

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Psiquiatría



TESIS DOCTORAL

**Estudio de la función neuropsicológica y de los genes APOE, NRG1,
BACE1 y ERBB4 en la discriminación cuantitativa y cualitativa del
deterioro cognitivo**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

José Carlos Peláez Álvarez

Directores

**José Antonio Cabranes Díaz
Ana Barabash Bustelo**

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

**Facultad de Medicina
Departamento de Psiquiatría**

**Programa de Doctorado
Neurociencia**



**ESTUDIO DE LA FUNCIÓN NEUROPSICOLÓGICA Y DE LOS
GENES APOE, NRG1, BACE1 Y ERBB4 EN LA DISCRIMINACIÓN
CUANTITATIVA Y CUALITATIVA DEL DETERIORO
COGNITIVO**

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

José Carlos Peláez Álvarez

Bajo la dirección de los doctores

José Antonio Cabranes Díaz

Ana Barabash Bustelo

Madrid, 2015

A Laura con todo mi amor y al fruto de este, André Xavier y Antón Xael
con ellos este proyecto tiene otro sentido.

A mi familia, en especial a mis abuelos María y Celedonio.

AGRADECIMIENTOS

A dos maestros en el desierto, el Dr. José Antonio Cabranes Díaz y la Dra. Ana Barabash Bustelo, directores de esta Tesis, por crear un oasis para quien estaba dispuesto a verlo y por enseñarme lo que significa ser médico. Con su esfuerzo y altruismo he cambiado como persona.

A la Dra. Inés Esperanza Ancín Martínez-Zaporta por su atención y generosidad con el tiempo ante los entresijos de un laboratorio.

Al Dr. José Luis López Pantoja por su disposición ante las dudas y preguntas y su inestimable ayuda en la evaluación de pacientes.

A los Doctores Alberto Marcos Dolado y Sagrario Manzano del servicio de neurología de HCSC y al Dr. Pedro Gil Gregorio y a la psicóloga Raquel Yubero Pancorbo del servicio de geriatría del HCSC por su inestimable colaboración en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes.

Al Doctores Pedro Montejo Carrasco y Marcos Llanero Luque y a los psicólogos Mercedes Montenegro Peña y José María Ruiz Sánchez de León, por su participación en el reclutamiento y evaluación neuropsicológica de los pacientes desde el Centro de Prevención del Deterioro Cognitivo del Ayuntamiento de Madrid.

A Carmen Salcedo y Teresa Delgado, enfermeras del servicio de endocrinología del HCSC por su disponibilidad en la extracción de muestras de sangre de los pacientes y al personal de enfermería de los servicios de neurología y geriatría por su dedicación a los pacientes y familiares.

Agradecimientos

A la Dra. Cristina Fernández Pérez del HCSC por abrirme las puertas al mundo de la estadística y a Elia Pérez Fernández bioestadística del HUFA por mostrarme el camino cuando no sabía por dónde seguir.

A Eulalia Grifol Clar bibliotecaria incansable en la búsqueda de los artículos más recónditos.

A los pacientes y familiares sin cuya participación y desinterés no se hubiera podido realizar este proyecto.

Al equipo directivo del Instituto de Psiquiatría del HCSC, en especial al Dr. Juan José López-Ibor que permitió lo diferente y promovió el desarrollo.

Al Dr. Fernando Maestú Unturbe y su grupo del CTB como coordinador de este proyecto multicéntrico.

Al IdISSC por facilitar el desarrollo de este proyecto.

Al Instituto de Salud Carlos III (PI: 10/01585) y al MICINN (PSI2009-14415-C03-0)1 por su apoyo mediante la financiación parcial de este proyecto.

RESUMEN

Introducción

Durante los próximos 30 años, el porcentaje de personas de 65 años o más aumentará del 17% al 30%, y el porcentaje de personas mayores de 80 años aumentará del 5% al 12%. La capacidad cognitiva de las personas mayores y la disminución cognitiva relacionada con la edad han sido los factores que más se han considerado para el estudio de los endofenotipos cognitivos durante el envejecimiento normal. La capacidad cognitiva que más frecuentemente se ve afectada por la edad y la enfermedad es la memoria.

La memoria es el medio por el cual se mantienen y en el cual se apoyan nuestras experiencias pasadas para así poder utilizar esa información en el presente. Las personas son conscientes de sus fallos de memoria al inicio de un deterioro cognitivo pero la propia evaluación subjetiva del individuo sobre el funcionamiento de su memoria puede no reflejar una valoración exacta de la existencia de un déficit de memoria real.

En 1995, *Petersen et al.* describen una nueva entidad nosológica, el deterioro cognitivo ligero (DCL). El DCL engloba a aquellos individuos que sin presentar una demencia presentarían una alteración cognitiva. Existe un solapamiento del DCL con respecto a la normalidad y a la demencia, de tal manera que las personas con DCL más leve serían difícilmente diferenciables de aquellos, que aunque normales, tuvieran un peor rendimiento cognitivo. Igualmente ocurriría cuando el DCL fuera más grave y la demencia más leve. El DCL es, por tanto, un estadio previo a la Enfermedad de

Alzheimer (EA) y la tasa de conversión a EA, según el estudio de Petersen *et al.* de 2001, es aproximadamente de un 12%.

La demencia es un síndrome caracterizado por la aparición de un deterioro de las funciones cerebrales superiores, que afecta a uno o múltiples dominios cognitivos y tiene repercusión sobre la capacidad funcional del sujeto. La detección temprana de la demencia a menudo depende de diversos instrumentos de evaluación médica o neuropsicológica, para excluir otras causas de la enfermedad o para identificar formas específicas. Tola-Arribas en 2013 determinó que la prevalencia de la demencia es del 11% en personas entre 65 y 90 años y sobre el total de personas diagnosticadas, la EA representa un 77.7%. La EA se caracteriza por presentar un inicio insidioso y lento y evolucionar de forma progresiva durante un periodo que puede oscilar de 1-2 años a varias décadas. Teniendo en cuenta la edad de establecimiento del diagnóstico, desde el punto de vista clínico la EA puede clasificarse en EA de inicio temprano (casos con edad de inicio menor a los 65 años) y EA de inicio tardío (casos con edad de inicio mayor a los 70 años) con un solapamiento entre ambas entre los 65-70 años. Esta clasificación tiene implicaciones genéticas.

La necesidad de poder precisar con pruebas objetivables el deterioro de la memoria, más allá de la evaluación clínica, hace imprescindible la utilización de pruebas neuropsicológicas para confirmar y describir la posible alteración de algún dominio cognitivo. En la práctica clínica un porcentaje elevado de los profesionales utiliza instrumentos generales y un porcentaje pequeño, un número elevado de instrumentos específicos para la evaluación del deterioro cognitivo.

Metodología

La utilidad de las pruebas neuropsicológicas (MMSE, Span de Dígitos, VOSP, Memoria Lógica, BNT, Imitación de Posturas Manuales, Cambio de Reglas y el Test de Fluencia Verbal), la utilización de unas en detrimento de otras o la combinación de varias de ellas es uno de los objetivos de este trabajo. Otro objetivo ha sido la determinación de la relevancia de los genes APOE, NRG1, ERBB4 y BACE, tanto para la diferenciación del tipo de deterioro cognitivo como para estudiar la relevancia sobre las funciones cognitivas.

Para conseguir estos objetivos se evaluaron un total de 231 individuos y se recogieron los datos referentes a la edad, el género, el nivel de estudios, la ocupación principal y el tipo de diagnóstico. Los sujetos de la muestra fueron reclutados entre 2011 y 2014 en el HCSC y en el Centro de Prevención del Deterioro de la Cognitivo del Ayuntamiento de Madrid. Del total de individuos 75 eran Controles (Co), 48 DCL tipo amnésico (DCLa), 87 DCL tipo multidominio (DCLm) y 21 presentaban una EA.

Tras el análisis estadístico de las pruebas neuropsicológicas y genéticas se ha podido determinar que pruebas neuropsicológicas eran las más relevantes y los puntos de corte de las mismas. Se ha calculado el tamaño del efecto y los criterios de validez interna con respecto al tipo de diagnóstico. También se ha determinado riesgo de las puntuaciones de las pruebas neuropsicológicas y de las determinaciones genéticas. Por último se han calculado las ecuaciones predictivas para el diagnóstico diferencial y se ha establecido la utilidad de añadir las determinaciones genéticas.

Resultados

Las pruebas neuropsicológicas que mejor diferenciaban los distintos diagnósticos cuando se agrupaban en Co, DCL y EA, fueron: Memoria Lógica recuerdo inmediato

(puntos de corte: Co: ≥ 30 ; DCL: 10-29; EA: ≤ 9), Memoria Lógica recuerdo demorado (Co: ≥ 16 ; DCL: 1-15; EA: 0) y Fluencia Verbal semántica ($\geq 14,5$; DCL: 7,5-14; EA: ≤ 7). La eficiencia de cada uno de dichos puntos de corte para diferenciar un grupo de otro fue obtenida suponiendo una prevalencia supuesta del 15% de cada uno de los diagnósticos. Así la eficiencia de la prueba la Memoria Lógica recuerdo inmediato presentaba una eficiencia del 89% y el recuerdo demorado el 90% para diferenciar los Co de los DCL. El MMSE obtuvo una eficiencia del 49% para diferenciar DCLa de DCLm. La prueba de Fluencia Semántica y el MMSE obtuvieron un 89% y un 92% para la diferenciación del DCL frente a la EA.

El cálculo del tamaño del efecto se realizó mediante la obtención de la *Odds Ratio* (OR) y para ello se tuvo en cuenta el género, la edad, los años de educación y la ocupación principal. Las pruebas que suponían un mayor riesgo de presencia de EA por cada punto de menos obtenía un sujeto fueron el MMSE (OR de 5,28; Intervalo de Confianza al 95%: 2,91-9,53), la prueba de Dígitos Inversos (OR: 5,21; IC 95%: 2,5-10,86) y la prueba de Cambio de Reglas (OR: 3,45; IC 95%: 1,72-6,71). De los genes estudiados solo presentaban un riesgo para la presencia de deterioro cognitivo el gen de la APOE, tanto el haplotipo 34 ó 44 como el polimorfismo rs429358. Al considerar el género, la edad, los años de educación y la ocupación principal, la presencia de uno o dos alelos $\epsilon 4$ en el gen de la APOE determinaba una OR: 7,1 (IC 95%: 2,2-23,2) para la presencia de DCLa y una OR: 9,8 (IC 95%: 3-31,3) para la presencia de DCLm. Al ser el número de participantes con EA pequeño no se pudo obtener la OR de forma fiable para ese grupo diagnóstico.

Los genes APOE, ERBB4 y BACE, determinaban una influencia en los resultados de una o más pruebas neuropsicológicas, que para su realización precisan de un correcto

funcionamiento de la atención, el razonamiento y la velocidad de ejecución entre otros dominios cognitivos.

