi:10.1080/13803395.2011.614598
- Golden, C., Purish, A., y Hammeke, T. (1985). *Luria Nebraska Neuropsychological Battery: Forms I and II*. Los Angeles, CA, United States: Western Psychological Services.

-
- Goodglass, H., y Kaplan, E. (1972). Supplementary language test. En: Autor, y Autor, *The assessment of aphasia and related disorders*. Philadelphia, United States: Lea and Febinger.
- Goodglass, H., y Kaplan, E. (1996). *The assessment of aphasia and related disorders* [Evaluación de la afasia y trastornos relacionados] (2ª ed.). Madrid, Editorial Médica Panamericana: García-Albea, J., Sánchez, M., y del Viso, S.
- Gordon, B., Shelton, J., Bugg, J., McDaniel, M., y Head, D. (2011). Structural correlates of prospective memory. *Neuropsychologia*, 49, 3795-3800. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2011.09.035
- Gouveia, P., Brucki, S., Malheiros, S., y Bueno, O. (2007). Disorders in planning and strategy application in frontal lobe lesion patients. *Brain and Cognition*, 63, 240-246. doi:10.1016/j.bandc.2006.09.001
- Graham, J., Rockwood, K., y Beattie, E. (1997). Prevalence and severity of cognitive with and without dementia in elderly population. *The Lancet*, 349, 1793-1796. doi:10.1016/S0140-6736(97)01007-6
- Grant, D., y Berg, E. (1948). A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a weigh-type card-sorting problems. *Journal of Experimental Psychology*, 39, 404-411. doi:10.1037/h0059831

- Grober, E., Hall, C., Lipton, R., Zonderman, A., Resnick, S., y Kawas, C. (2008). Memory impairment, executive dysfunction, and intellectual decline in preclinical Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 14, 266-278. doi:10.1017/S1355617708080302
- Grönholm-Nyman, P., Rinne, J., y Laine, M. (2010). Learning and forgetting new names and objects in MCI and AD. *Neuropsychologia*, 48, 1079–1088. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.12.008
- Grupo de Estudio de Neurología de la Conducta y Demencias Sociedad Española de Neurología. (2002). *Guías en demencias. Conceptos, criterios y recomendaciones para el estudio del paciente con demencia*. Barcelona: Masson.
- Hachinski, V., Lassen, N., y Marshall, J. (1974). Multi-infarct dementia. A cause of mental deterioration in the elderly. *The Lancet*, ii, 207-210. doi:10.1016/S0140-6736(74)91496-2
- Han, S., Arfanakis, K., Fleischman, D., Leurgans, S., Tuminello, E., Edmonds, E., y Bennett, D. (2012). Functional Connectivity Variations in Mild Cognitive Impairment: Associations with Cognitive Function. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 18, 39–48. doi:10.1017/S1355617711001299

-
- Hardy, J., y Allsop, D. (1991). Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends in Pharmacological Sciences*, 12, 383-8. doi:10.1016/0165-6147(91)90609-V
- Hargrave, R., Maddock, R., Stone, V. (2002). Impaired recognition of facial expressions of emotion in Alzheimer's disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 14, 64-71. doi:10.1176/appi.neuropsych.14.1.64
- Heilman, K., y Valenstein, E. (2012). *Clinical neuropsychology*. New York, United States: Oxford University Press.
- Henry, J., Ruffman, T., McDonald, S., O'Leary, M., Phillips, L., Brodaty, H., y Rendell, P. (2008). Recognition of disgust is selectively preserved in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 46, 1363-1370. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2007.12.012
- Hollingworth, P., Harold, D., Sims, R., Gerrish, A., Lambert, J., Carrasquillo, M., ... (2011). Common variants at ABCA7, MS4A6A/MS4A4E, EPHA1, CD33 and CD2AP are associated with Alzheimer's disease. *Nature Genetics*, 43, 429-435. doi:10.1038/ng.803
- Howieson, D., Mattek, N., Seeyle, A., Dodge, H., Wasserman, D., Zitzelberger, T., y Jeffrey, K. (2011). Serial position effects in mild cognitive impairment. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2011; 33: 292-299. doi:10.1080/13803395.2010.516742

-
- Huppert, F., y Beardsall, L. (1993). Prospective memory impairment as an early indicator of dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 15, 805-821. doi:10.1080/01688639308402597
- Hyman, B., Phelps, C., Beach, T., Bigio, E., Cairns, N., Carrillo, M., ... Montine, T. (2012). National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 8, 1-13. doi:10.1016/j.jalz.2011.10.007
- Iacono, D., Markesbery, W., Gross, M., Pletnikova, O., Rudow, G., Zandi, P., y Troncoso, J. (2009). The Nun study. Clinically silent AD, neuronal hypertrophy, and linguistic skills in early life. *Neurology*, 73, 665-673. doi:10.1212/WNL.0b013e3181b01077
- Irish, M., Lawlor, B., Coen, R., y O'Mara, S. (2011). Everyday episodic memory in amnesic mild cognitive impairment: a preliminary investigation. *BMC Neuroscience*, 12, 80-92. doi:10.1186/1471-2202-12-80
- Jack, C., Albert, M., Knopman, D., McKhann, G., Sperling, R., Carrillo, M., ... Phelps, C. (2011). Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup on diagnostic guidelines for the Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 7, 257-262. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.004

-
- Jak, A., Bondi, M., Delano-Wood, L., Wierenga, C., Corey-Bloom, J., Salmon, D., y Delis, D. (2009). Quantification of five neuropsychological approaches to defining mild cognitive impairment. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 17, 368-375. doi:10.1097/JGP.0b013e31819431d5
- Jelicic, M., Henquet, C., Derix, M., y Jolles, J. (2001). Test-retest stability of the behavioural assessment of the dysexecutive syndrome in a sample of psychiatric patients. *The International Journal of Neuroscience*, 110, 73-78. doi: 10.3109/00207450108994222
- Johns, E., Phillips, N., Belleville, S., Goupil, D., Babins, L., Kelner, N., ... Chertkow, H. (2012). The profile of executive functioning in amnesic mild cognitive impairment: disproportionate deficits in inhibitory control. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 18, 541-55. doi:10.1017/S1355617712000069
- Johnson, K., Fox, N., Sperling, R., y Klunk, W. (2012). Brain imaging in Alzheimer Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2, a006213. doi: 10.1101/cshperspect.a006213
- Joubert, S., Brambati, S., Ansado, J., Barbeau, E., Felician, O., Didic, M., ... Kergoat, M. (2010). The cognitive and neural expression of semantic memory impairment in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 48, 978-988. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009

-
- Joubert, S., Joncas, S., Barbeau, E., Joanne, Y., y Ska, B. (2008). Cognition. En: S. Gauthier (Ed.), *Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease* (pp. 165-176). New York, United States: Informa Healthcare.
- Kaplan, E., Goodglass, H., y Weintraub, S. (1996). *Test de vocabulario de Boston*. Madrid: Médica Panamericana.
- Katz, N., Tadmor, I., Felzen, B., y Hartman-Maeir, A. (2007). The Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS) in schizophrenia and its relation to functional outcomes. *Neuropsychological Rehabilitation*, 17, 192-205. doi:10.1080/09602010600685053
- Katzman, R. (1993). Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology*, 43, 13-20.
- Kazui, H., Matsuda, A., Hirono, N., Mori, E., Miyoshi, N., Ogino, A., ... Takeda, M. (2005). Everyday memory impairment of patients with mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 19, 331-337. doi:10.1159/000084559
- Kemp, J., Després, O., Sellal, F., y Dufour, A. (2012). Theory of mind in normal ageing and neurodegenerative pathologies. *Ageing Research Reviews*, 11, 199-219. doi:10.1016/j.arr.2011.12.001

-
- Kertesz, A. (2004). Language in Alzheimer's disease. En: R. Morris, y J. Becker (Eds.), *Cognitive Neuropsychology of Alzheimer's Disease* (pp. 197-218). New York, United States: Oxford University Press.
- Klosowska, D. (1976). Relation between ability to program actions and location of brain damage. *Polish Psychological Bulletin*, 7, 245-255.
- Knopman, D., DeKosky, S., Cummings, J., Chui, H., Corey-Bloom, J., Relkin N, ... Stevens J. (2001). Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 56, 1143-1153. doi:10.1212/WNL.56.9.1143
- Knopman, D., y Selnes, O. (2012). Neuropsychology of dementia. En: K. Heiman, y E. Valenstein. *Clinical neuropsychology* (pp. 582-636). New York, United States: Oxford University Press.
- Kral, V. (1958). Senescent memory decline and senile amnesic syndrome. *The American Journal of Psychiatry*, 115, 361-362.
- Küçükdeveci, A., Kutlay, S., Elhan, A., y Tennant, A. (2008). Construct validity and reliability of the Rivermead Behavioural Memory Test in Turkish population. *Brain Injury*, 22, 75-82. doi:10.1080/02699050701809011

- Laczó, J., Vlcek, K., Vyhnálek, M., Vajnerová, O., Ort, M., Holmerová, I., ... Hort, J. (2009). Spatial navigation testing discriminates two types of amnesic mild cognitive impairment. *Behavioural Brain Research*, 202, 252-259. doi:10.1016/j.bbr.2009.03.041
- Launer, L. (2008). Pathophysiology: an epidemiological perspective. En: S. Gauthier, *Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease* (pp. 27-36). New York, United States: Informa Healthcare.
- Lawton, M., y Brody, E. (1969). Assessment of older people: self maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*, 9, 179-186. doi:10.1093/geront/9.3_Part_1.179
- Levy, R. (1994). Aging-associated cognitive decline. Working party of the International Psychogeriatric Association in collaboration with the World Health Organization. *International Psychogeriatrics* 6, 63-68. doi: 10.1017/S1041610294001626
- Lezak, M., Howieson, D., Bigler, E., y Tranel, D. (2012). *Neuropsychological assessment*. New York, United States: Oxford University Press.
- Li, J., Wang, Y., Zhang, M., Xu, Z., Gao, C., Fang, C., ... Zhou, H., Chongqing Ageing Study Group. (2011). Vascular risk factors promote conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology*, 76, 1485-1491. doi:10.1212/WNL.0b013e318217e7a4

- Libon, D., Bondi, M., Price, C., Lamar, M., Eppig, J., Wambach, M., ... Penney, D. (2011). Verbal serial list learning in mild cognitive impairment: a profile analysis of interference, forgetting and errors. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17, 905-914. doi:10.1017/S1355617711000944
- Lincoln, N., Radford, K., Lee, E., y Reay, A. (2006). The assessment of fitness to drive in people with dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 21, 1044-1051. doi:10.1002/gps.1604
- Linn, M., y Linn, B. (1982). The rapid disability rating scale. Part 2. *Journal of the American Geriatrics Society*, 30, 1136-1139.
- Lithfous, S., Dufour, A., y Després O. (2013). Spatial navigation in normal aging and the prodromal stage of Alzheimer's disease: insights from imaging and behavioural studies. *Ageing Research Reviews*, 12, 201-213. doi:10.1016/j.arr.2012.04.007.
- Lobo, A., Ezquerra, J., Gómez, F., Sala, J., y Selva, A. (1979). El "Mini-Examen Cognoscitivo": un test sencillo, práctico, para detectar alteraciones intelectivas en pacientes médicos. *Actas Luso-Españolas de Neurología, Psiquiatría y Ciencias Afines*, 3, 189-202.

- Lojo-Seoane, C., Facal, D., y Juncos-Rabadán, O. (2012). ¿Previene la actividad intelectual el deterioro cognitivo? Relaciones entre reserva cognitiva y deterioro cognitivo ligero. *Revista Española de Geriátría y Gerontología*, 47, 270-278. doi:10.1016/j.regg.2012.02.006
- López-Pousa, S. (2011). Definición, prevalencia, incidencia y factores de riesgo de la Enfermedad de Alzheimer. En: R. Alberca, y Autor, *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias* (pp. 143-150). Madrid: Panamericana.
- López-Pousa, S., y Lombardía, C. (2009). Memantina. Nuevos estudios. Tratamientos sintomáticos. Tratamientos combinados. En: J. Molinuevo, y J. García (Eds.), *Alzheimer 2009 enfermedad de Alzheimer: transformando el presente* (pp. 115-132). Madrid: Aula Médica.
- Lleó, A. (2009). Papel de la proteína amiloide depositada y soluble en la neurodegeneración. En: J. Molinuevo, y J. García (Eds.), *Alzheimer 2009 enfermedad de Alzheimer: transformando el presente* (pp. 11- 19). Madrid: Aula Médica.
- Llorente, A. (2008). *La confabulación en la demencia Alzheimer en fase leve* (Tesis doctoral no publicada, Universitat de Barcelona). Recuperado de <http://hdl.handle.net/10803/2542>

-
- Llorente, A., y Cejudo, J. (2000) *Behavioural Assessment of Dysexecutive Syndrome (BADS)*. Workshop presentado en las II Conferencias Barcelona-Pittsburg, Barcelona.
- Makatura, T., Lam, C., Leahy, B., Castillo, M., y Kalpakjian, C. (1999). Standardized memory tests and the appraisal of everyday memory. *Brain Injury*, 13, 355-367. doi:10.1080/026990599121548
- Mangialasche, F., Solomon, A., Winblad, B., Mecocci, P., y Kivipelto, M. (2010). Alzheimer's disease: Clinical trials and drug development. *The Lancet Neurology*, 9, 702-716. doi:10.1016/S1474-4422(10)70119-8
- Manly, J., Tang, M., Schupf, N., Stern, Y., Vonsattel, J., y Mayeux, R. (2008). Frequency and course of mild cognitive impairment in a multiethnic community. *Annals of Neurology*, 63, 494-506. doi:10.1002/ana.21326
- Manubens, J., Martínez-Lage, P., Martínez-Lage, J., Larumbe, R., Muruzábal, J., Martínez-González, M., ... Lacruz, F. (1998). Variación en el Mini-Mental-State con la edad y el nivel educativo. Datos normalizados en la población mayor de 70 años de Pamplona. *Neurología*, 13, 111-118.
- Marshall, G., Rentz, D., Frey, M., Locascio, J., Johnson, K., y Sperling, R., Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2011). Executive function and instrumental activities of daily living in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 7, 300-308. doi:10.1016/j.jalz.2010.04.005

-
- Martín, M., Sasson, Y., Crivelli, L., Gerschovich, E., Campos, J., Calcagno, M., ...
Allegri, R. (2013). Relevancia del efecto de posición serial en el diagnostic
diferencial entre el deterioro cognitivo leve, la demencia de tipo Alzheimer y el
envejecimiento normal. *Neurología*, 28, 219-25 doi:10.1016/j.nrl.2012.04.013
- Martínez, J., y Robles, A. (Eds). (2001). *Alzheimer 2001: Teoría y práctica*. Madrid:
Aula Médica ediciones.
- Martins, S., y Damasceno, B. (2008). Prospective and retrospective memory in mild
Alzheimer's disease. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*, 66, 318-322.
- Martins, S., y Damasceno, B. (2012). Accuracy of prospective memory tests in mild
Alzheimer's disease. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*, 70, 17-21.
- Matsuda, H., y Imabayashi, E. (2012). Molecular neuroimaging in Alzheimer's disease.
Neuroimaging Clinics of North America, 22, 57-65.
doi:10.1016/j.nic.2011.11.005
- Matsuda, A., Kazui, H., Hirono, N., y Mori, E. (2002). Validity of the japanese version
of Rivermead Behavioural Memory Test for evaluation of everyday memory
function in patients with mild Alzheimer's disease. *No to Shinkei*, 54, 673-678.
- Matthews, B. (2010). Alzheimer disease update. *Continuum*, 16, 15-30.
doi:10.1212/01.CON.0000368210.41093.4e

-
- McCade, D., Savage, G., y Naismith, S. (2011). Review of emotion recognition in mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 32, 257-266. doi:10.1159/000335009
- McDaniel, M., y Einstein, G. (2000) Strategic and automatic processes in prospective memory retrieval: A multiprocess framework. *Applied Cognitive Psychology*, 14, S127-S144. doi:10.1002/acp.775
- McDaniel, M., y Einstein, G. (2011). The neuropsychology of prospective memory in normal aging: A componential approach. *Neuropsychologia*, 49, 2147-2155. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2010.12.029
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., y Stadlan, E. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34, 939- 944. doi:10.1212/WNL.34.7.939
- McKhann, G., Knopman, D., Chertkow, H., Hyman, B., Jack, C., Kawas, C., ... Phelps, C. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the national institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer and Dementia*, 7, 263-269. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.005

-
- McNeil, J. (2004). Calculation and number processing skills in Alzheimer's disease. En: R. Morris y J. Becker, *Cognitive neuropsychology of Alzheimer's disease* (pp. 237-248). New York, United States: Oxford University Press.
- Meléndez-Moral, J., Tomás, J., Blasco-Bataller, S., Oliver, A., y Navarro, E. (2010). Comparison between Spanish young and elderly people evaluated using Rivermead Behavioural Memory Test. *Aging, Neuropsychology and Cognition*, 17, 545-555. doi:10.1080/13825581003763039
- Meng, X., y D'Arcy, C. (2012). Education and dementia in the context of the cognitive reserve hypothesis: a systematic review with meta-analyses and qualitative analyses. *Plos One*, 7 e38268. doi:10.1371/journal.pone.0038268
- Mirra, S., Heyman, A., McKeel, D., Sumi, S., Crain, B., Brownlee, L., ... Berg, L. (1991). The consortium to establish a registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's Disease. *Neurology*, 41, 479-486. doi:10.1212/WNL.41.4.479
- Mitchell, A., y Shiri-Feshki, M. (2009). Rate of progression of mild cognitive impairment to demntia-meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 119, 252-265. doi:10.1111/j.1600-0447.2008.01326.x

- Molinuevo, J., y Peña-Casanova, J. (Eds). (2009). *Guía oficial para la práctica clínica en demencias: conceptos, criterios y recomendaciones*. Barcelona: Prous Science.
- Molinuevo, J., Rami, L., y Fortea, J. (2009). Nuevos criterios de enfermedad de Alzheimer. En: M. Aguilar, M. Boada, F. Castellanos, J. Clarimón, F. Ormaechea, I. Hernández, J. Molinuevo, L. Rami, y R. Sánchez del Valle, *Alzheimer 2008: el delta del Alzheimer caudal de ciencia y sedimento clínico* (pp. 11-25). Madrid: Aula médica ediciones.
- Mori, A., y Sugimura. K. (2007). Characteristics of assessment of motor and process skills and Rivermead Behavioural memory Test in elderly women with dementia and community-dwelling women. *Nagoya Journal of Medical Science*, 69, 45-53.
- Mortimer, J., Snowden, D., y Markesbery, W. (2007). Brain reserve and risk of dementia: Findings from the Nun Study. En: Y. Stern (Ed.), *Cognitive reserve. Theory and applications* (pp. 237-249). New York, United States: Taylor and Francis, 2007.
- Mozaz, M. (1991). *Manual Test Conductual de Memoria Rivermead*. Madrid: Thames Valley Company.

-
- Mufson, E., Binder, L., Counts, S., DeKosky, S., de Toledo-Morell, L., Ginsberg, S., ... Scheff, S. (2012). Mild cognitive impairment: Pathology and mechanisms. *Acta Neuropathologica*, 123, 13-30. doi:10.1007/s00401-011-0884-1
- Muñiz, J., Elosua, P., y Hambleton, R. (2013). Directrices para la traducción y adaptación de los tests: segunda edición. *Psicothema*, 25, 151-157 doi: 10.7334/psicothema2013.24
- Naj, A., Jun, C., Beecham, G., Wang, L., Vardarajan, B., Buross, J., ... Schellenberg, G., (2011). Common variants at MS4A4/MS4A6E, CD2AP, CD33 and EPHA1 are associated with late-onset Alzheimer's disease. *Nature Genetics*, 43, 436-443. doi:10.1038/ng.801
- Neary, D., Snowden, J., Gustafson, L., Passant, U., Stuss, D., Black, S., ... Benson, D. (1998). Frontotemporal lobar degeneration. A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, 51, 1546-1554. doi:10.1212/WNL.51.6.1546
- Neumann, H., y Daly, M. (2013). Variant TREM2 as risk factor for Alzheimer's disease [Editorial]. *The New England Journal of Medicine*, 368, 182-184. doi: 10.1056/NEJMe1213157
- Norman, D., y Shallice, T. (1986). Attention to action: willed and automatic control of behaviour. En: R. Davidson, G. Schwartz, y D. Shapiro (Eds.), *Consciousness and self-regulation* (Vol. 4, pp. 1-18). New York, United States: Plenum Press.