Los diferentes modelos predictivos son capaces de diferenciar mejor los grupos diagnósticos que las pruebas neuropsicológicas de forma individual. El modelo que mejor diferenciaba Co de DCL obtenía una eficiencia del 96% sin añadir pruebas genéticas. El modelo que mejor diferenciaba el DCL de la EA obtenía una eficiencia del 79% sin añadir pruebas genéticas. El modelo con variables genéticas para diferenciar DCLa de DCLm obtenía una eficiencia del 74% frente al 66% cuando no se tenía en cuenta las determinaciones genéticas. Añadir una determinación genética al modelo predictivo solo obtiene mejores resultados que las pruebas neuropsicológicas cuando se pretende diferenciar un DCLa de un DCLm.

Discusión

Las diferentes funciones cognitivas: orientación y atención, percepción, memoria, funciones verbales y habilidades lingüísticas, rendimiento (praxis) constructivo y motor, formación de conceptos y razonamiento, y funciones ejecutivas (Lezak 2012) han sido estudiadas a través de diversas pruebas neuropsicológicas. Para ello se ha tenido en cuenta la influencia que la edad, los años de formación, la ocupación principal o incluso el género tienen sobre los resultados de dichos test. Los genes utilizados se han seleccionado por su relación con la función cognitiva, la conectividad funcional, el tiempo de conversión y la relación con la EA. Relacionar el funcionamiento cognitivo con un genotipo nos ha permitido comprobar la influencia que un determinado perfil genético tiene sobre los resultados de las pruebas neuropsicológicas. Con estos resultados hemos podido establecer el conjunto de pruebas que permiten clasificar de

forma fiable a un individuo como normal, como paciente con DCL, diferenciando entre DCLa y DCLm, o como paciente con EA.

ABSTRACT

Introduction

Over the next 30 years, the percentage of persons aged 65 and older will increase from 17% to 30%, and the percentage of people over 80 will rise from 5% to 12%. The cognitive abilities of the elderly and related cognitive decline with age were the factors that were considered for the study of cognitive endophenotypes during normal aging. The cognitive ability that more frequently is affected by age and disease is memory.

Memory is the medium through which remain and where will support our past experiences in order to use that information in the present. People are aware of their memory lapses at the start of a cognitive impairment but the subjective evaluation of the individual over the operation of memory itself can not reflect an accurate assessment of the existence of a deficit of real memory.

In 1995, Petersen et al. describe a new disease entity, mild cognitive impairment (MCI). The MCI includes individuals who have a cognitive impairment in absence of dementia. There is an overlap of MCI with respect to normality and dementia, so that people with slighter MCI would hardly distinguishable from those although normal had a worse cognitive performance. Also it occurs when there was a more severe MCI and a mild dementia. MCI is a pre-Alzheimer's Disease (AD) and according to the study's findings of Petersen et al. 2001, AD conversion rate is approximately 12%.

Dementia is a syndrome characterized by the appearance of a deterioration of higher brain function, affecting one or more cognitive domains and has an impact on the functional capacity of the subject. Early detection of dementia often depends on various

medical instruments or neuropsychological assessment, to exclude other causes of the disease or to identify specific causes. Tola-Arribas in 2013 estimated that the prevalence of dementia was 11% in people between 65 and 90 years and upon the total diagnosed people; the EA represented 77.7%. AD is characterized by an insidious and slow start and evolves gradually over a period that can range from 1-2 years to several decades. Considering the age of establishing the diagnosis, from the clinical point of view AD can be classified in early onset AD (cases with age less than 65 start) and late onset AD (cases with age higher start 70 years) with an overlap between both among 65-70 years. This classification has genetic implications.

Beyond the clinical evaluation, the necessity to clarify with objective evidence the memory impairment makes the use of neuropsychological tests essential to confirm and describe the possible alteration of any cognitive domain. In clinical practice, a high percentage of professionals use general instruments and a small percentage, a large number of specific instruments for the assessment of cognitive impairment.

Methodology

The utility of neuropsychological tests (Mini-Mental State Examination, Digit Span Test, Visual Object and Space Perception Battery, Logical Memory, Boston Naming Test, Hand-Gesture Imitation Test, Rule Shift Cards and Verbal Fluency), the use of some over others or a combination of several of them is one of the aims of this work. Another porpoise has been to determine the relevance of the APOE, NRG1, ErbB4, and BACE genes for both differentiation type of cognitive impairment and to study the relevance of cognitive functions.

To achieve these objectives, a total of 231 individuals were assessed and data regarding age, sex, educational level, main occupation and type of diagnosis were

collected. Sample subjects were recruited between 2011 and 2014 in the Hospital Clínico San Carlos and Centro de Prevención del Deterioro Cognitivo de la ciudad de Madrid. Of all individuals 75 were controls, 48 amnesic-MCI (aMCI), 87 multidomain-MCI (mMCI) and 21 AD patients.

After statistical analysis of neuropsychological and genetic testing it has been determined what neuropsychological tests were the most relevant and cutting score of them. It has been estimated effect size and internal validity criteria with respect to the type of diagnosis. It has also been given risk scores of neuropsychological tests and genetic determinations. Finally we calculated the predictive equations for differential diagnosis and established the utility of adding genetic determinations.

Results

Neuropsychological tests that best differentiated, when grouped participants by diagnosis (Co, MCI and AD) were: logical memory immediate recall (cutoff point Co ≥ 30 ; DCL: 10-29; EA ≤ 9), logical memory delayed recall (Co ≥ 16 ; DCL: 1-15; EA: 0) and semantic fluency (≥ 14.5 ; DCL: 7.5 to 14; EA ≤ 7). The efficiency of each of these cutoffs to differentiate one group from another was obtained assuming a supposed prevalence of 15% of each diagnosis. Thus the efficiency of the logical memory immediate recall had an efficiency of 89% and the logical memory delayed recall of 90% to differentiate the DCL from Co. The MMSE obtained an efficiency of 49% for differentiating amongst aMCI and DMLC. The semantic fluency and MMSE obtained 89% and 92% for the differentiation of MCI from AD.

The effect size calculation was performed by obtaining the Odds Ratio (OR) and to this purpose gender, age, years of education and the main occupation was taken into account. The tests, which involved a greater risk of presence of EA for each point less

that subject obtained, were MMSE (OR 5.28; confidence interval 95%: 2.91 to 9.53), inverse digits (OR: 5.21; 95% CI 2.5 to 10.86) and rule sift cards (OR: 3.45; 95% CI 1.72 to 6.71). The risk for the presence of cognitive impairment of the studied genes was calculated using odds ratio. The OR was statistically significant for APOE gene, haplotype 34 or 44 and the rs429358 polymorphism. When considering gender, age, years of education and the principal occupation, the presence in the APOE gene of one or two ϵ 4 alleles determined an OR of 7.1 (95% CI 2.2 to 23.2) for the presence of aMCI and an OR of 9.8 (95% CI 3 to 31.3) for the presence of mMCI. As the number of Alzheimer's disease participants was small, we could not be obtained reliable OR for this diagnostic group.

The APOE, ERBB4 and BACE genes determined an influence on the results of one or more neuropsychological. A proper functioning of the attention, reasoning and speed of execution among other cognitive domains were required for implementation of this test.

The different predictive models are able to differentiate the diagnostic groups better than neuropsychological tests individually. The model that best classified patients as healthy Controls or MCI obtained an efficiency of 96% without adding genetic testing. The model that best classified patients as MCI or AD obtained an efficiency of 79% without genetic testing. The model to differentiate between aMCI and mMCI obtained an efficiency of 74% when we took into account genetic variables and of 66% when we did not. Adding a genetic determination to a predictive model only gets better results than the neuropsychological tests when we try to differentiate aMCI from mMCI.

Discussion

The different cognitive functions: orientation and attention, perception, memory, language skills and verbal functions, constructive praxis and motor performance, concept formation and reasoning, and executive functions (Lezak, 2012) have been studied by various neuropsychological tests. For this we have taken into account the influence that age, years of education, principal occupation or gender have on the results of the test. The genes used have been selected for their relationship to cognitive function, functional connectivity, conversion time and relationship with AD. Relate cognitive functioning with a genotype has allowed us to check the influence that a certain genetic profile has on the results of neuropsychological tests. With these results we have been able to establish the set of tests that reliably classifies individuals as normal, as a patient with MCI, differentiating between aMCI and mMCI, or AD patient.

PRINCIPALES ABREVIATURAS¹

ACE	Angiotensin I converting enzyme
ACT	<i>Actin-like protein</i>
ADCY8	Adenilato ciclasa 8
APOE	Gen de la apolipoproteína E
BACE1	Enzima de escisión 1 del sitio beta de la PPA
BDNF	<i>Brain-derived neurotrophic factor</i>
BNT	<i>Boston Naming Test</i>
BVFD	Benton Visual Form Discrimination Test
CACNA1C	<i>Calcium channel, voltage-dependent, L type, alpha 1C subunit</i>
CAMKIIγ	La subunidad γ Ca ²⁺ /calmodulin-dependent protein kinase II
CHRNA7	<i>Cholinergic receptor, nicotinic, alpha 7</i>
CHRN2	<i>Cholinergic receptor, nicotinic, beta 2</i>
CIE-10	Clasificación Internacional de Enfermedades
CLU	<i>Clusterin</i>
CR1	<i>Complement component (3b/4b) receptor 1</i>
CST3	<i>Cystatin C Type 3</i>
COMT	<i>Catechol-O-methyl transferase</i>
COWAT	<i>Controlled Oral Word Association Test</i>
CPFDL	Corteza Prefrontal Dorsolateral
DCL	Deterioro Cognitivo Ligero
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
DTNBP1	<i>Dystrobrevin binding protein 1</i>
EA	Enfermedad de Alzheimer
ERBB4	<i>Receptor tyrosine-protein kinase ERBB4</i>
ESR1	Estrogen receptor 1
FA	Fracción de anisotropía
GAPDH	Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, spermatogenic
GSK3β	<i>Glycogen synthase kinase 3 beta</i>
GSTT1	Glutathione S-transferase theta 1
GRIN2A	La subunidad ionotrópica 2a del receptor de glutamato NMDA
GRIN2B	La subunidad ionotrópica 2a del receptor de glutamato NMDA

¹ Hemos creído conveniente emplear en algunos casos las abreviaturas en lengua inglesa por ser de uso habitual en la literatura médica producida en castellano.