-
- Norris, G., y Tate, R. (2000). The Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS): Ecological, concurrent and construct validity. *Neuropsychological Rehabilitation*, 10, 33-45. doi:10.1080/096020100389282
- O'Connor, M., y Ally, B. (2010). Using stimulus form change to understand memorial familiarity for pictures and words in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 48, 2068–2074. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2010.03.027
- Olabarrieta, M., y López, O. (2011). Marcadores diagnósticos para la enfermedad de Alzheimer. En: R. Alberca, y S. López-Pousa (Eds.), *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias* (pp. 225-242). Madrid: Panamericana.
- Olazarán, J., Reisberg, B., Clare, L., Cruz, I., Peña-Casanova, J., del Ser, T., ... Muñiz, R. (2010). Nonpharmacological therapies in Alzheimer's disease: a systematic review of efficacy. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 30, 161-178. doi:10.1159/000316119
- Olazarán, J., Viñuela, F., y Rovira, M. (2009). Diagnóstico diferencial del síndrome de demencia. En: J. Molinuevo, y J. Peña-Casanova (Eds.), *Guía oficial para la práctica clínica en demencias: conceptos, criterios y recomendaciones* (pp. 9-14). Barcelona: Prous Science.

-
- Organización Mundial de la Salud. (1992). *CIE-10: Trastornos mentales y del comportamiento: descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico*. Madrid: Meditor.
- Ostos, M., Schenk, F., y Baenziger, T. (2011). An exploratory study on facial emotion recognition capacity in beginning Alzheimer's disease. *European Neurology*, 65, 361-367. doi:10.1159/000327979
- Panza, F., Frisardi, V., Capurso, C., D'Introno, A., Colacicco, A., Imbimbo, B., ... Solfrizzi, V. (2010). Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia: possible continuum? *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 18, 98-116. doi:10.1097/JGP.0b013e3181b0fa13
- Parasuraman, R. (2004). Attentional functioning in Alzheimer's disease. En: R. Morris, y J. Becker, *Cognitive Neuropsychology of Alzheimer's disease* (pp. 82-102). New York, United States: Oxford University Press.
- Peña-Casanova, J. (1990). *Programa integrado de exploración neuropsicológica-Test Barcelona*. Barcelona: Masson.
- Peña-Casanova, J., Gramunt, N., y Gich, J. (2004). *Test neuropsicológicos. Fundamentos para una neuropsicología clínica basada en la evidencia*. Barcelona: Masson.

- Peña-Casanova, J., Quiñones-Ubeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Quintana-Aparicio, M., Aguilar, M., Badenes D., ... Blesal R., for the NEURONORMA Study Team. (2009). Spanish multicenter normative studies (NEURONORMA Project): Norms for Verbal Fluency. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24, 395-411. doi:10.1093/arclin/acp042
- Peraita, H., Díaz, C., y Anllo-Vento, L. (2008). Processing of semantic relations in normal aging and Alzheimer's disease. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 23, 33-46.
- Peraita, H., Galeote, M., y González, M. (1999). Deterioro de la memoria semántica en pacientes de Alzheimer. *Psicothema*, 11, 917-937.
- Peraita, H., García-Herranz, S., y Díaz-Mardomingo, C. (2011). Evolution of specific cognitive subprofiles of mild cognitive impairment in a three-year longitudinal study. *Current Aging Science*, 4, 171-82. doi:10.2174/1874609811104020171
- Peraita, H., González, M., Sánchez, M., y Galeote, M. (2000). Batería de evaluación del deterioro de la memoria semántica en Alzheimer. *Psicothema*, 12, 192-200.
- Peraita, H., y Sánchez, M. (1998). Evaluación del deterioro de diversos aspectos de la memoria semántica en pacientes de Alzheimer. *Anales de psicología*, 14, 193-206.
- Pérez, J. (2010). *Historia del síndrome de Alzheimer-Perusini*. Madrid: Entheos.

-
- Pérez, M., y Godoy, J. (1998). Comparison between a “Traditional” Memory Test and a “Behavioral” Memory Battery in Spanish Patients. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20, 496-502. doi:10.1076/jcen.20.4.496.1478
- Perfetti, B., Varanese, S., Mercuri, P., Mancino, E., Saggino, A., y Onofrj, M. (2010). Behavioural assessment of dysexecutive syndrome in Parkinson’s disease without dementia: A comparison with other clinical executive tasks. *Parkinsonism and Other Related Disorders*, 16, 46-50. doi:10.1016/j.parkreldis.2009.07.011
- Perry, R., y Hodges, J. (1999). Attention and executive deficits in Alzheimer’s disease. A critical review. *Brain*, 122, 383-404. doi:10.1093/brain/122.3.383
- Petersen, R. (2003a). *Mild cognitive impairment*. New York, United States: Oxford University Press.
- Petersen, R. (2003b). Mild cognitive impairment clinical trials. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 2, 646-653. doi:10.1038/nrd1155
- Petersen, R. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256, 183–194. doi:10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x
- Petersen, R. (2011). Clinical practice. Mild cognitive impairment. *The New England Journal of Medicine*, 364, 2227-2235. doi:10.1056/NEJMcp0910237

-
- Petersen, R., Aisen, P., Boeve, B., Geda, Y., Ivnik, R., Knopman, D., ... Jack, C. (2013). Criteria for mild cognitive impairment due to alzheimer's disease in the community. *Annals of Neurology*. Publicación anticipada online. doi:10.1002/ana.23931
- Petersen, R., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R., Morris, J., Rabins, P., ... Winblad, B. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 58, 1985-1992. doi:10.1001/archneur.58.12.1985
- Petersen, R., y Morris, J. (2005). Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Archives of Neurology*, 62, 1160-1163. doi:10.1001/archneur.62.7.1160
- Petersen, R., Smith, G., Kokmen, E., Ivnik, R., y Tangalos E. (1992). Memory function in normal aging. *Neurology*, 42, 396-401. doi:10.1212/WNL.42.2.396
- Petersen, R., Smith, G., Waring, S., Ivnik, R., Tangalos, E., y Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment. Clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56, 303-308. doi:10.1001/archneur.56.3.303
- Phillips, L., Scott, C., Henry, J., Mowat, D., y Bell, J. (2010). Emotion perception in Alzheimer's disease and mood disorder in old age. *Psychology and Aging*, 25, 38-47. doi:10.1037/a0017369

-
- Pievani, M., de Haan, W., Wu, T., Seeley, W., y Frisoni, G. (2011). Functional Network Disruption in the Degenerative Dementias. *The Lancet Neurology*, 10, 829–843. doi:10.1016/S1474-4422(11)70158-2
- Piquard, A., Derouesne, C., Lacomlez, L., y Sieroff, E. (2004). Planning and activities of daily living in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Psychologie & NeuroPsychiatrie du vieillissement*, 2, 147-156.
- Plancher, G., Tirard, A., Gyselinck, V., Nicolas, S., y Piolino, P. (2012). Using virtual reality to characterize episodic memory profiles in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: influence of active and passive encoding. *Neuropsychologia*, 50, 592-602. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2011.12.013
- Porteus, S. (1965). *Porteus maze Test. Fifty years' application*. New York, United States: Psychological Corporation.
- Price, S., Kinsella, G., Ong, B., Storey, E., Mullaly, E., Phillips, M., ... Perre, D. (2012). Semantic verbal fluency strategies in amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 26, 490-497. doi:10.1037/a0028567
- Rapp, B., y Goldrick, M. (2006). Speaking words: contributions of cognitive neuropsychological research. *Cognitive Neuropsychology*, 23, 39-73.

- Reijnders, J., van Heugten, C., y van Boxtel M. (2013). Cognitive interventions in healthy older adults and people with mild cognitive impairment: a systematic review. *Ageing Research Reviews*, 12, 263-275. doi:10.1016/j.arr.2012.07.003
- Reisberg, B. (1986). Dementia: a systematic approach to identifying reversible causes. *Geriatrics*, 41, 30-46.
- Reisberg, B., Ferris, S., De Leon, M., y Crook, T. (1982). The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *The American Journal of Psychiatry*, 139, 1136-1139.
- Reinvang, I., Grambaite, R., y Espeseth, T. (2012). Executive Dysfunction in MCI: Subtype or Early Symptom. *International Journal of Alzheimer's Disease*. doi:10.1155/2012/936272
- Rey, A. (1941). L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique. *Archives de Psychologie*, 28, 286-340.
- Rey, A. (1958). *L'examen clinique en psychologie*. París: Presses Universitaires de France.
- Reyes-Figueroa, J., Rosich-Estragó, M., Bordas-Buera, E., Gaviria-Gómez, A., Vilella-Cuadrada, E., y Labad-Alquézar, A. (2010). Síntomas psicológicos y conductuales como factores de progresión a demencia tipo Alzheimer en el deterioro cognitivo leve. *Revista de Neurología*, 50, 653-660.

- Ritchie, K., y Touchon, J. (2000). Mild cognitive impairment: conceptual basis and current nosological status. *The Lancet*, 355, 225-228. doi:10.1016/S0140-6736(99)06155-3
- Roberts, R., Geda, Y., Knopman, D., Cha, R., Pankratz, V., Boeve, B., ... Petersen, R. (2012). The incidence of MCI differs by subtype and is higher in men: the Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology*, 78, 342-51. doi:10.1212/WNL.0b013e3182452862
- Robles, A., Del Ser, T., Alom, J., Peña-Casanova, J., y grupo asesor del GENCD 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.
- Rosenberg, P., Mielke, M., Appleby, B., Oh, E., Geda, Y., y Lyketsos, C. (2013). The Association of Neuropsychiatric Symptoms in MCI with Incident Dementia and Alzheimer Disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 21, 685-95. doi: 10.1016/j.jagp.2013.01.006
- Rosenberg, P., Mielke, M., Appleby, B., Oh, E., Leoutsakos, J., y Lyketsos, C. (2011). Neuropsychiatric symptoms in MCI subtypes: the importance of executive dysfunction. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 26, 364-372. doi:10.1002/gps.2535

-
- Roth, M., Tym, E., Mountjoy, C., Huppert, F., Hendrie, H., y Goddard, R. (1988).
CAMDEX: The Cambridge examination for mental disorders of the elderly.
Cambridge: Cambridge University Press.
- Sachdev, P., Lipnicki, D., Crawford, J., Reppermund, S., Kochan, N., Trollor, J., ...
Brodaty, H., The 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, 24–33.
doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03774.x
- Saczynski, J., Beiser, A., Seshadri, S., Auerbach, S., Wolf, P., y Au, R. (2010).
Depressive symptoms and risk of dementia. The Framingham Heart Study.
Neurology, 75, 35-41. doi:10.1212/WNL.0b013e3181e62138
- Salorio, P., Barcia, D., Fortea, I., Moya, F., y Hernández, A. (2004). Detección precoz
del deterioro cognitivo mediante el RBMT y el test del Reloj. Comunicación
presentada en *Congreso Interpsiquis. 5º Congreso Virtual de Psiquiatría
Psicogeriatría y Trastornos Mentales Orgánicos*. Recuperado de
<http://hdl.handle.net/10401/3089>
- Salthouse, T., y Siedlecki, K. (2007). Efficiency of route selection as a function of adult
age. *Brain and Cognition*, 63, 279-286. doi:10.1016/j.bandc.2006.09.006

-
- Sánchez-Cánovas, J., y García-Martínez, J. (1992). Evaluación cognitiva de los trastornos de memoria. En: D. Barcia-Salorio (Ed.), *Trastornos de memoria*, (pp. 125-153). Barcelona: MCR.
- Sastre, M., Richardson, J., Gentleman, S., y Brooks, D. (2011). Inflammatory risk factors and pathologies associated with Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*, 8, 132-41. doi:10.2174/156720511795256062
- Sarazin, M., Horne, N., y Dubois, B. (2008). Natural decline and prognostic factors. En: S. Gauthier (Ed.), *Clinical diagnosis and management of Alzheimer Disease*, (pp. 138-147). New York, United States: Informa Healthcare.
- Sattler, C., Toro, P., Schönknecht, P., y Schröder, J. (2012). Cognitive activity, education and socioeconomic status as preventive factors for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Psychiatry Research*, 196, 90–95. doi:10.1016/j.psychres.2011.11.012
- Satz, P. (1993). Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: A formulation and review of evidence for threshold theory. *Neuropsychology*, 7, 273-295. doi:10.1037/0894-4105.7.3.273
- Satz, P., Cole, M., Hardy, D., y Rassovsky, Y. (2011). Brain and cognitive reserve: Mediator(s) and construct validity, a critique. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 33, 121-130. doi:10.1080/13803395.2010.493151

-
- Saunders, N., y Summers, M. (2011). Longitudinal deficits to attention, executive, and working memory in subtypes of mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 25, 237-248. doi:10.1037/a0021134
- Scarmeas, N., Luchsinger, J., Schupf, N., Brickman, A., Cosentino, S., Tang, M., y Stern, Y. (2009). Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. *The Journal of American Medical Association*, 302, 627-637. doi:10.1001/jama.2009.1144
- Schmitter-Edgecombe, M., McAlister, C., y Weakley, A. (2012). Naturalistic assessment of everyday functioning in individuals with mild cognitive impairment: The day-out task. *Neuropsychology*, 26, 631-641. doi:10.1037/a0029352
- Seeley, W., Crawford, R., Zhou, J., Miller, B., y Greicius, M. (2009). Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks. *Neuron*, 62, 42-52. doi:10.1016/j.neuron.2009.03.024
- Seelye, A., Howieson, D., Wild, K., Moore, M., y Kaye, J. (2009). Wechsler Memory Scale-III Faces test performance in patients with mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 31, 682-688. doi:10.1080/13803390802484763

-
- Serrano, A., y Gómez, T. (2011). Patogenia y fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer. En: R. Alberca, y S. López-Pousa (Eds.), *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias* (pp. 151-163). Madrid: Panamericana.
- Shahnawaz, Z., Reppermund, S., Brodaty, H., Crawford, J., Draper, B., Trollor, J., y Sachdev, P. (2013). Prevalence and characteristics of depression in mild cognitive impairment: the Sydney Memory and Ageing Study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 127, 394-402. doi:10.1111/acps.12008
- Shallice, T. (1982). Specific impairments of planning. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B*, 298: 199-209.
- Shallice, T., Evans, M. (1978). The involvement of the frontal lobes in cognitive estimation. *Cortex*, 14, 294-303. doi:10.1016/S0010-9452(78)80055-0
- Shankar, G., Li, S., Mehta, T., Garcia-Munoz, A., Shepardson, N., Smith, I., ... Selkoe, D. (2008). Amyloid-beta protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory. *Nature Medicine*, 14, 837-842. doi: 10.1038/nm1782
- Sharp, E., y Gatz, M. (2011). Relationship between education and dementia: An updated systematic review. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 25, 289-304. doi:10.1097/WAD.0b013e318211c83c

-
- Silverberg, N., Ryan, L., Carrillo, M., Sperling, R., Petersen, R., Posner, H., ... Ferman T. (2011). Assessment of cognition in early dementia. *Alzheimer's and Dementia*, 7, e60-e76. doi:10.1016/j.jalz.2011.05.001
- Simon, S., Yokomizo, J., y Bottino, C. (2012). Cognitive intervention in amnesic Mild Cognitive Impairment: a systematic review. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*, 36, 1163-78. doi:10.1016/j.neubiorev.2012.01.007
- Sinai, M., Phillips, N., Chertkow, H., y Kabani, N. (2010). Task switching performance reveals heterogeneity amongst patients with mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 24, 757-774. doi:10.1037/a0020314
- Snodgrass, J., y Vanderwart, M. (1980). A standardized set of 260 pictures: nouns for name agreement, image agreement, familiarity and visual complexity. *Journal of Experimental Psychology: Human Learning and Memory*, 6, 174-215. doi:10.1037/0278-7393.6.2.174
- Sofi, F., Macchi, C., Abbate, R., Gensini, G., y Casini, A. (2010). Effectiveness of the Mediterranean diet: can it help delay or prevent Alzheimer's disease? *Journal of Alzheimer's Disease*, 20, 795-801. doi:10.3233/JAD-2010-1418
- Somme, J., Fernández-Martínez, M., Molano, A., y Zarranz, J. (2013). Neuropsychiatric Symptoms in Amnesic Mild Cognitive Impairment: Increased Risk and Faster Progression to Dementia. *Current Alzheimer Research*, 10, 86-94. doi:10.2174/1567205011310010012

-
- Sperling, R., Aisen, P., Beckett, L., Bennett, D., Craft, S., Fagan, A., ... Phelps C. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 7, 280-292. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.003.
- Sperling, R., Dickerson, B., Pihlajamaki, M., Vannini, P., LaViolette P., Vitolo, O., ... Johnson, K. (2010). Functional Alterations in Memory Networks in Early Alzheimer's Disease. *Neuromolecular Medicine*, 12, 27-43. doi:10.1007/s12017-009-8109-7
- Spoletini, I., Marra, C., Di Iulio, F., Gianni, W., Sancesario, G., Giubilei, F., ... Spalletta, G. (2008). Facial emotion recognition deficit in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 16, 389-398. doi:10.1097/JGP.0b013e318165dbce
- Spooner, D., y Pachana, N. (2006). Ecological validity in neuropsychological assessment: a case for greater consideration in research with neurologically intact populations. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21, 327-337. doi:10.1016/j.acn.2006.04.004
- Stam, C. (2008). Electrophysiological tests. En: S. Gauthier (Ed.), *Clinical diagnosis and management of Alzheimer Disease*, (pp. 111-123). New York, United States: Informa Healthcar.

-
- Stephan, B., Hunter, S., Harris, D., Llewellyn, D., Siervo, M., Matthews, F., y Brayne, C. (2012). The neuropathological profile of mild cognitive impairment (MCI): a systematic review. *Molecular Psychiatry*, 17, 1056-76. doi:10.1038/mp.2011.147
- Stephan, B., Minett, T., Pagett, E., Siervo, M., Brayne, C., y McKeith, I. (2013). Diagnosing Mild Cognitive Impairment (MCI) in clinical trials: a systematic review. *BMJ Open*, 3, e001909. doi:10.1136/bmjopen-2012-001909
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8, 448-460. doi:10.1017/S1355617702813248
- Stern, Y. (2007). *Cognitive reserve. Theory and applications*. New York, United States: Taylor and Francis.
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47, 2015-2028. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004.
- Storandt, M. (2008). Cognitive Deficits in the Early Stages of Alzheimer's Disease. *Current Directions in Psychological Science*, 17, 198-202. doi:10.1111/j.1467-8721.2008.00574.x

-
- Strauss, E., Sherman, E., y Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests. Administration, norms and commentary*. New York, United States: Oxford University Press.
- Stroop, J. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18, 643-662. doi:10.1037/h0054651
- Sunderland, A., Harris, J., y Baddeley, A. (1983). Do laboratory test predict everyday memory? A neuropsychological study. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 22, 341-357. doi:10.1016/S0022-5371(83)90229-3
- Summers, M., y Saunders, N. (2012). Neuropsychological measures predict decline to Alzheimer's dementia from mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 26, 498-508. doi:10.1037/a0028576
- Thal, D., Rub, U., Orantes, M., y Braak, H. (2002). Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology*, 58, 1791-1800. doi: 10.1212/WNL.58.12.1791
- Tang-Wai, D., Knopman, D., Geda, Y., Edland, S., y Smith, G. (2003). Comparison of the short test of Mental Status and the Mini-Mental State Examination in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 60, 1777-1781. doi:10.1001/archneur.60.12.1777

- Teng, E., Lu, P., y Cummings, J. (2007). Deficits in facial emotion processing in mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 23, 271-279. doi:10.1159/000100829
- Terman, L., y Merrill, M. (1937). *Measuring intelligence*. Boston: Houghton Mifflin.
- Tinetti, M. (1986). Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients. *Journal of the American Geriatrics Society*, 34, 119-126.
- Tirapu, J., García, A., Luna, P., Verdejo, A., y Ríos, M. (2012). Corteza prefrontal, funciones ejecutivas y regulación de la conducta. En: J. Tirapu-Ustárrroz, A. Garcia, M. Ríos-Lago, A. Ardila (Eds.), *Neuropsicología de la corteza prefrontal y las funciones ejecutivas* (pp. 87-120). Barcelona: Viguera, 2012.
- Tirapu, J., y Luna, P. (2011). Neuropsicología de las funciones ejecutivas. En: J. Tirapu, M. Rios, y F. Maestú. (Eds.), *Manual de neuropsicología* (pp. 219-259). Barcelona: Viguera.
- Treiber, K., Carlson, M., Corcoran, C., Norton, M., Breitner, J., Piercy, ... Tschanz, J. (2011). Cognitive stimulation and cognitive and functional decline in Alzheimer's disease: The cache county dementia progression study. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, 66, 416-425. doi:10.1093/geronb/gbr023

- Tsuno, N., y Homma, A. (2009). What is the association between depression and Alzheimer's disease? *Expert Review of Neurotherapeutics*, 9, 1667-1676.
doi:10.1586/ern.09.106
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. En: E. Tulving, y W. Donaldson (Eds), *Organization of memory* (pp. 382-402). New York, United States: Academic Press.
- Tulving, E. (2002). Episodic memory: from mind to brain. *Annual Review Psychology*, 53, 1-25. doi:10.1146/annurev.psych.53.100901.135114
- Tuokko, H., y Hultsch, D. (2006). *Mild cognitive impairment. International Perspectives*. New York, United States: Taylor & Francis.
- US Army Psychologists. (1944). *Army individual Test Battery. Manual of directions and scoring*. Washington, DC, United States: War Department, Adjutant General's Office.
- Van Balen, H., Westzaan, P., y Mulder, T. (1996). Stratified norms for the Rivermead Behavioural Memory Test. *Neuropsychological Rehabilitation*, 6, 203-217.
doi:10.1080/713755507