GRM3	Receptor metabotrópico de glutamato 3
GWAS	<i>Genome-wide association study</i>
HLA-DRB1	<i>Human leukocyte antigen - DR β-chain 1</i>
HSP70-Hom	Heat shock protein70-hom
HSP70-1	Heat shock protein1
HVLT	Hopkins Verbal Learning Test
IDE	Insulin-degrading enzyme
IL6	Interleucina 6
IL10	Interleucina 10
IFG	Inferior frontal gyrus
IPL	Inferior parietal lobule
KL	Enzima Klotho
LCR	Líquido céfalo-raquídeo
LOP	<i>Levels of Processing</i>
LRP2	<i>Low density lipoprotein receptor-related protein 2</i>
MMSE	<i>Mini mental state examination</i>
MtDNA	<i>Mitochondrial DNA</i>
MTHFR	Enzima Metilen Tetra Hidro Folato Reductasa
NCSTN	<i>Nicastrin</i>
NGF	<i>Nerve growth factor</i>
NMDA	<i>N-methyl-D-aspartate</i>
NRG1	<i>Neuregulin-1</i>
PAI1	Inhibidor del activador plasminógeno tipo 1
PICALM	<i>Phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein</i>
PMv	<i>Ventral premotor area</i>
PON1	Paraoxonasa 1
PPA	Precursor de proteína Amiloide
PRKACG	La subunidad γ catalítica dependiente de AMPc de la proteína quinasa
PRKCA	La α proteína quinasa C
PRNP	<i>Prion protein</i>
PSEN1	<i>Presenilin 1</i>
p53	Proteína nuclear de 53 KiloDalton
RVN	Razón de verosimilitud negativa o <i>Likelihood ratio -</i>
RVP	Razón de verosimilitud positiva o <i>Likelihood ratio +</i>
SIRT3	Sirtuína 3

SNP	<i>Single nucleotide polymorphism</i>
STS	<i>Superior temporal sulcus</i>
TF	<i>Transferrin</i>
TFAM	<i>Transcription factor A, mitochondrial</i>
TGFB	Factor de crecimiento transformante β
TNF	Tumor necrosis factor
TMT	<i>Trail Making Test</i>
VOSP	<i>Visual Object and Space Perception Battery</i>
WCST	<i>Wisconsin Card Sorting Test</i>
WRAT	<i>Wide Range Achievement Test</i>
ZNF804A	<i>Zinc finger protein 804 A</i>

INDICE GENERAL

RESUMEN	6
PRINCIPALES ABREVIATURAS	17
ÍNDICE GENERAL	20
ÍNDICE DE TABLAS	24
ÍNDICE DE FIGURAS	32
I INTRODUCCIÓN	38
1. JUSTIFICACIÓN	39
2. LA MEMORIA	42
2.1. Sistemas de memoria	42
2.1.1. Modelo según el almacenamiento en estamentos	43
2.1.1.1. Memoria Sensorial	44
2.1.1.2. Memoria a corto plazo	46
2.1.1.3. Memoria a largo plazo	47
2.1.2. Modelo según el nivel de procesamiento	49
2.1.3. Modelo de procesamiento distribuido en paralelo	50
2.1.4. Modelo según la memoria de trabajo	51
2.2. Procesamiento de la información en la memoria	53
2.3. Bases neuro-anatómicas de la memoria	55
3. ENVEJECIMIENTO NORMAL	61
3.1. Concepto	61
3.2. Quejas subjetivas de memoria	65
4. DETERIORO COGNITIVO LIGERO (DCL)	66
4.1. Concepto y clasificación del DCL	66
4.2. Criterios para el diagnóstico de DCL	70
4.3. Epidemiología	71
4.4. Evaluación neuropsicológica	72
4.5. Diagnóstico diferencial del DCL	74
4.6. Evolución del DCL	75
5. DEMENCIA	77
5.1. Concepto de demencia	77
5.2. Clasificación de las demencias	78
5.3. Epidemiología	82

5.4. Demencia tipo Alzheimer	83
5.4.1. Neurofisiología y Neuropatología	86
5.4.2. Genética	89
5.4.2.1. Genética de la EA de inicio precoz.....	90
5.4.2.2. Genética de la EA de inicio tardío: Gen APOE	91
5.4.2.3. Genética de la EA de inicio tardío: GWAS y endofenotipos.	93
5.4.3. Evaluación neuropsicológica.....	97
6. MARCADORES DE EVOLUCIÓN	101
6.1. Marcadores psicosociales	101
6.1.1. Marcadores Neuropsicológicos	101
6.1.2. Otros marcadores psicosociales.....	103
6.2. Marcadores biológicos	103
6.2.1. Neuroimagen estructural	103
6.2.2. Neuroimagen funcional	106
6.2.3. Marcadores biológicos en el líquido cefalorraquídeo	109
6.2.4. Marcadores genéticos	111
6.2.5. Otros Marcadores biológicos	112
7. NEUROPSICOLOGÍA DEL DETERIORO COGNITIVO.....	114
7.1. Orientación y atención.....	115
7.1.1. Dígitos.....	116
7.1.2. <i>Trail Making Test</i> (TMT).....	117
7.2. Percepción.....	118
7.2.1. <i>Visual Object and Space Perception Battery</i> (VOSP).....	118
7.3. Memoria.....	119
7.3.1. Memoria Lógica	119
7.4. Habilidades lingüísticas y funciones verbales	120
7.4.1. <i>Boston Naming Test</i> (BNT).....	120
7.5. Praxis Constructivas y motoras.....	122
7.5.1. Imitación de Posturas Manuales	122
7.5.2. Test del Reloj.....	123
7.6. Formación de conceptos y razonamiento	124
7.7. Funciones ejecutivas.....	125
7.7.1. Cambio de Reglas	126
7.7.2. Test de Fluencia Verbal	127

8. POLIMORFISMOS GENÉTICOS ASOCIADOS A CONECTIVIDAD Y DETERIORO COGNITIVO	128
8.1. <i>Apolipoprotein E</i> (APOE)	128
8.2. <i>Neuregulin-1</i> (NRG1).....	128
8.3. <i>Receptor tyrosine-protein kinase ERBB4</i>	130
8.4. <i>Beta-Site-APP-Cleaving Enzyme 1</i> (BACE1).....	131
II HIPÓTESIS	132
III OBJETIVOS.....	135
IV MATERIAL Y MÉTODOS.....	137
1. DISEÑO	138
2. SUJETOS DEL ESTUDIO.....	139
2.1. Definición de Caso	139
2.2. Definición de Control	140
2.3. Criterios de inclusión.....	140
2.4. Criterios de exclusión.....	141
3. PROTOCOLO DEL ESTUDIO.....	144
3.1. Evaluación clínica	145
3.2. Estudio neuropsicológico	145
3.2.1. <i>Mini-Mental State Examination</i> (MMSE).....	145
3.2.2. Dígitos.....	146
3.2.3. Memoria Lógica	147
3.2.4. Cambio de Reglas	148
3.2.5. <i>Visual Object and Space Perception Battery</i> (VOSP).....	149
3.2.6. Test de Fluencia Verbal	149
3.2.7. <i>Trail Making Test</i> (TMT).....	150
3.2.8. Imitación de Posturas.....	150
3.2.9. <i>Boston Naming Test</i> (BNT).....	151
3.3. Estudio Genético	151
3.3.1. Análisis de los Genotipos.....	153
4. BUSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	157
4.1. Hipótesis/Pregunta Planteada	157
4.2. Palabras clave para abordar la pregunta	157
4.3. Estrategias de búsqueda.....	157
4.4. Criterios de inclusión.....	158

4.5. Base de datos utilizadas y resultados obtenidos	158
5. ANALISIS ESTADISTICO	160
V RESULTADOS	165
1. VARIABLES SOCIO-DEMOGRÁFICAS.....	166
2. VARIABLES NEUROPSICOLÓGICAS	170
3. VARIABLES GENÉTICAS.....	198
4. MODELOS PREDICTIVOS	238
VI DISCUSIÓN.....	261
VII CONCLUSIONES.....	282
VIII LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	286
IX GLOSARIO	289
X BIBLIOGRAFÍA.....	295
XI ANEXOS	345
1. BATERIA NEUROPSICOLÓGICA.....	346
2. TABLAS CON LAS MEDIDAS DEL EFECTO PARA LAS PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS EN FUNCIÓN DE LOS DIAGNÓSTICOS, CONTROLANDO PRO LA EDAD, EL GÉNERO, LOS AÑOS DE EDUCACIÓN Y LA OCUPACIÓN.....	361
3. TABLAS CON LOS VALORES PSICOMÉTRICOS PARA LOS PUNTOS DE CORTE EN LOS GRUPOS DIAGNÓSTICOS DCLA VS DCLM.....	365
4. TABLAS CON LOS VALORES DE VALIDEZ INTERNA PARA LOS DISTINTOS PUNTOS DE CORTE DE LAS PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS ENTRE LOS DIFERENTES GRUPOS DIAGNÓSTICOS.....	371

INDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Mutaciones asociadas a la EA.....	91
Tabla 2.	Batería de Pruebas Neuropsicológicas	115
Tabla 3.	Número de palabras por minuto	127
Tabla 4.	Años de escolarización en función del nivel de estudio	144
Tabla 5.	Codificación del nivel de ocupación.....	145
Tabla 6.	Cambio de Reglas. Perfil Segunda Regla	149
Tabla 7.	SNP utilizados en el estudio.....	152
Tabla 8.	Descripción de la secuencia contextual de las variantes alélicas de los SNP seleccionados.....	153
Tabla 9.	Frecuencias alélicas de los SNP seleccionados.....	153
Tabla 10.	Búsqueda Bibliográfica.....	159
Tabla 11.	Número de sujetos según las variables socio-demográficas	166
Tabla 12.	Número y porcentaje de sujetos según el diagnóstico.....	166
Tabla 13.	Edad y Género en % según el tipo de diagnóstico	166
Tabla 14.	Porcentaje de individuos según el Nivel de Estudios	167
Tabla 15.	Porcentaje de individuos según la Ocupación Principal.....	167
Tabla 16.	Prueba de Ji-Cuadrado para la variable Género	168
Tabla 17.	Prueba de Kuskal-Wallis para las variables Edad, Nivel de Estudios y Ocupación Principal.....	168
Tabla 18.	Prueba de Jonckheere-Terpstra para las variables Edad, Nivel de Estudios y Ocupación Principal.....	168
Tabla 19.	Prueba de Mann-Whitney para las variables Edad, Nivel de Estudios y Ocupación Principal.....	169

Tabla 20. Asociación entre las variables Neuropsicológicas y las variables Socio-demográficas.....	171
Tabla 21. Resultados de las pruebas Neuropsicológicas en función de los diferentes grupos diagnósticos.....	173
Tabla 22. Prueba de Kruskal-Wallis para las diferentes pruebas Neuropsicológicas	174
Tabla 23. Prueba de Jonckheere-Terpstra para las diferentes pruebas Neuropsicológicas.....	174
Tabla 24. Prueba de Mann-Whitney entre Controles y DCLa para las diferentes pruebas Neuropsicológicas.....	175
Tabla 25. Pruebas de Mann-Whitney entre Controles y DCLm para las diferentes pruebas Neuropsicológicas.....	176
Tabla 26. Pruebas de Mann-Whitney entre Controles y EA para las diferentes pruebas Neuropsicológicas.....	177
Tabla 27. Pruebas de Mann-Whitney entre DCLa y DCLm para las diferentes pruebas Neuropsicológicas.....	178
Tabla 28. Pruebas de Mann-Whitney entre DCLa y EA para las diferentes pruebas Neuropsicológicas.....	179
Tabla 29. Pruebas de Mann-Whitney entre DCLm y EA para las diferentes pruebas Neuropsicológicas.....	180
Tabla 30. Tamaños del efecto más significativos controlando por edad, género, años de educación y ocupación principal en función de los diferentes pares de diagnósticos	181
Tabla 31. Análisis del Área Bajo la Superficie de las curvas ROC	183
Tabla 32. Área Bajo la superficie de las curvas ROC, según los grupos diagnósticos	184