- Van den Berg, E., Kant, N., y Postma, A. (2012). Remember to Buy Milk on the Way Home! A Meta-analytic Review of Prospective Memory in Mild Cognitive Impairment and Dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 18, 706-16. doi:10.1017/S1355617712000331
- Vanderstichele, H., Bibl, M., Engelborghs, S., Le Bastard, N., Lewczuk, P., Molinuevo, ... Blennow, K. (2012). Standardization of preanalytical aspects of cerebrospinal fluid biomarker testing for Alzheimer's disease diagnosis: a consensus paper from the Alzheimer's Biomarkers Standardization Initiative. *Alzheimer's and Dementia*, 8, 65-73. doi:10.1016/j.jalz.2011.07.004.
- Vargas, M., Sanz, J., y Marín, J. (2009). Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome battery (BADS) in schizophrenia: a pilot study in the Spanish population. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 22, 95-100. doi:10.1097/WNN.0b013e318192cd08. 24/6/13
- Vemuri, P., Lesnick, T., Przybelski, S., Knopman, D., Roberts, R., Lowe, V., ... Jack, C. (2012). Effect of lifestyle activities on AD biomarkers and cognition. *Annals of Neurology*, 72, 730-738. doi:10.1002/ana.23665
- Venero, C., Díaz-Mardomingo, C., Pereda-Pérez, I., García-Herranz, S., Utrera, L., Valencia, A., y Peraita, H. (2013). Increased morning salivary cortisol levels in older adults with nonamnestic and multidomain mild cognitive impairment. *Psychoneuroendocrinology* 38, 488-498. doi:10.1016/j.psyneuen.2012.07.007.

- Venneri, A., Gorgoglione, G., Toraci, C., Nocetti, L., Panzetti, P., y Nichelli, P. (2011). Combining neuropsychological and structural neuroimaging indicators of conversion to Alzheimer's disease in amnesic mild cognitive impairment. *Current Alzheimer Research*, 8, 789-97. doi:10.2174/156720511797633160
- Verdejo-García, A., y Pérez-García, M. (2007). Ecological assessment of executive functions in substance dependent individuals. *Drug and Alcohol Dependence*, 90, 48-55. doi:10.1016/j.drugalcdep.2007.02.010
- Virúes-Ortega, J., de Pedro-Cuesta, J., Vega, S., Seijo-Martínez, M., Saz, P., Rodríguez, F., ... del Barrio, J. (2010). Prevalence and european comparison of dementia in a ≥ 75 -years-old composite population in Spain. *Acta Neurologica Scandinavica*, 123, 316-24. doi:10/j.1600-0404.2010.01398.x
- Wall, C., Wilson, B., y Baddeley, A. (1994). The extended Rivermead Behavioural Memory Test: a measure of everyday memory performance in normal adults. *Memory*, 2, 149-166. doi:10.1080/09658219408258942
- Ward, A., Arrighi, H., Michels, S., y Cedarbaum, J. (2012). Mild cognitive impairment: Disparity of incidence and prevalence estimates. *Alzheimer's and Dementia*, 8, 14-21. doi:10.1016/j.jalz.2011.01.002
- Wechsler, D. (1945). A standardized memory scale for clinical use. *Journal of Psychology*, 19, 87-95.

-
- Wechsler, D. (1995). *WAIS. Test de inteligencia de Wechsler para adultos*. Madrid: TEA ediciones.
- Wechsler, D. (1987). *WMS-III-R. Wechsler memory scale-revised*. Sant Antonio, United States: The Psychological Corporation. Harcourt Brace Jovanovich.
- Weiner, M., y Lipton, A. (2010). *Manual de Alzheimer y otras demencias*. Madrid: Panamericana.
- Weiner, M., Veitch, D., Aisen, P., Beckett, L., Cairns, N., Green, R., ... Trojanowski, J.; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2012). The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: A review of papers published since its inception. *Alzheimer's and Dementia*, 8, S1-S68. doi:10.1016/j.jalz.2011.09.172
- Weintraub, S., Wicklund, A., y Salmon, D. (2012). The Neuropsychological Profile of Alzheimer Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2, a006171. doi:10.1101/cshperspect.a006171
- Weiss, E., Kohler, C., Vonbank, J., Stadelmann, E., Kemmler, G., Hinterhuber, H., y Marksteiner, J. (2008). Impairment in emotion recognition abilities in patients with mild cognitive impairment, early and moderate Alzheimer disease compared with healthy comparison subjects. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 16, 974-980. doi:10.1097/JGP.0b013e318186bd53

- Westerberg, C., Mayes, A., Florczak, S., Chen, Y., Creery, J., Parrish, T., ... Paller, K. (2013). Distinct medial temporal contributions to different forms of recognition in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, pii: S0028-3932(13)00214-5. Publicación anticipada online. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2013.06.025
- Wilson, B. (1987). *Rehabilitation of memory*. New York, United States: The Guilford press.
- Wilson, B. (1991). Long term prognosis of patients with severe memory disorders. *Neuropsychological Rehabilitation*, 1, 117-134. doi:10.1080/09602019108401386
- Wilson, B. (2009). *Memory rehabilitation. Integrating theory and practice*. New York, United States: The Guilford Press.
- Wilson, B., Alderman, N., Burgess, P., Emslie, H., y Evans, J. (1996). *The Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome*. Bury St Edmunds, England: Thames Valley Company.
- Wilson, B., Clare, L., Cockburn, J., Baddeley, A., Tate, R., y Watson, P. (1999). *The Rivermead Behavioural Memory Test-extended version. Manual*. Bury St Edmunds, England: Thames Valley Company.

-
- Wilson, B., Cockburn, J., y Baddeley, A. (1985). *Rivermead Behavioural Memory Test*. Bury St Edmunds, England: Thames Valley Company.
- Wilson, B., Cockburn, J., Baddeley, A., y Hiorns, R. (1989). The development and validation of a test battery for detecting and monitoring everyday memory problems. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 11, 855-870. doi:10.1080/01688638908400940
- Wilson, B., Cockburn, J., Baddeley, A., y Hiorns, R. (1991). The Rivermead Behavioural Memory Test. Supplement 2. Bury St Edmunds, England: Thames Valley Company.
- Wilson, B., Evans, J., Emslie, H., Alderman, N., y Burgess, P. (1998). The development of an ecologically valid test for assessing patients with a dysexecutive syndrome. *Neuropsychology Rehabilitation*, 8, 213-228. doi:10.1080/713755570
- Wilson, B., Greenfield, E., Clare, L., Baddeley, A., Cockburn, J., Watson, P., ... Crawford, J. (2008). *The Rivermead Behavioural Memory Test-Third edition*. London, United Kingdom: Pearson Assessment.
- Wilson, B., Herbert, C., y Shiel, A. (2003). *Behavioural approaches in neuropsychological rehabilitation. Optimising rehabilitation procedures*. New York, United States: Psychology Press.

-
- Wilson, B., Ivani-Chalian, R., y Aldrich, F. (1991). *Rivermead Behavioural Memory Test for Children. RBMT-C*. Bury St Edmunds, England: Thames Valley Company.
- Winblad, B., Andreasen, N., Minthon, L., Floesser, A., Imbert, G., Dumortier, T., ... Graf, A. (2012). Safety, tolerability, and antibody response of active BA immunotherapy with CAD106 in patients with Alzheimer's disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, first-in-human study. *The Lancet Neurology*, 11, 597-604. doi:10.1016/S1474-4422(12)70140-0
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., ... Petersen, R. (2004). Mild cognitive impairment-beyond controversies, towards a consensus: report of International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine*, 256, 240-246. doi:10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x
- Wingo, T., Lah, J., Levey, A., y Cutler, D., (2012). Autosomal Recessive Causes Likely in Early-Onset Alzheimer Disease. *Archives of Neurology*, 69, 59-64. doi:10.1001/archneurol.2011.221
- Wood, R., y Liossi, C. (2006). The ecological validity of executive tests in a severely brain injured sample. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21, 429-437. doi:10.1016/j.acn.2005.06.014

- Yassuda, M., Flaks, M., Viola, L., Pereira, F., Memória, C., Nunes, P., y Forlenza, O. (2010). Psychometric characteristics of the Rivermead Behavioural Memory Test (RBMT) as an early detection instrument for dementia and mild cognitive impairment in Brazil. *International Psychogeriatrics*, 22, 1003-1011. doi:10.1017/S1041610210001055
- Yu, P., Dean, R., Hall, S., Qi, Y., Sethuraman, G., Willis, B., ... Schwarz, A. (2012). Enriching amnesic mild cognitive impairment populations for clinical trials: Optimal combination of biomarkers to predict conversion to dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, 32, 373-385. doi:10.3233/JAD-2012-120832

APÉNDICES

APÉNDICE A: HOJAS DE RESPUESTAS DEL RBMT Y LA BADS

Test Conductual de Memoria

RIVERMEAD

HOJA DE PUNTUACIONES

Nombre y Apellidos _____

Fecha _____

Exploración 1 2 3 4
 Versión A B C D

Item	Criterios de corrección perfil de puntuación	Perfil de puntuación	Criterios de corrección puntuación global	Puntuación global
1 y 2 Fotografía para recordar nombre	Examinar más tarde			Examinar más tarde
3 Esconder objeto	Examinar más tarde			Examinar más tarde
4 Preparar el avisador para cita	Examinar más tarde			Examinar más tarde
5 Presentar dibujos para reconocimiento de dibujos	Examinar más tarde			Examinar más tarde
6a Lectura de la historia para recuerdo inmediato (anotar cada palabra en hoja aparte)	Anotar el nº total de puntos (al acabar el test)	ptos.		Si el sujeto recuerda al menos 6 ideas en recuerdo inmediato y 4 en el diferido, conceder 1 punto (por tanto puntuar al final)
5 Reconocimiento de dibujos	a Anotar cada dibujo correctamente identificado y el total	a 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10		Si el sujeto selecciona los 10 dibujos correctamente sin falsos positivos puntuar 1 (en caso contrario 0)

Total

b Anotar el nº de falsos positivos b

c Total (a-b) c

ptos.

Item	Criterios de corrección. Perfil de puntuación	Perfil de puntuación	Criterios de corrección puntuación global	Puntuación global
7 Presentar las caras para reconocimiento	Examinar más tarde		Examinar más tarde	
8a Hacer el recorrido para recuerdo inmediato	Anotar los pasos correctos y el total	1 2 3 4 5	Si todos son reproducidos en el orden correcto, conceder 1 punto (en caso contrario 0)	
Total				ptos.
9a Mensaje	a Si se coge espontáneamente 2 puntos, si hay que recordar 1 punto (en caso contrario 0)	a	Si se coge y se deja el sobre espontáneamente en el lugar correcto, en las dos versiones, inmediata y diferida, 1 punto (por tanto puntuar más tarde.	
	b Si recuerda donde dejar el sobre, 1 punto (en caso contrario 0)	b		
	c Total (a+b)	c		ptos.
7 Reconocimiento de caras	a Anotar cada cara correctamente identificada y el total	a 1 2 3 4 5	Si se seleccionan todas las caras correctamente sin falsos positivos, conceder 1 punto (en caso contrario 0)	
	Total			
	b Anotar el nº de falsos positivos	b		
	c Total (a-b)	c		ptos

Item	Criterios de corrección. Perfil de puntuación	Perfil de puntuación	Criterios de corrección puntuación global	Puntuación global
10 y 11 Orientación y fecha	Anotar 1 punto por cada respuesta correcta	Año Mes Día semana Fecha Lugar Ciudad Edad Año nacimiento Presidente del Gobierno Presidente de U.S.A.	Anotar 1 punto si todas las respuestas, sin tener en cuenta la fecha, son correctas (en caso contrario 0) Anotar 1 punto si se dice la fecha correcta (en caso contrario 0)	
		Total		ptos.
4 Cita	Si correcto sin ayuda, 2 puntos, si correcto con ayuda 1 punto, si se recuerda espontáneamente que tiene que preguntar algo pero no recuerda qué, 1 punto (en caso contrario 0)	ptos.	Si se hace la pregunta, recordada sin ayuda cuando suena el avisador, 1 punto (en caso contrario 0)	
6b Recuerdo diferido de la historia (anotar cada palabra en hoja aparte)	Anotar el nº total de puntos (al acabar el test)	ptos.	Si se recuerdan como mínimo 6 ideas en recuerdo inmediato y 4 en diferido, 1 punto (en caso contrario 0)	
8b Recuerdo diferido del recorrido	Anotar los pasos seguidos correctamente y el total	1 2 3 4 5	Si se reproducen todos los pasos del recorrido en el orden correcto 1 punto (en caso contrario 0).	
		Total		

Item	Criterios de corrección.Perfil de puntuación	Perfil de puntuación	Criterios de corrección puntuación global	Puntuación global
9b Recuerdo diferido del mensaje	a Si se toma espontaneamente,2 puntos,si hay que recordar, 1 punto (en caso contrario 0)	a	Si se toma el sobre espontaneamente y se deja en el lugar correcto en ambos recorridos, inmediato y diferido, 1 punto (en caso contrario 0)	
	b Si se recuerda donde dejar el sobre 1 punto (en caso contrario 0)	b		
	c Total (a+ b)	c		
1 y 2 Recuerdo del nombre	a Si se recuerda el nombre sin ayuda 2 puntos, con ayuda 1 punto (en caso contrario 0)	a	Si se recuerda el nombre sin ayuda 1 punto (en caso contrario 0) Si se recuerda el apellido sin ayuda, 1 punto (en caso contrario 0)	
	b Si se recuerda el apellido sin ayuda 2 puntos, con ayuda 1 punto (en caso contrario 0)	b		
	c Total (a+b)	c		
3 Objeto personal	a Si se recuerda el lugar sin ayuda,2 puntos, con ayuda 1 punto en caso contrario 0)	a	Si se pide el objeto y se recuerda donde fue escondido, 1 punto (en caso contrario 0)	
	b Si se recuerda el objeto sin ayuda, 2 puntos, con ayuda, 1 punto (en caso contrario 0)	b		
	c Total (a+b)	c		

Para obtener el total, sumar todas las puntuaciones de las casillas sombreadas

Perfil de puntuación total

Puntuación global total

Resumen de las puntuaciones

Puede ser útil anotar las puntuaciones de los sujetos en esta hoja como referencia.

Item	Perfil de puntuación	Puntuación global
1 Nombre		
2 Apellido		
3 Objeto personal		
4 Cita		
5 Dibujos		
6 Historia		
7 Caras		
8 Recorrido inmediato		
Recorrido diferido		
9 Mensaje (inmediato y diferido)		
10 Orientación (excluir la fecha)		
11 Fecha		
	Total	Total ____

Versión A.

El señor Pedro Gómez guardia de seguridad del Banco Popular fue asesinado el lunes en un atraco al banco en Madrid. Los cuatro atracadores iban enmascarados y uno de ellos llevaba una escopeta recortada. Miembros de la policía estuvieron interrogando anoche a varios testigos. Un portavoz de la policía dijo "Era un hombre muy valiente. Se enfrentó al atracador armado y luchó por evitar el atraco".

Puntuación: Item 6a ___ Item 6b ___

Versión B

Bomberos y voluntarios trabajaron ayer todo el día tratando de vencer un incendio a seis kilómetros al sur de Peñafiel en la provincia de Valladolid. Los camiones de bomberos no pudieron alcanzar la zona por lo que el equipo de extinción fue llevado allí en helicóptero. El ganado de la finca vecina "La Hacienda" fue evacuado al quedar envuelta en nubes de denso humo blanco.

Puntuación: Item 6a ___ Item 6b ___

Versión C.

Doscientos hombres de los astilleros de El Ferrol iniciaron una huelga esta mañana. Los trabajadores se manifestaron protestando por el despido de 50 de ellos. El representante de los obreros el señor Tomás Ferreiro dijo a los periodistas ¡es intolerable! la compañía tiene pedidos para los próximos dos años. Un portavoz de la dirección de la empresa dijo "esperamos iniciar mañana nuevas negociaciones en la oficina central".

Puntuación: Item 6a ___ Item 6b ___

Versión D

Un petrolero holandés naufragó la pasada noche a diez millas de las costas del Cantábrico. La tripulación fue rescatada por un guardacostas. Se está formando una mancha de petróleo y los ecologistas están preocupados por sus efectos de la misma en la fauna marina. Voluntarios locales están organizando una operación de rescate de los pájaros que se encuentran atrapados en las playas.

Puntuación: Item 6a ___ Item 6b ___

HOJA DE RESPUESTAS DE LA BADS

Datos del paciente

Nombre
 Edad
 Fecha de nacimiento

Antes de empezar la batería de tests

Asegúrese de que tiene todo el material preparado, un cronómetro, una grabadora, lápices de colores, un lápiz, goma, la hoja con el cuadrado del test búsqueda de llaves, y agua para la programación de la acción.

Resumen del perfil de puntuaciones

Test 1: Cambio de reglas	<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>
Test 2: Programación de la acción	<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>
Test 3: Búsqueda de llaves	<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>
Test 4: Juicio temporal	<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>
Puntuación perfil total	<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>

Test 1. Cambio de reglas

Para procedimiento completo ver página 8 del manual.

Ensayo 1

Coloque el cuaderno con las cartas cerrado entre usted y el paciente y tenga la hoja con la regla escrita preparada.

“Este es un cuaderno de un juego de cartas de póker. Voy a girarlas...”.

Coloque la cartulina con la Regla 1 enfrente del sujeto (“Diga “Sí” al rojo y “No” al negro”).

Recuerde omitir la carta 0 en este ensayo, empiece con el 2 de ♦.

Cronometre el tiempo del ensayo.

1 S	<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>	11 S	<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>	Total de errores <input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/> Tiempo <input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/> Puntuación perfil <input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>
2 N	<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>	12 N	<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>	
3 N	<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>	13 S	<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>	
4 N	<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>	14 N	<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>	
5 S	<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>	15 N	<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>	
6 S	<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>	16 N	<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>	
7 S	<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>	17 S	<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>	
8 S	<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>	18 N	<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>	
9 N	<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>	19 S	<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>	
10 S	<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>	20 N	<input style="width: 100%; height: 100%;" type="text"/>	

Ensayo 2

Ahora voy a enseñarle las mismas cartas otra vez.

Coloque la cartulina con la Regla 2 delante del sujeto (“Diga “Sí” si la carta tienen el mismo color que la carta anterior, y “No” en caso contrario”).

Recuerde empezar en la carta 0.

Cronometre el tiempo del ensayo.

1 S		11 S	
2 N		12 N	
3 S		13 N	
4 S		14 N	
5 N		15 S	
6 S		16 S	
7 S		17 N	
8 S		18 N	
9 N		19 N	
10 N		20 N	

Total errores	Puntuación perfil
0	4
1-3	3
4-6	2
7-9	1
≥10	0

Total de errores	
Tiempo	
Puntuación perfil	

Si el tiempo del ensayo 2 es mayor de 67 segundos se resta un punto de la puntuación perfil para calcular la puntuación perfil total del test 1

Puntuación perfil	
Tiempo > 67"	
Puntuación perfil total	

Test 2. Programación de la acción

Para procedimiento completo ver página 8 del manual.

Llene el recipiente redondo con 2/3 de agua (fuera de la vista del sujeto) y coloque todo el test enfrente del sujeto

“Si mira al final de este tubo vera un pequeño tapón de corcho, etc.”

Encienda el cronómetro.

Si es necesario, dar una pista al cabo de dos minutos: “Le daré una pista” y quite la tapa del recipiente con el gancho. “Intente completar la tarea ahora”.

Si es necesario, dar otra pista transcurridos dos minutos más. Enroscar el tapón al tubo con rosca.

Marcar cada estadio completado por separado

- Sacar la tapa con el gancho
- Enroscar el tapón al tubo con rosca
- Llenar el tubo con el tapón enroscado con agua
- Llenar con agua en el tubo con el tapón
- Llenar por segunda vez con agua, el tubo con el tapón

		Puntuación directa	Puntuación perfil
Puntuación directa	<input type="text"/>	5	4
Puntuación perfil total	<input type="text"/>	4	3
		3	2
		2	1
		≤1	0

Test 3. Búsqueda de llaves

Para procedimiento completo ver página 9 del manual.

Coloque la hoja de respuestas enfrente del sujeto.

“Quiero que imagine que este cuadrado es un campo grande”.

Empezando desde este punto quiero que dibuje una línea con el lápiz para enseñarme por dónde andaría para buscar por el campo, etc.”

Si el sujeto no comprende la tarea, demostrársela en otra hoja de papel.

“Aunque lo cronometra no hay tiempo límite.”