Tabla 33. Área Bajo la curva ROC del MMSE para los distintos grupos diagnósticos	189
Tabla 34. Área Bajo la Curva ROC de la prueba de Dígitos Inversos para los distintos grupos diagnósticos.....	190
Tabla 35. Área Bajo la Curva ROC de la prueba de Fluencia fonémica para los distintos grupos diagnósticos.....	191
Tabla 36. Área Bajo la Curva ROC del BNT con clave fonémica para los distintos grupos diagnósticos.....	192
Tabla 37. Puntos de corte de las distintas pruebas con diferencias estadísticamente significativas para diferencia el DCLa del DCLm	193
Tabla 38. Resumen de la eficiencia y de la razón de verosimilitud+ de las pruebas neuropsicológicas en función de los puntos de corte.....	194
Tabla 39. Calculo de la OR de las pruebas Neuropsicológicas en función del tipo de diagnóstico frente al grupo control	196
Tabla 40. Calculo de la OR de las pruebas Neuropsicológicas en función del tipo de diagnóstico frente al grupo control (continuación).....	197
Tabla 41. Tipo de herencia elegida en función de los resultados de la herramienta SNPStat	198
Tabla 42. Distribución del genotipo en función del grupo diagnóstico	199
Tabla 43. Prueba de Ji-Cuadrado para la APOE.....	199
Tabla 44. Prueba de Ji-Cuadrado para el rs429358.....	199
Tabla 45. Estadístico Gamma para la APOE.....	200
Tabla 46. Calculo de la OR de los genes en función del tipo de diagnóstico frente al grupo control	201

Tabla 47. Cálculo de la OR la APOE y del SNP rs429358 en función del tipo de diagnóstico frente al grupo control, controlando por género, edad, años de educación y ocupación principal.....	201
Tabla 48. Diferencia en los aciertos del TMT parte B en función de la herencia del gen NRG1	202
Tabla 49. Diferencia en el tiempo del TMT parte A en función de la herencia del gen BACE1	203
Tabla 50. Diferencias en el tiempo del TMT parte A en función de la herencia del gen BACE1, del género y del diagnóstico	204
Tabla 51. Diferencias en las puntuaciones del MMSE en función de la herencia del gen ERBB4, del género y del diagnóstico.....	206
Tabla 52. Diferencia en el tiempo del TMT parte A en función de la herencia del gen ERBB4	208
Tabla 53. Diferencias en el tiempo del TMT parte A en función de la herencia del gen ERBB4, del género y del diagnóstico	209
Tabla 54. Diferencia en el número de aciertos en el TMT parte A en función de la herencia del gen ERBB4	211
Tabla 55. Diferencia en el número de aciertos en el TMT parte A en función de la herencia del gen ERBB4, del género y del diagnóstico	212
Tabla 56. Diferencias en el número de aciertos en el BNT en función de la herencia del gen ERBB4, del género y del diagnóstico	214
Tabla 57. Diferencia en el número de aciertos en la prueba de Dígitos Inversos en función de la herencia del gen APOE	216
Tabla 58. Diferencia en el número de palabras en la prueba de Fluencia Fonémica en función del gen APOE	217

Tabla 59. Diferencias en el número de palabra en la prueba de Fluencia Fonémica en función de la herencia del gen APOE y del tipo de diagnóstico	218
Tabla 60. Diferencia en el número de aciertos de la parte A del TMT en función de la herencia del gen APOE	220
Tabla 61. Diferencias en el número de aciertos en la parte A del TMT en función de la herencia del gen APOE, del tipo de diagnóstico y del género	221
Tabla 62. Diferencia en el tiempo de realización de la parte B del TMT en función de la herencia del gen APOE	223
Tabla 63. Diferencias en el número de aciertos de la parte B del TMT en función de la herencia del gen APOE, del género y del tipo de diagnóstico	224
Tabla 64. Diferencia en la puntuación de la prueba de Imitación de Posturas en función de la herencia del gen APOE	226
Tabla 65. Diferencias en la puntuación de la prueba BNT en función de la herencia del gen APOE y del tipo de diagnóstico	227
Tabla 66. Diferencias en la puntuación de la prueba BNT en función de la herencia del gen APOE, del género y del tipo de diagnóstico	229
Tabla 67. Diferencias en el número de aciertos en la prueba de Dígitos Inversos en función de la herencia del polimorfismo rs429358 del gen APOE	231
Tabla 68. Diferencias en la puntuación de la prueba de Cambio de Reglas en función de la herencia del polimorfismo rs429358 del gen APOE	232
Tabla 69. Diferencias en el número de aciertos de la parte A del TMT en función de la herencia del polimorfismo rs429358 del gen APOE	233
Tabla 70. Diferencias en el número de aciertos de la parte B del TMT en función de la herencia del polimorfismo rs429358 del gen APOE y del diagnóstico	234

Tabla 71. Diferencias en la puntuación de la prueba Imitación de Posturas en función de la herencia del polimorfismo rs429358 del gen APOE y del diagnóstico.....	236
Tabla 72. Correlación de Pearson entre las distintas pruebas neuropsicológicas ...	238
Tabla 73. Conjunto de las mejores pruebas diagnósticas para diferenciar los distintos grupos diagnósticos entre sí	239
Tabla 74. Conjunto de las mejores pruebas diagnósticas para diferenciar los distintos grupos diagnósticos entre sí, añadiendo genética	240
Tabla 75. Comparación de los modelos predictivos diagnósticos entre las pruebas neuropsicológicas seleccionadas sin variables genéticas y con variables genéticas para los diagnósticos Co y DCLa.....	241
Tabla 76. Comparación de los modelos predictivos diagnósticos entre las pruebas neuropsicológicas seleccionadas sin variables genéticas y con variables genéticas para los diagnósticos Co y DCLm.....	242
Tabla 77. Comparación de los modelos predictivos diagnósticos entre las pruebas neuropsicológicas seleccionadas sin variables genéticas y con variables genéticas para los diagnósticos Co y EA	243
Tabla 78. Comparación de los modelos predictivos diagnósticos entre las pruebas neuropsicológicas seleccionadas sin variables genéticas y con variables genéticas para los diagnósticos DCLa y DCLm.....	244
Tabla 79. Comparación de los modelos predictivos diagnósticos entre las pruebas neuropsicológicas seleccionadas sin variables genéticas y con variables genéticas para los diagnósticos DCLa y EA	245
Tabla 80. Comparación de los modelos predictivos diagnósticos entre las pruebas neuropsicológicas seleccionadas sin variables genéticas y con variables genéticas para los diagnósticos DCLm y EA.....	246

Tabla 81. Conjunto de las mejores pruebas diagnósticas para diferenciar los distintos grupos diagnósticos entre sí cuando se agrupan los DCL.....	248
Tabla 82. Conjunto de las mejores pruebas diagnósticas para diferenciar los distintos grupos diagnósticos entre sí, añadiendo variables genéticas, cuando se agrupan los DCL	248
Tabla 83. Comparación de modelos predictivos diagnósticos entre las pruebas neuropsicológicas seleccionadas sin y con variables genéticas para los diagnósticos Co y DCL.	249
Tabla 84. Comparación de modelos predictivos diagnósticos entre las pruebas neuropsicológicas seleccionadas sin y con variables genéticas para los diagnósticos Co y EA.	249
Tabla 85. Comparación de modelos predictivos diagnósticos entre las pruebas neuropsicológicas seleccionadas sin y con variables genéticas para los diagnósticos DCL y EA.	249
Tabla 86. Valores de la ecuación predictiva para el diagnóstico diferencial entre Controles y DCL.....	252
Tabla 87. Valores de validez interna para la ecuación diagnóstica que diferencia Co de DCL sin genética	252
Tabla 88. Valores de la ecuación predictiva para el diagnóstico diferencia entre Co y DCL añadiendo genética	253
Tabla 89. Valores de validez interna para la ecuación diagnóstica que diferencia Co de DCL con genética	253
Tabla 90. Valores de la ecuación predictiva para el diagnóstico diferencia entre DCLa y DCLm	255

Tabla 91. Valores de validez interna para la ecuación diagnóstica que diferencia DCLa de DCLm sin genética.....	256
Tabla 92. Valores de la ecuación predictiva para el diagnóstico diferencia entre DCLa y DCLm añadiendo genética	256
Tabla 93. Valores de validez interna para la ecuación diagnóstica que diferencia DCLa de DCLm con genética.....	257
Tabla 94. Valores de la ecuación predictiva para el diagnóstico diferencial entre DCL y EA	257
Tabla 95. Valores de validez interna para la ecuación diagnóstica que diferencia DCL de EA sin genética	258
Tabla 96. Valores de la ecuación predictiva para el diagnóstico diferencial entre DCL y EA añadiendo genética.....	258
Tabla 97. Valores de validez interna para la ecuación diagnóstica que diferencia DCL de EA con genética	259
Tabla 98. Resumen de la eficiencia y de la razón de verosimilitud positiva.....	259
Tabla 99. Prueba de Bondad de Ajuste para los modelos predictivos	260
Tabla 100. Prueba de Ji-Cuadrado que compara las diferencias de eficiencia entre las ecuaciones predictivas para diferenciar DCLa de DCLm cuando se añade genética	260

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Esquema del Modelo Multi-almacen de Atkinson y Shiffrin.....	44
Figura 2. Tipos de memoria sensorial.....	45
Figura 3. Esquema taxonómico de la memoria	47
Figura 4. Diferencias entre la memoria explícita y la Implícita	49
Figura 5. Memoria de Trabajo	51
Figura 6. Hipocampo y Fórnix	55
Figura 7. Formación Parahipocampal	55
Figura 8. Área de Brodmann 45	56
Figura 9. Área de Brodmann 47	56
Figura 10. Sistema Límbico	56
Figura 11. Ganglios Basales	56
Figura 12. Memoria	57
Figura 13. Área de Brodmann 6	58
Figura 14. Área de Brodmann 10	58
Figura 15. Ruta dorsal y ventral desde corteza	59
Figura 16. Solapamiento del DCL con la Normalidad y con la Demencia.....	68
Figura 17. Evolución de la atrofia cortical en los años previos al diagnóstico de EA	115
Figura 18. <i>Span</i> de Dígitos Directos.....	147
Figura 19. <i>Span</i> de Dígitos Inversos.....	147
Figura 20. Esquema del método de discriminación alélica Taqman.....	155
Figura 21. Gráfico de discriminación alélica de rs839523 (ERBB4).....	156
Figura 22. Gráfico de densidad de las Unidades de recuerdo inmediato de la prueba de Memoria Lógica en función de los grupos diagnósticos agrupados en 3 categorías.	185