Encienda el cronómetro

Tome notas sobre el orden en que realiza las marcas por ejemplo, etc.

Para los criterios de puntuación ver apéndices 9.1 y 9.2, páginas 20-22 del manual.

Puntuaciones directas

Entrada al campo	<input type="text"/>
Final de la búsqueda	<input type="text"/>
Línea continua	<input type="text"/>
Sólo líneas paralelas	<input type="text"/>
Sólo líneas verticales/horizontales	<input type="text"/>
Patrones de búsqueda	<input type="text"/>
¿Cubre todo el campo?	<input type="text"/>
95% probabilidad de encontrar las llaves	<input type="text"/>
Tiempo total	<input type="text"/>

Puntuación directa	Puntuación perfil
14-16	4
11-13	3
38-10	2
25-7	1
≤4	0

Si el tiempo es mayor de 95 segundos, restar un punto de la puntuación perfil

Puntuación perfil	<input type="text"/>
Tiempo > 95"	<input type="text"/>
Puntuación perfil total	<input type="text"/>

Test 4. Juicio temporal

Para procedimiento completo ver página 9 del manual.

“Le voy a hacer preguntas sobre cuánto tiempo se tarda en hacer cuatro cosas, etc.”

Pregunta 1. ¿Cuánto tiempo tarda en cocer un hubo duro?

Si responde entre 8 y 10 minutos concedemos 1 punto, en caso contrario 0.

Pregunta 2. ¿Cuánto tiempo se tarda en limpiar una ventana de tamaño medio de casa?

Si responde entre 15 y 25 minutos 1 punto, en caso contrario 0.

Pregunta 3. ¿Cuánto tiempo vive un perro?

Si responde entre 9 y 15 años 1 punto, en caso contrario 0.

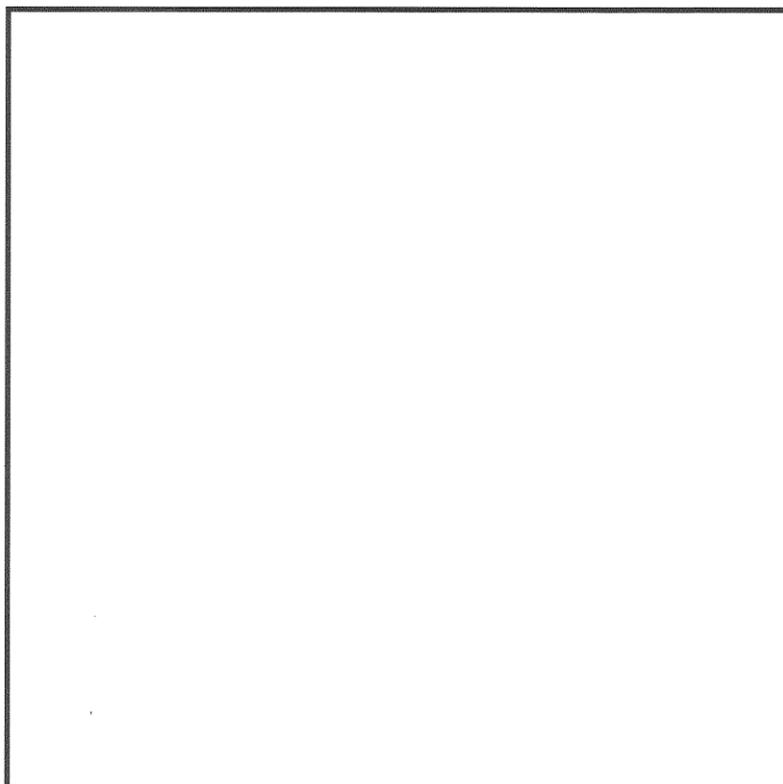
Pregunta 4. ¿Cuánto tiempo tardamos en hinchar un globo?

Si responde entre 50 y 70 segundos 1 punto, en caso contrario 0.

Puntuación directa =

Puntuación perfil total

Búsqueda de llaves



•

**APÉNDICE B: DESCRIPTIVOS DE LAS PUNTUACIONES
BASALES Y DE SEGUIMIENTO EN EL MMSE, RBMT Y
BADS DE LOS GRUPOS CONTROL, DCLN, DCLEA Y EA**

B.1. TABLAS DESCRIPTIVAS BASALES Y DE SEGUIMIENTO**EN EL MMSE**

Tabla B1. Descriptivos puntuaciones *MMSE* basal y seguimiento para cada grupo diagnóstico

Grupo diagnóstico	Valoración ¹⁵	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
Control	1	27,30	3,02	28,50	22,00	30,00
	2	27,20	4,21	29,00	19,00	30,00
DCLN	1	26,82	2,54	27,00	21,00	30,00
	2	26,14	3,27	27,00	18,00	30,00
DCLEA	1	23,60	4,04	24,00	19,00	28,00
	2	21,00	4,74	21,00	15,00	28,00
EA	1	25,00	3,17	25,00	19,00	30,00
	2	23,74	4,97	24,00	10,00	30,00

B.2. TABLAS DESCRIPTIVAS BASALES Y DE SEGUIMIENTO**EN EL RBMT**

Tabla B2. Descriptivos *recuerdo del nombre* basal y seguimiento para cada grupo diagnóstico

Grupo diagnóstico	Valoración	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
Control	1	1,90	,32	2,00	1,00	2,00
	2	1,70	,48	2,00	1,00	2,00
DCLN	1	1,59	,67	2,00	,00	2,00
	2	1,50	,80	2,00	,00	2,00
DCLEA	1	,60	,89	,00	,00	2,00
	2	1,00	,71	1,00	,00	2,00
EA	1	,55	,68	,00	,00	2,00
	2	,42	,50	,00	,00	1,00

¹⁵ En todas las tablas en la casilla de valoración el número 1 alude a la valoración basal y el número 2 al seguimiento.

Tabla B3. Descriptivos *recuerdo del apellido* basal y seguimiento en cada grupo diagnóstico

Grupo diagnóstico	Valoración	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
Control	1	1,70	,67	2,00	,00	2,00
	2	1,40	,84	2,00	,00	2,00
DCLN	1	1,45	,60	1,50	,00	2,00
	2	1,36	,73	1,50	,00	2,00
DCLEA	1	,80	,84	1,00	,00	2,00
	2	,60	,89	,00	,00	2,00
EA	1	,35	,55	,00	,00	2,00
	2	,29	,46	,00	,00	1,00

Tabla B4. Descriptivos *recuerdo de la pertenencia* basal y seguimiento en cada grupo diagnóstico

Grupo diagnóstico	Valoración	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
Control	1	2,80	1,14	3,00	,00	4,00
	2	3,60	,52	4,00	3,00	4,00
DCLN	1	2,91	1,02	3,00	1,00	4,00
	2	3,00	1,11	3,00	,00	4,00
DCLEA	1	1,20	1,64	,00	,00	3,00
	2	1,40	1,52	1,00	,00	3,00
EA	1	1,39	1,41	1,00	,00	4,00
	2	,81	1,11	,00	,00	3,00

Tabla B5. Descriptivos *recuerdo de la cita* basal y seguimiento en cada grupo diagnóstico

Grupo diagnóstico	Valoración	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
Control	1	1,10	,99	1,50	,00	2,00
	2	1,30	,95	2,00	,00	2,00
DCLN	1	,50	,80	,00	,00	2,00
	2	,64	,95	,00	,00	2,00
DCLEA	1	,00	,00	,00	,00	,00
	2	,00	,00	,00	,00	,00
EA	1	,06	,25	,00	,00	1,00
	2	,00	,00	,00	,00	,00

Tabla B6. Descriptivos *reconocimiento dibujos* basal y seguimiento en cada grupo diagnóstico

Grupo diagnóstico	Valoración	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
Control	1	10,00	,00	10,00	10,00	10,00
	2	9,80	,42	10,00	9,00	10,00
DCLN	1	9,00	1,69	10,00	4,00	10,00
	2	9,55	,86	10,00	7,00	10,00
DCLEA	1	5,00	4,30	6,00	,00	9,00
	2	5,20	4,21	4,00	,00	10,00
EA	1	6,16	2,76	6,00	,00	10,00
	2	4,65	3,02	5,00	,00	10,00

Tabla B7. Descriptivos *recuerdo historia inmediato* basal y seguimiento en cada grupo diagnóstico

Grupo diagnóstico	Valoración	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
Control	1	3,35	1,87	3,25	1,00	7,00
	2	4,50	1,13	4,25	3,00	6,50
DCLN	1	3,36	2,46	2,75	,50	10,00
	2	3,25	2,20	3,00	,00	8,50
DCLEA	1	1,10	1,39	,50	,00	3,50
	2	1,30	1,20	1,00	,00	3,00
EA	1	1,02	,90	,50	,00	4,00
	2	,66	,96	,00	,00	3,50

Tabla B8. Descriptivos *recuerdo diferido historia* basal y seguimiento en cada grupo diagnóstico

Grupo diagnóstico	Valoración	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
Control	1	3,00	1,87	2,50	1,00	7,00
	2	2,50	1,73	2,75	,00	5,00
DCLN	1	2,11	1,75	2,00	,00	6,00
	2	2,34	2,11	2,50	,00	7,50
DCLEA	1	,00	,00	,00	,00	,00
	2	,00	,00	,00	,00	,00
EA	1	,15	,64	,00	,00	3,50
	2	,05	,27	,00	,00	1,50

Tabla B9. Descriptivos *reconocimiento caras* basal y seguimiento en cada grupo diagnóstico

Grupo diagnóstico	Valoración	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
Control	1	4,80	,42	5,00	4,00	5,00
	2	3,80	,79	4,00	2,00	5,00
DCLN	1	4,55	,86	5,00	2,00	5,00
	2	3,91	1,11	4,00	1,00	5,00
DCLEA	1	2,80	2,17	2,00	,00	5,00
	2	1,60	1,67	2,00	,00	4,00
EA	1	2,97	1,64	3,00	-1,00	5,00
	2	2,26	1,61	2,00	-1,00	5,00

Tabla B10. Descriptivos *recuerdo recorrido inmediato* basal y seguimiento en cada grupo diagnóstico

Grupo diagnóstico	Valoración	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
Control	1	4,20	1,14	5,00	2,00	5,00
	2	4,00	,67	4,00	3,00	5,00
DCLN	1	3,27	1,49	3,00	,00	5,00
	2	3,77	1,41	4,00	,00	5,00
DCLEA	1	2,40	1,52	3,00	,00	4,00
	2	2,40	1,14	2,00	1,00	4,00
EA	1	1,74	1,37	2,00	,00	5,00
	2	1,45	1,43	1,00	,00	4,00