Figura 23. Gráfico de densidad de las Unidades de recuerdo demorado de la prueba de Memoria Lógica en función de los grupos diagnósticos agrupados en 3 categorías .	186
Figura 24. Gráfico de densidad de la prueba de Fluencia Semántica en función de los grupos diagnósticos agrupados en 3 categorías	186
Figura 25. Gráfico de densidad del MMSE en función de los grupos diagnósticos agrupados en 3 categorías	187
Figura 26. Curva ROC del MMSE para diferencia DCLa de DCLm.....	189
Figura 27. Curva ROC de la prueba de Dígitos Inversos para diferenciar DCLa de DCLm	190
Figura 28. Curva ROC de la prueba de Fluencia fonémica para diferenciar DCLa de DLCm	191
Figura 29. Curva ROC del BNT con clave fonológica para diferenciar DCLa de DCLm	192
Figura 30. Medias en los aciertos del TMT parte B (con IC al 95%) en función de la herencia del gen NRG1	202
Figura 31. Medias en el tiempo del TMT parte A (con IC al 95%) en función de la herencia del gen BACE1	203
Figura 32. Medias en el tiempo del TMT parte A (con IC al 95%) en función de la herencia del gen BACE1, del género y del diagnóstico.....	205
Figura 33. Medias en la puntuación del MMSE (con IC al 95%) en función de la herencia del gen ERBB4, del género y del diagnóstico.....	207
Figura 34. Medias en el tiempo del TMT parte A (con IC al 95%) en función de la herencia del gen ERBB4	208

Figura 35. Medias en el tiempo del TMT parte A (con IC al 95%) en función de la herencia del gen ERBB4, del género y del diagnóstico	210
Figura 36. Medias en el número de aciertos en el TMT parte A (con IC al 95%) en función de la herencia del gen ERBB4	211
Figura 37. Medias en el número de aciertos en el TMT parte A (con IC al 95%) en función de la herencia del gen ERBB4, el género y el tipo de diagnóstico	213
Figura 38. Medias en el número de aciertos en el BNT (con IC al 95%) en función de la herencia del gen ERBB4, del género y del diagnóstico	215
Figura 39 Medias en el número de aciertos en la prueba de Dígitos Inversos (con IC al 95%) en función de la herencia del gen APOE	216
Figura 40. Medias en el número de palabras en la prueba de Fluencia Fonémica (con IC 95%) en función de la herencia del gen APOE	217
Figura 41. Medias en el número de palabras en la prueba de Fluencia Fonémica (con IC al 95%) en función de la herencia del gen APOE y del tipo de diagnóstico.....	219
Figura 42. Medias en el número de aciertos de la parte A del TMT (con IC al 95%) en función de la herencia del gen APOE	220
Figura 43. Medias en el número de aciertos de la parte A del TMT (con IC al 95%) en función de la herencia del gen APOE, del tipo de diagnóstico y del género.	222
Figura 44. Medias del tiempo de realización de la parte B del TMT (con IC al 95%) en función de la herencia del gen APOE	223
Figura 45. Medias en el número de aciertos en la parte B del TMT (con IC al 95%) en función de la herencia del gen APOE, del género y del diagnóstico.....	225

Figura 46. .Medias de puntuación de la prueba de Imitación de Posturas (con IC al 95%) en función de la herencia del gen APOE	226
Figura 47. .Medias de puntuación de la prueba de BNT (con IC al 95%) en función de la herencia del gen APOE y del tipo de diagnóstico.....	228
Figura 48. .Medias de puntuación de la prueba de BNT (con IC al 95%) en función de la herencia del gen APOE, del género y del tipo de diagnóstico.....	230
Figura 49. Medias en el número de aciertos en la prueba de Dígitos Inversos (con IC al 95%) en función de la herencia del polimorfismo rs-429358 del gen APOE	231
Figura 50. Medias en la puntuación de la prueba del Cambio de Reglas (con IC al 95%) en función de la herencia del polimorfismo rs-429358 del gen APOE	232
Figura 51. Medias en el número de aciertos de la parte A del TMT (con IC al 95%) en función de la herencia del polimorfismo rs-429358 del gen APOE	233
Figura 52. Medias en el número de aciertos de la parte B del TMT (con IC al 95%) en función de la herencia del polimorfismo rs-429358 del gen APOE y del diagnóstico	235
Figura 53. Medias en la puntuación de la prueba de Imitación de Posturas (con IC al 95%) en función de la herencia del polimorfismo rs-429358 del gen APOE y del tipo de diagnóstico	237
Figura 54a. Curva ROC del mejor modelo predictivo en Co vs DCLa sin genética	241
Figura 54b. Curva ROC del mejor modelo predictivo en Co vs DCLa con genética	241
Figura 54c. Comparativa de Curvas ROC del mejor modelo predictivo en Co vs DCLa, con y sin genética.....	241

Figura 55a. Curva ROC del mejor modelo predictivo en Co vs DCLm sin genética	242
Figura 55b. Curva ROC del mejor modelo predictivo en Co vs DCLm con genética	242
Figura 55c. Comparativa de Curvas ROC del mejor modelo predictivo en Co vs DCLm, con y sin genética	242
Figura 56a. Curva ROC del mejor modelo predictivo en Co vs EA sin genética	243
Figura 56b. Curva ROC del mejor modelo predictivo en Co vs EA con genética	243
Figura 56c. Comparativa de Curvas ROC del mejor modelo predictivo en Co vs EA, con y sin genética	243
Figura 57a. Curva ROC del mejor modelo predictivo en DCLa vs DCLm sin genética	244
Figura 57b. Curva ROC del mejor modelo predictivo en DCLa vs DCLm con genética	244
Figura 57c. Comparativa de Curvas ROC del mejor modelo predictivo en DCLa vs DCLm, con y sin genética	244
Figura 58a. Curva ROC del mejor modelo predictivo en DCLa vs EA sin genética	245
Figura 58b. Curva ROC del mejor modelo predictivo en DCLa vs EA con genética	245
Figura 58c. Comparativa de Curvas ROC del mejor modelo predictivo en DCLa vs EA, con y sin genética	245
Figura 59a. Curva ROC del mejor modelo predictivo en DCLm vs EA sin genética	246
Figura 59b. Curva ROC del mejor modelo predictivo en DCLm vs EA con genética	246

Figura 59c. Comparativa de Curvas ROC del mejor modelo predictivo en DCLm vs EA, con y sin genética..... 246

Figura 60. Comparativa de Curvas ROC del mejor modelo predictivo en DCL vs EA, con y sin genética..... 247

I. Introducción

JUSTIFICACIÓN

El aumento del número de personas que alcanza la senectud es un hecho que en parte se debe al progreso en distintos campos del conocimiento. Durante los próximos 30 años el porcentaje de personas de 65 años o más aumentará del 17% al 30% y el porcentaje de personas mayores de 80 años aumentará del 5% al 12%, estas estimaciones las realizó la Comisión Europea en 2012. Este hecho es de especial interés para España, donde la esperanza de vida femenina alcanza ya los 85 años, que es la más alta de Europa (Tola-Arribas, Yugueros et al. 2013). Los avances en la curación o el alivio de muchas de las enfermedades nos conducen a que la frecuencia de la aparición de alteraciones asociadas al envejecimiento sea cada vez mayor. Por dicho motivo, es de gran interés para los investigadores incrementar la calidad de vida en este largo recorrido vital que estamos generando, especialmente en aquellas patologías que producen un gran detrimento de la misma.

El interés sobre los procesos neurológicos y el desarrollo tecnológico durante el siglo XX (Tyler, York et al. 2003) ha generado el caldo de cultivo necesario para el incremento de los estudios de investigación y secundariamente el desarrollo de la neurociencia. La neurociencia se define como una rama de la ciencia que aborda la anatomía, la fisiología, la bioquímica y la biología molecular del sistema nervioso y especialmente su relación con la conducta y el aprendizaje (Merriam-Webster 2015). La investigación en neurociencia se ha realizado desde múltiples campos y ha tenido diversos focos. Uno de estos focos ha sido la memoria y se han realizado aproximaciones desde la genética, la neuropsicología y la neuroimagen.

La importancia de la memoria radica no solo en la utilidad de poder almacenar información sino también en la posibilidad de poder valorar contextualmente diversos acontecimientos, poder utilizarla para realizar predicciones futuras, para realizar un aprendizaje, poder reconocer o diferenciar a un conocido de un extraño o algo peligroso de algo seguro, valorar una información circunstancial y generar una solución, una alternativa o una estrategia, etc. Siendo una parte tan esencial en el funcionamiento del ser humano es razonable que cualquier patología que afecte a la memoria sea objeto de estudio. Teniendo en cuenta que la pérdida de memoria forma parte del envejecimiento, sin que esto quiera decir que el sujeto vaya a padecer una demencia, el primer objetivo de un estudio de investigación sería poder diferenciar lo más precozmente posible las pérdidas de memoria “benignas” de las que evolucionaran a demencia. El interés de predecir esta evolución se debe a los beneficios de las posibles intervenciones precoces en ese sector poblacional tan determinado.

La pérdida de memoria y el riesgo que tienen estas personas de padecer una demencia, ha sido el principal objetivo de múltiples estudios. Se ha intentado evaluar desde diferentes campos. Uno de ellos es la genética, que intenta localizar modificaciones en los genes cuya presencia nos indique un mayor riesgo de evolución, sirva como ejemplo la APOE. La evaluación neuropsicológica, la neuroimagen estructural, la neuroimagen funcional o la presencia de marcadores bioquímicos, son otras áreas de investigación en este campo. Poder localizar un marcador, ya sea la presencia de un polimorfismo, la disminución del volumen o del flujo sanguíneo de una estructura, la elevación o no de una proteína, nos serviría para localizar la población subsidiaria de una atención sanitaria precoz.

Según *The World Alzheimer Report* de 2010, el coste estimado del gasto secundario a las diferentes intervenciones sanitarias sobre personas con EA ha pasado de 315,5 billones de dólares en 2005 a 604 billones de dólares en 2010. Sin embargo, proporcionalmente el número de personas afectas por la enfermedad ha aumentado menos, pasando de 29 millones en 2005 a 35 millones en 2010. La ausencia de una intervención sanitaria efectiva y la necesidad de recursos por parte de este tipo de pacientes, justificarían que un incremento del 20% en el número de pacientes suponga un incremento del 100% del gasto sanitario.

El deterioro de una función básica como es la memoria atrae el interés científico, la probabilidad de su evolución a demencia y la ausencia de un tratamiento eficaz captan el interés médico, que junto con el gasto sanitario que precisan los cuidados de estas personas, estimula que se fomenten las investigaciones en este campo. La confluencia de estos intereses genera una situación idónea donde proliferan las investigaciones en esta área del conocimiento.

2. LA MEMORIA

El interés por descifrar como funciona nuestra memoria se ve reflejado en la aparición de diferentes modelos que intentan explicar dicho funcionamiento. En el siglo XIX destacan dos personalidades, Hermann Ebbinghaus (1885) que realizó aportaciones tales como el concepto de curva del olvido o el efecto de memoria espaciada, y William James (1890) que concibió una diferenciación de la memoria en dos estamentos, memoria primaria que almacena la información que se está usando de forma temporal, y memoria secundaria que almacena la información durante un periodo prolongado de tiempo (Wozniak 1999).

Aunque las definiciones han sido múltiples y es un concepto dinámico, podemos definir la memoria como el medio por el cual se mantienen y en el cual se apoyan nuestras experiencias pasadas para así poder utilizar esa información en el presente (Tulving and Craik 2000).

2.1 Sistemas de memoria

En el siglo XX se desarrolló una intensa labor de investigación en torno al funcionamiento de la memoria. Se empezaron a elaborar modelos que intentaban explicar el funcionamiento de la memoria. Para ello, se centraron en dos aspectos fundamentales, la capacidad de almacenamiento y el nivel de procesamiento.

La memoria se compone de diferentes partes que dependen de diferentes sistemas cerebrales (Squire and Zola 1996). Tulving consideraba que existían diferentes sistemas de memoria interrelacionados. Estos sistemas tenían un sustrato neuronal con un correlato conductual y/o cognitivo y se correspondían con estructuras organizadas de componentes operativos (Tulving 1985, Tulving 1987).

Los métodos de clasificación de la memoria se han basado en aspectos tales como el tiempo o la capacidad de almacenamiento, el acceso consciente a la información o incluso la manipulación por diversos sistemas de una información.

2.1.1. Modelo según el almacenamiento en estamentos.

En 1968 Richard Atkinson y Richard Shiffrin proponen un nuevo modelo basado en tres estamentos o almacenes: memoria sensorial, memoria a corto plazo y memoria a largo plazo. Dichos almacenes eran considerados un constructo hipotético y la información que se depositaba se le atribuyó el término de memoria.

Según este modelo la información que sería adquirida a través de un estímulo entrante. Dicha información pasaría primero a la memoria sensorial. Al destinarle recursos atencionales podría pasar a la memoria a corto plazo. Estando en este estamento mediante la practica o repetición podría pasar a la memoria a largo plazo. La información se podría perder de cualquiera de los estamentos mediante el olvido o deterioro del almacenaje pero también por la existencia de interferencias durante el almacenamiento (Atkinson and Shiffrin 1968). El proceso y el esquema de dicho funcionamiento pueden verse esquematizados según la figura 1.

Modelo Multi-almacen

Atkinson y Shiffrin (1968)

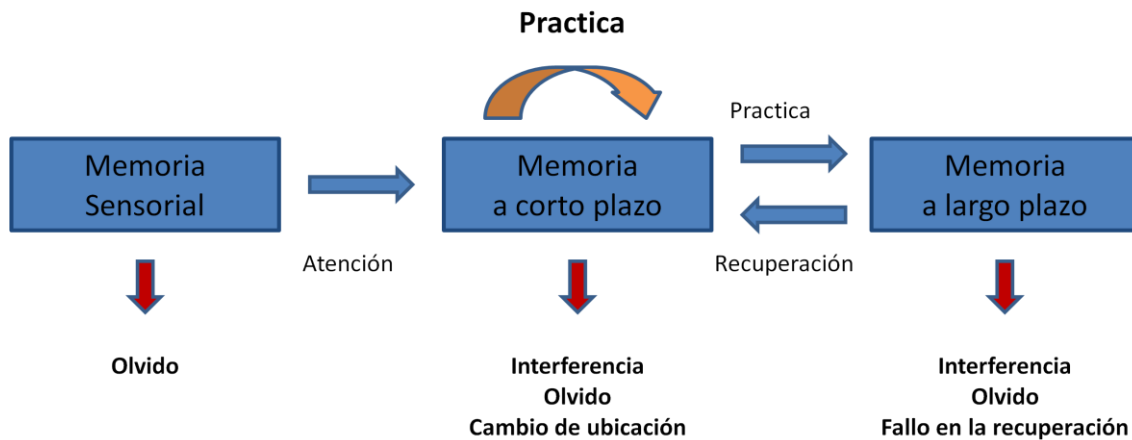


Figura 1. Esquema del Modelo Multi-almacen de Atkinson y Shiffrin.

2.1.1.1. Memoria Sensorial.

El almacén sensorial sería el depósito donde se guardaría inicialmente la mayor parte de la información que posteriormente pasaría a la memoria a corto plazo o a la de largo plazo (Sternberg, Sternberg et al. 2012). El estímulo entra a través de los órganos de los sentidos. Sería por lo tanto la persistencia breve del estímulo previa a la transducción, con la finalidad de poder procesar el estímulo. La memoria sensorial estaría compuesta por diferentes subsistemas según medio de registro del estímulo (Kellogg 2011). Las características de la memoria sensorial serían:

- Una capacidad de almacenamiento limitada, de unos escasos segundos.
- Una escasa persistencia temporal, la información se pierde por deterioro.
- Un registro pre-categorial, la información no ha sido segregada en base a los conocimientos del sujeto, se mantiene registrada según el estímulo entrante original.

La memoria sensorial se podría esquematizar como en la figura 2.

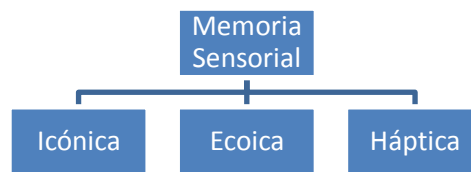


Figura 2. Tipos de memoria sensorial

La memoria icónica es aquella que preserva la información presentada a través de la vía visual, fue descrita inicialmente por Sperling en 1961. Mostraba una imagen que consistía en 3 filas de 4 letras, durante un periodo de tiempo que variaba entre 15 y 500 milisegundos. Los sujetos del experimento eran capaces de recordar la letra y la posición de una media de 4,3 letras (Phillips 2011).

La memoria ecoica es aquella que preserva la información presentada a través de la vía auditiva, fue descrita inicialmente por Neisser en 1967, realizando experimentos similares a los de Sperling pero a nivel auditivo. En la memoria ecoica los estímulos auditivos como el habla se almacenan más tiempo y pasan más rápidamente a la memoria a corto plazo (Kellogg 2011).

En la memoria háptica o táctil, la adquisición de la información se realiza a través de la vía táctil (Harris, Miniussi et al. 2002).

2.1.1.2. Memoria a corto plazo.

La memoria a corto plazo es un estamento donde se almacena información limitada durante un breve periodo de tiempo antes de pasar a la memoria a largo plazo. La información llegara desde la memoria sensorial al prestarle atención al contenido existente en la memoria sensorial o desde la memoria a largo plazo al producirse una

recuperación de los recuerdos almacenados. Las características de la memoria a corto plazo son:

- Una duración escasa de la información, llegándose a mantener la información unos 18 segundos salvo que se produzca una retención de la misma a través de la repetición (Peterson and Peterson 1959). Puede existir un deterioro de la información almacenada aunque no se supere la capacidad si se presenta en intervalos de tiempo de entre 5 a 10 segundos (Cowan, Saults et al. 1997). La repetición de mantenimiento, donde la reiteración mecánica y trivial de la información incrementaría el tiempo que puede permanecer en la memoria a corto plazo pero la repetición elaborativa facilitaría el paso a la memoria a largo plazo (Manzanero 2008). Sin embargo cualquier acontecimiento que interfiera en la atención o en la adquisición de la información producirá un deterioro de la información.
- Capacidad limitada a unos 7 elementos, más o menos 2 (Miller 1956). Dichos elementos pueden ser simples o compuestos. Se ha comprobado que la capacidad está más cerca de estar entre 3 ó 5 elementos debido a los fenómenos de interferencia o deterioro que actúan sobre la misma (Cowan 2001).
- La información se almacena en un formato fonológico y articulatorio (Wilson and Emmorey 2006). Además existe un formato visual que utiliza los símbolos para codificar la información (Vogel and Machizawa 2004, Roper and Vecera 2013).

2.1.1.3. Memoria a largo plazo.

Según el modelo unitario de Atkinson y Shiffrin, en este estamento estaría toda la información que utilizamos en las diferentes tareas que podemos llevar a cabo a lo largo del día. La memoria a largo y a corto plazo se diferencian, sobre todo, en la capacidad de almacenamiento y en la velocidad de deterioro de la información (Cowan 2008). Sus características principales son:

- Una duración permanente de la información
- Presentar una capacidad ilimitada
- Almacenar cualquier tipo de información que haya sido procesada

La investigación sobre la memoria a largo plazo puso de manifiesto que lejos de ser un estamento aislado, estaba constituida por sistemas múltiples que estaban implicados en el almacenamiento y recuperación de la información. Desde 1922 había sido teorizada la existencia de dos tipos de memoria a largo plazo, una consciente también denominada declarativa o explícita y otra inconsciente que se denominaba no declarativa o implícita (Schacter 1987). El estudio de la memoria en pacientes que eran sometidos a intervenciones neuroquirúrgicas ponía de manifiesto la existencia de estos dos tipos y podían diferenciarse otros subtipos (Squire 2009). Squire realizó un esquema taxonómico como el que se muestra en la figura 3.

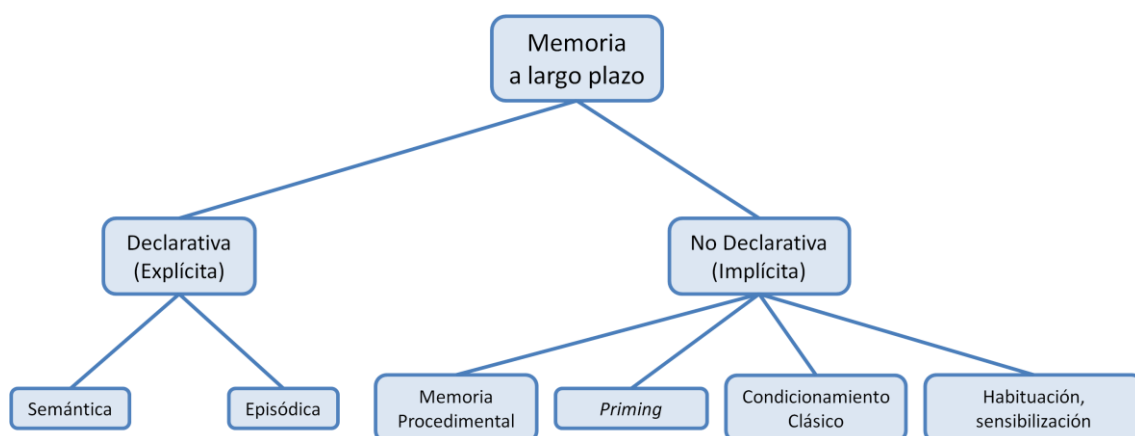


Figura 3. Esquema taxonómico de la memoria según Squire 1993 (Squire and McKee 1993).