Tabla B11. Descriptivos *recuerdo recorrido diferido* basal y seguimiento en cada grupo diagnóstico

Grupo diagnóstico	Valoración	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
Control	1	4,10	1,60	5,00	,00	5,00
	2	3,30	1,16	3,50	1,00	5,00
DCLN	1	3,18	1,50	3,00	,00	5,00
	2	3,59	1,68	4,00	,00	5,00
DCLEA	1	1,40	1,14	1,00	,00	3,00
	2	,80	1,30	,00	,00	3,00
EA	1	,77	,99	,00	,00	3,00
	2	,65	1,23	,00	,00	4,00

Tabla B12. Descriptivos *recuerdo inmediato mensaje* basal y seguimiento en cada grupo diagnóstico

Grupo diagnóstico	Valoración	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
Control	1	2,80	,42	3,00	2,00	3,00
	2	2,90	,32	3,00	2,00	3,00
DCLN	1	2,45	,67	3,00	1,00	3,00
	2	2,55	,74	3,00	,00	3,00
DCLEA	1	1,60	1,14	2,00	,00	3,00
	2	2,00	1,22	2,00	,00	3,00
EA	1	1,77	,99	2,00	,00	3,00
	2	1,68	1,19	2,00	,00	3,00

Tabla B13. Descriptivos *recuerdo diferido mensaje* basal y seguimiento en cada grupo diagnóstico

Grupo diagnóstico	Valoración	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
Control	1	2,90	,32	3,00	2,00	3,00
	2	3,00	,00	3,00	3,00	3,00
DCLN	1	2,45	1,06	3,00	,00	3,00
	2	2,36	,90	3,00	,00	3,00
DCLEA	1	1,00	1,00	1,00	,00	2,00
	2	,60	1,34	,00	,00	3,00
EA	1	,26	,73	,00	,00	3,00
	2	,65	1,11	,00	,00	3,00

Tabla B14. Descriptivos *orientación* basal y seguimiento en cada grupo diagnóstico

Grupo diagnóstico	Valoración	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
Control	1	8,80	,42	9,00	8,00	9,00
	2	9,00	,00	9,00	9,00	9,00
DCLN	1	8,18	1,10	8,50	5,00	9,00
	2	8,18	1,01	8,50	6,00	9,00
DCLEA	1	6,20	2,05	7,00	4,00	8,00
	2	6,20	2,77	7,00	2,00	9,00
EA	1	5,55	1,98	5,00	2,00	9,00
	2	4,26	2,27	4,00	1,00	9,00

Tabla B15. Descriptivos *fecha* basal y seguimiento en cada grupo diagnóstico

Valoración	Grupo diagnóstico	0 *	1 *
Basal (1)	Control	10%	90%
	DCLN	22,7%	77,3%
	DCLEA	40%	60%
	EA	87,1%	12,9%
Seguimiento (2)	Control	10%	90%
	DCLN	18,2%	81,8%
	DCLEA	80%	20%
	EA	93,5%	6,5%

Nota: * = Porcentaje puntuaciones 0 o 1 en cada grupo

Tabla B16. Descriptivos *perfil total RBMT* basal y seguimiento en cada grupo diagnóstico

Grupo diagnóstico	Valoración	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
Control	1	15,20	3,91	15,00	9,00	20,00
	2	15,80	3,29	16,00	8,00	19,00
DCLN	1	11,32	4,22	11,50	3,00	17,00
	2	12,91	5,44	13,50	,00	23,00
DCLEA	1	3,80	3,63	5,00	,00	8,00
	2	3,20	3,35	4,00	,00	8,00
EA	1	2,48	2,87	2,00	,00	12,00
	2	1,39	2,03	1,00	,00	10,00

Tabla B17. Descriptivos *global total del RBMT* basal y seguimiento en cada grupo diagnóstico

Grupo diagnóstico	Valoración	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
Control	1	7,80	1,93	8,00	5,00	10,00
	2	7,00	1,83	7,50	3,00	9,00
DCLN	1	5,14	2,32	5,00	1,00	9,00
	2	5,91	2,51	6,00	,00	11,00
DCLEA	1	1,60	1,67	2,00	,00	4,00
	2	2,20	1,48	2,00	,00	4,00
EA	1	,87	1,23	,00	,00	5,00
	2	,74	,93	1,00	,00	4,00

B.3. TABLAS DESCRIPTIVAS BASALES Y DE SEGUIMIENTO**EN LA BADS**Tabla B18. Descriptivos errores *regla 1* basal y seguimiento en cada grupo diagnóstico

Grupo diagnóstico	Valoración	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
Control	1	,00	,00	,00	,00	,00
	2	,50	1,58	,00	,00	5,00
DCLN	1	,14	,47	,00	,00	2,00
	2	,32	,95	,00	,00	4,00
DCLEA	1	2,00	4,47	,00	,00	10,00
	2	5,80	8,32	,00	,00	18,00
EA	1	,48	1,86	,00	,00	10,00
	2	2,03	4,19	,00	,00	20,00

Tabla B19. Descriptivos tiempo *regla 1* basal y seguimiento en cada grupo diagnóstico

Grupo diagnóstico	Valoración	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
Control	1	28,10	2,51	28,50	23,00	32,00
	2	26,60	3,37	26,50	21,00	32,00
DCLN	1	30,36	5,29	29,00	25,00	50,00
	2	29,68	5,81	27,00	23,00	43,00
DCLEA	1	35,40	5,41	33,00	30,00	43,00
	2	35,40	9,79	32,00	26,00	49,00
EA	1	43,68	17,01	40,00	26,00	90,00
	2	43,39	25,48	35,00	22,00	128,00

Tabla B20. Descriptivos errores *regla 2* basal y seguimiento en cada grupo diagnóstico

Grupo diagnóstico	Valoración	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
Control	1	3,70	4,45	1,00	,00	12,00
	2	2,80	3,71	2,00	,00	10,00
DCLN	1	6,00	4,11	7,00	,00	13,00
	2	5,55	4,24	6,00	,00	12,00
DCLEA	1	9,80	1,10	9,00	9,00	11,00
	2	8,00	4,53	10,00	,00	11,00
EA	1	8,58	2,45	9,00	,00	13,00
	2	8,03	3,30	9,00	,00	12,00

Tabla B21. Descriptivos tiempo *regla 2* basal y seguimiento en cada grupo diagnóstico

Grupo diagnóstico	Valoración	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
Control	1	40,90	4,98	40,00	35,00	52,00
	2	39,40	10,20	38,00	29,00	63,00
DCLN	1	46,05	15,27	40,50	26,00	86,00
	2	40,36	13,00	34,50	28,00	66,00
DCLEA	1	41,60	5,50	40,00	35,00	50,00
	2	35,40	5,46	37,00	28,00	42,00
EA	1	55,94	23,79	45,00	28,00	130,00
	2	40,94	14,17	37,00	23,00	87,00

Tabla B22. Descriptivos *programación de la acción* basal y seguimiento en cada grupo diagnóstico

Grupo diagnóstico	Valoración	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
Control	1	3,00	1,70	4,00	,00	5,00
	2	4,40	1,26	5,00	1,00	5,00
DCLN	1	3,32	1,84	4,00	,00	5,00
	2	4,14	1,49	5,00	,00	5,00
DCLEA	1	2,20	1,92	2,00	,00	5,00
	2	2,60	2,41	4,00	,00	5,00
EA	1	1,97	1,87	2,00	,00	5,00
	2	1,42	1,82	,00	,00	5,00

Tabla B23. Descriptivos tiempo *programación de la acción* basal y seguimiento en cada grupo diagnóstico

Grupo diagnóstico	Valoración	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
Control	1	182,70	63,77	179,50	58,00	270,00
	2	85,50	56,55	66,50	28,00	186,00
DCLN	1	174,55	87,37	173,50	33,00	312,00
	2	130,32	73,74	120,50	35,00	270,00
DCLEA	1	244,80	82,75	270,00	99,00	305,00
	2	209,20	70,20	223,00	103,00	270,00
EA	1	250,87	54,87	270,00	82,00	355,00
	2	255,42	49,40	270,00	139,00	420,00

Tabla B24. Descriptivos *búsqueda de llaves total* basal y seguimiento en cada grupo diagnóstico

Grupo diagnóstico	Valoración	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
Control	1	9,30	3,68	8,00	5,00	15,00
	2	8,70	3,56	7,50	5,00	15,00
DCLN	1	8,27	3,52	7,00	5,00	15,00
	2	8,36	3,32	7,00	4,00	16,00
DCLEA	1	5,60	,55	6,00	5,00	6,00
	2	4,60	,89	5,00	3,00	5,00
EA	1	5,06	2,71	5,00	,00	11,00
	2	4,87	3,18	5,00	,00	12,00

Tabla B25. Descriptivos tiempo *búsqueda llaves* basal y seguimiento en cada grupo diagnóstico

Grupo diagnóstico	Valoración	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
Control	1	61,80	57,47	48,00	12,00	216,00
	2	65,00	40,39	52,50	23,00	142,00
DCLN	1	74,59	72,68	45,00	10,00	308,00
	2	70,09	50,54	53,00	17,00	165,00
DCLEA	1	145,60	80,06	168,00	38,00	240,00
	2	111,00	71,23	143,00	33,00	187,00
EA	1	99,97	76,29	83,00	12,00	324,00
	2	75,35	50,42	67,00	17,00	240,00

Tabla B26. Descriptivos *juicio temporal* basal y seguimiento en cada grupo diagnóstico

Grupo diagnóstico	Valoración	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
Control	1	2,30	,95	2,00	1,00	4,00
	2	1,60	,70	1,50	1,00	3,00
DCLN	1	1,41	,91	1,50	,00	3,00
	2	1,50	,74	2,00	,00	3,00
DCLEA	1	,60	,55	1,00	,00	1,00
	2	,80	1,30	,00	,00	3,00
EA	1	1,26	1,03	1,00	,00	4,00
	2	1,19	1,01	1,00	,00	3,00

Tabla B27. Descriptivos *total perfil de la BADS* basal y seguimiento en cada grupo diagnóstico

Grupo diagnóstico	Valoración	Media	D T	Mediana	Mínimo	Máximo
Control	1	8,90	3,96	10,00	2,00	14,00
	2	9,90	3,00	10,50	5,00	14,00
DCLN	1	7,45	2,58	7,00	3,00	13,00
	2	8,55	2,63	9,00	3,00	13,00
DCLEA	1	3,60	1,82	3,00	2,00	6,00
	2	4,60	3,21	5,00	,00	9,00
EA	1	4,42	2,64	4,00	,00	10,00
	2	4,03	2	3,00	,00	10,00