En la memoria declarativa o explícita, los recuerdos pueden ser evocados de forma consciente. Existen dos tipos de memoria declarativa, la memoria semántica que almacena el conocimiento general y la memoria episódica que almacena las experiencias o sucesos personales (Tulving 2002).

La memoria no declarativa o implícita, es aquella que no requiere de ningún esfuerzo para la recuperación de la información del pasado (Roediger & McDermott, 1993). Es una memoria procesal, no verbal, no consciente y puede tener presentada una información emocional adjunta. Dentro de la memoria no declarativa se han diferenciado la memoria procedimental, el *priming*, el condicionamiento clásico y la habituación o sensibilización. Las diferencias entre la memoria explícita e implícita se pueden observar en la Figura 4.

La memoria procedimental o también denominado aprendizaje de habilidades motoras, es un sistema dentro de la memoria a largo plazo que participa en la adquisición y recuerdo de nuevas habilidades motoras. El condicionamiento clásico se refiere al sistema de memoria que aprende las relaciones entre los estímulos que percibimos a través de los sentidos y las respuestas motoras esqueléticas. La habituación o sensibilización (también se puede denominar de una manera más genérica condicionamiento emocional), es un sistema de memoria que asimila las relaciones entre los diferentes estímulos que percibimos y las respuestas emocionales (Willingham 1997). El *priming* consiste en un cambio en la capacidad de identificar o producir un elemento como resultado de un encuentro previo específico con dicho elemento. Es decir, el contacto previo con un elemento hace que nos resulte familiar aunque no podamos recordarlo (Schacter and Buckner 1998).

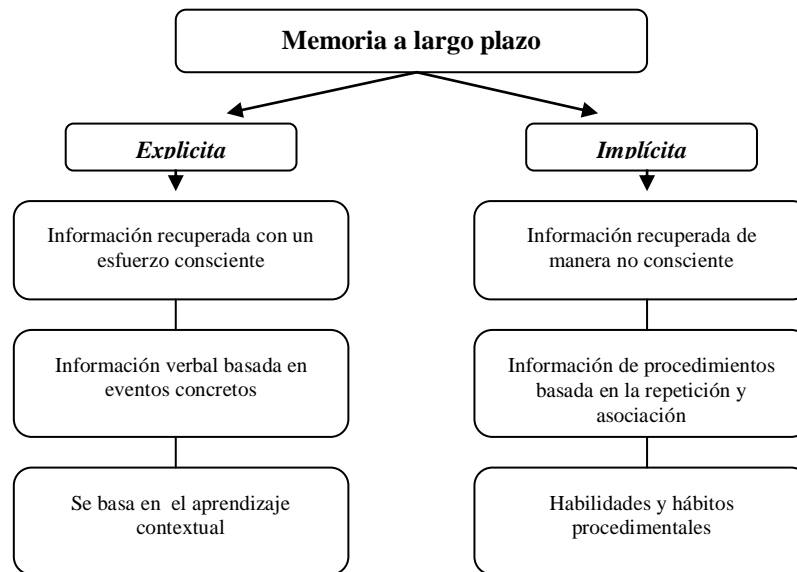


Figura 4. Diferencias entre la memoria explícita y la Implícita

2.1.2. Modelo según el nivel de procesamiento

Existen otros modelos alternativos al modelo de Atkinson y Shiffrin. El modelo según el nivel de procesamiento (LOP: *levels-of-processing*) postula que existe una dimensión donde se produce una codificación diferente en términos de profundidad sin que existan estamentos diferentes o específicos (Craik and Lockhart 1972). Se diferenciaron tres grados de profundidad. Por orden estos grados de profundidad serían:

- Físico, se procesarían los caracteres de una palabra
- Fonológico, asociaría a una palabra una pronunciación
- Semántico, dotaría a esa palabra de un significado

Siguiendo esta idea, Henke en 2010 propone clasificar la memoria según sus capacidades de procesamiento, de tal manera que surgirían tres sistemas según la codificación que pueden realizar de la información (Henke 2010):

- Codificación rápida de asociaciones flexibles
- Codificación lenta de asociaciones rígidas
- Codificación rápida de elementos individuales o unificados

Otro de los paradigmas es el modelo de Memoria Asociativa Humana propuesto por Anderson y Bower (Anderson, Bower et al. 1977). En este modelo la información se considera o conceptual o contextual. La información se encuentra representada por una red de asociación semántica y se organiza por categorías. Así la información estaría almacenada en un sistema reticular binario donde cada nodo se bifurcaría formando una red asociativa (Manzanero 2006).

2.1.3. Modelo de procesamiento distribuido en paralelo.

Los sistemas o los procesos de la memoria podrían explicarse desde la perspectiva de la conectividad o *conexionista* (anglicismo). Según esta teoría, los fenómenos mentales o del comportamiento se configuran como procesos emergentes de redes interconectadas compuestas de unidades simples (McClelland, McNaughton et al. 1995).

En este modelo, el conocimiento, la representación o el procesamiento de la información se sostienen en nodos interconectados (Sternberg 2009). La activación de un nodo puede llevar a la activación de otros, de tal forma que en la difusión de la activación dentro de la red neuronal se sostiene la memoria asociativa (Ullman 2001). Todo ello se desarrolla por un procesamiento en paralelo que conlleva la activación al mismo tiempo de diferentes nodos implicando una mayor velocidad de actuación sobre las diferentes tareas (Moya Anegón, Herrero Solana et al. 2007).

2.1.4. Modelo según la Memoria de Trabajo.

La Memoria de Trabajo, es un sistema múltiple, donde la información es almacenada con una capacidad muy limitada y posteriormente es manipulada por otros sistemas (Cowan 2008).

Cowan en 1988 propone que la memoria es manipulada por un sistema ejecutivo central (SEC) que sería el que controlaría el flujo de atención hacia y desde los diferentes tipos de memoria. Esta idea es incorporada por Baddeley, que asimismo propuso que la memoria de trabajo se componía de cuatro elementos: el bucle fonológico, el bloc de notas visuoespacial, el sistema ejecutivo central y la memoria intermedia episódica. Este último elemento fue introducido más tarde, como elemento necesario para ligar y generar una representación unitaria de la información que proviene del bloc visuoespacial, el bucle fonológico y la memoria a largo plazo. El bucle fonológico mantiene un discurso interno para la comprensión verbal y para la práctica acústica. El bloc de notas visuoespacial mantiene imágenes visualmente. Por último, el sistema ejecutivo coordina la atención en las actividades y regula las respuestas. (Baddeley 2000, Baddeley, Hitch et al. 2009).

El esquema de cómo se articularía la memoria de trabajo según Baddeley quedaría según se muestra en la figura 5.

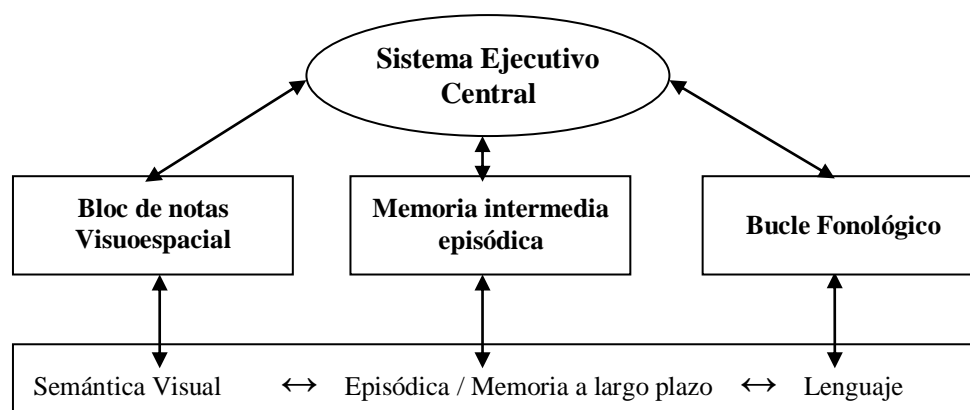


Figura 5. Memoria de Trabajo. [Adaptado de (Baddeley, Hitch et al. 2009)]

2.2 Procesamiento de la información en la memoria

Broadbent en 1958 determinó que la información pasaba del almacén sensorial, al almacén de la memoria de corto plazo para acabar finalmente en el almacén de la memoria a largo plazo, todo ello de forma pasiva (Broadbent 1958). La consideración de que existían un proceso previo hizo que Atkinson y Shiffrin consideraran que, en el modelo multi-almacén, el procesamiento de la información estaba determinado por la atención y por el esfuerzo del sujeto. Destacaban la importancia de la memoria a corto plazo y los procesos de control que en ella se desarrollaban: practica, codificación y escaneo (Atkinson and Shiffrin 1971). Craik y Lockhart distinguían dos niveles de procesamiento. El tipo I que consistía en la repetición de los análisis que ya se han llevado a cabo y el tipo II que consiste en un análisis más profundo del estímulo (Craik and Lockhart 1972).

En la actualidad se considera que la información es procesada en tres etapas que se suceden durante la formación y recuperación de la memoria:

- Codificación o registro: un estímulo es recibido, procesado y combinado para que la información adquiera una representación mental.
- Almacenamiento: la información codificada se retiene permanentemente.
- Recuperación, evocación o recuerdo: la información almacenada se puede rescatar en respuesta a alguna clave para su uso en un proceso o actividad.

Dentro de la dinámica de la memoria cabe destacar otros dos procesos: la consolidación y el olvido. La consolidación de la memoria ha sido relacionada con la duración de las fases REM en jóvenes pero no así en personas mayores, donde un deterioro de la activación colinérgica podría estar interfiriendo en la consolidación (Hornung, Regen et al. 2007). El olvido ha sido considerado como un fallo en la

memoria. Se considera que la falta de práctica sobre el material codificado, deteriora poco a poco aquella información que haya sido almacenada (Mecklinger 2010).

Existen otros factores que influyen en el olvido como la curva de posición serial, la repetición de mantenimiento o la repetición elaborativa. Los trabajos sobre la curva de posición serial consideran que la proporción de recuerdo de los ítems de una lista depende del lugar que ocupen, de modo que se recuerdan mejor los ítems que se presentaron al principio de la lista, efecto de primacía, y los que se presentaron al final, efecto de recencia (Craik and Lockhart 1972). La repetición está detrás del efecto de primacía y de la transferencia de la información desde la memoria a corto plazo a la de largo plazo. Mientras que la repetición de mantenimiento consiste en la repetición mecánica de la información, la repetición elaborativa es la reiteración que relaciona un procesamiento de la información con otros contenidos ya almacenados (Shiffrin 1975). Por ello, tanto el orden en el que se presenta la información como la repetición que hacemos de ella influyen en lo que recordamos o en lo que no almacenamos de forma adecuada, siendo susceptible de ser olvidado.

El olvido se ha de diferenciar de la amnesia que consiste en una pérdida de la memoria o de la capacidad para aprender. Podemos diferenciar distintos tipos de amnesia según la presentación que tenga. La amnesia disociativa se produce cuando no se acompaña de otros déficits cognitivos. Si consideramos el periodo de tiempo desde el que se produce la afectación de la memoria existen dos tipos de amnesia: la retrógrada y la anterógrada. La amnesia retrógrada se produce cuando la pérdida información de la memoria es anterior a la causa que la ha generado. La amnesia anterógrada se produce cuando no se puede generar nuevos recuerdos tras el acontecimiento desencadenante (Bear, Connors et al. 2008).

2.3 Bases neuro-anatómicas de la memoria

Los sustratos anatómicos de la memoria han sido objeto de estudio. A principios del siglo veinte, Richard Semon introdujo la palabra "engrama", para describir la huella que la memoria dejaba en el cerebro (Sakaguchi and Hayashi 2012). Karl Lashley, psicólogo alemán, en la década de los 20, llevó a cabo los estudios iniciales para ver que regiones cerebrales eran las responsables de la memoria. Generaba lesiones cerebrales en ratas y veía las consecuencias que tenían sobre el aprendizaje (Bear, Connors et al. 2008).

La memoria declarativa se asienta en una red de estructuras cerebrales que desempeñan papeles complementarios. El hipocampo y las estructuras cerebrales cercanas (formación parahipocampal), en el lóbulo temporal medial, son necesarias para la consolidación de nuevos recuerdos. La localización en el cerebro del hipocampo y de la formación parahipocampal se muestran en las figuras 6 y 7. Con el transcurso del tiempo los recuerdos se vuelven independientes de estas estructuras y se asientan en diferentes regiones neocorticales como la zona ventral de los lóbulos temporales (corriente ventral). Las estructuras que se han relacionado con este tipo de memoria han sido la corteza prefrontal inferior (Área de Brodmann 45 y Área de Brodmann 47, mostradas en las figuras 8 y 9) y los Ganglios Basales (figura 11) (Stemmer and Whitaker 2008).



Figura 6. Hipocampo y Fornix

"BodyParts3D, © The Database Center for Life Science licensed under CC Attribution-Share Alike 2.1 Japan"

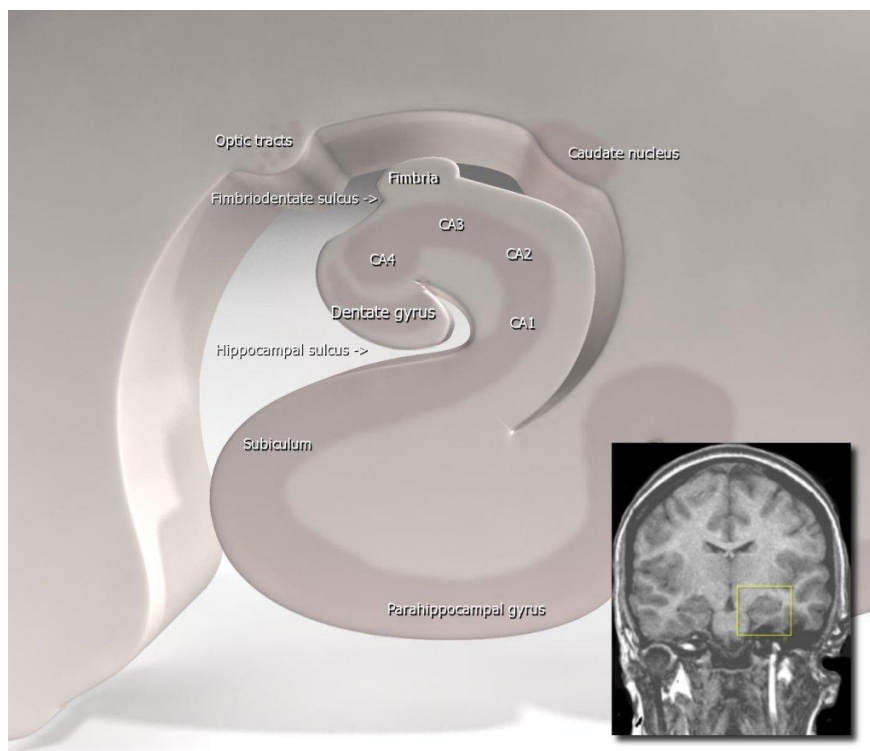


Figura 7. Formación Parahipocampal

©Frank Gaillard Designs. GNU Free Documentation License.

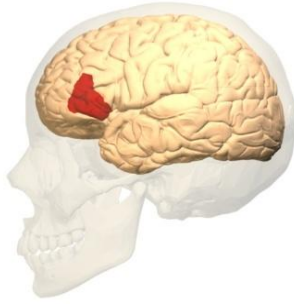


Figura 8. Área de Brodmann 45

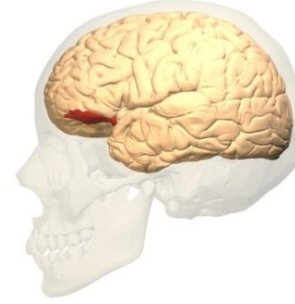


Figura 9. Área de Brodmann 47

"BodyParts3D, © The Database Center for Life Science licensed under CC Attribution-Share Alike 2.1 Japan"

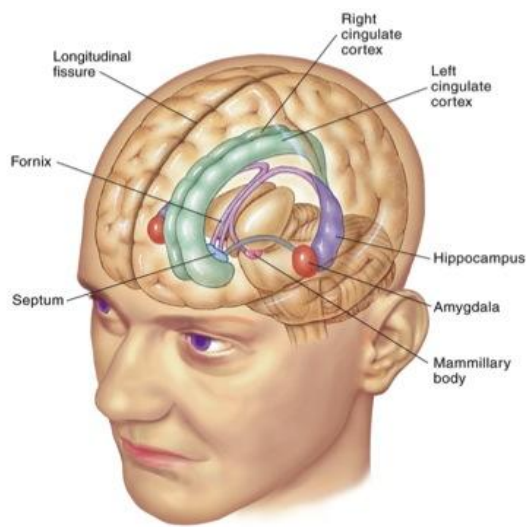


Figura 10. Sistema Límbico

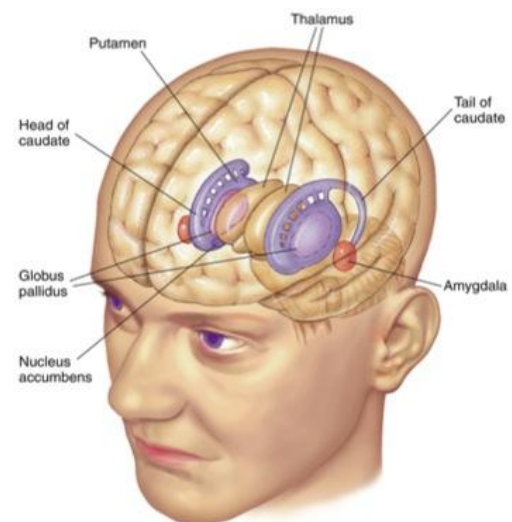


Figura 11. Ganglios Basales

Fuente: biology.clc.uc.edu

Las bases biológicas de la memoria implícita son menos conocidas que las de la memoria declarativa.

La importancia del sistema límbico (Figura 10) reside en la selección y transformación de la información. Esto permite su utilización en la memoria a corto plazo o su almacenamiento a largo plazo (Kornhuber 1973).

La memoria procedimental se compone de una red de estructuras cerebrales interconectadas. Dicha red tiene sus raíces en los circuitos frontales (las regiones premotoras y el área de Brodmann 44 [giro frontal inferior]) y el núcleo caudado de los

Ganglios Basales (ver figura 11). Esta red también incluye áreas de la corteza parietal inferior, la corteza temporal superior y el cerebelo. En la memoria procedimental los ganglios basales podrían ser críticos para la adquisición de nuevos procedimientos mientras que las regiones frontales serían más importantes para el cálculo o el procesamiento de estos procedimientos (Stemmer and Whitaker 2008). También podríamos incluir como parte del sistema de memoria procedimental, el sistema de neuronas en espejo que abarca el giro frontal inferior (*inferior frontal gyrus*), el área premotora ventral (*ventral premotor* y el lóbulo parietal inferior (*inferior parietal lobule*); en estas regiones subyace la ejecución y la observación de las habilidades motoras (ver figura 12) (Julie M, Sharon A et al. 2012).

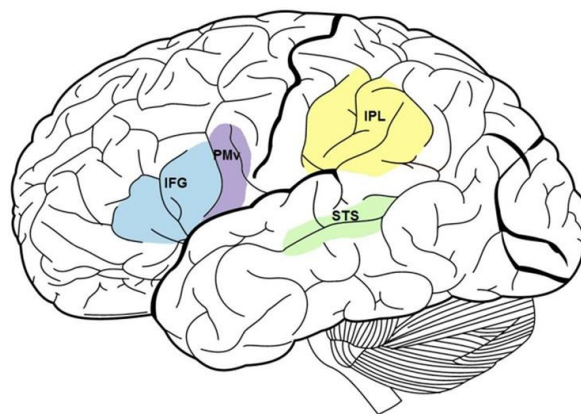


Figura 12. Memoria Procedimental

Copyright © SciRes. Originally published in *Journal of Behavioral and Brain Science*, 2012.

IFG = *inferior frontal gyrus*; PMv = *ventral premotor área*; IPL = *inferior parietal lobule*; STS = *superior temporal sulcus*

El condicionamiento clásico precisa de un buen funcionamiento del sistema límbico, del cerebelo pero también del hipocampo que media en el aprendizaje que reside en el cerebelo (Schmajuk and DiCarlo 1992). El *priming* se ha asociado con la neocorteza y solo en los estudios de neuroimagen funcional, se ha observado una

disminución de la respuesta hemodinámica en la corteza occipital, temporal, y las regiones cerebrales prefrontales (Schott, Henson et al. 2005, Schott, Richardson-Klavehn et al. 2006).

A través de la neuroimagen funcional se puede observar más diferencias entre los dos sistemas de memoria a largo plazo. Estas diferencias se manifiestan en la activación de diferentes áreas cerebrales dependiendo si se recupera información verbal de la memoria (memoria explícita) o se tiene intención de recuperar (memoria implícita) pero se produce un fallo en dicha recuperación. Las regiones que se activan bilateralmente cuando se recupera información verbal son: la corteza parietal, el cíngulo posterior y la corteza prefrontal anterior. Sin embargo, cuando se tiene intención de recuperar se activan de forma bilateral el Área de Brodmann 6 (giro frontal postero-superior) y el área derecha de Área de Brodmann 10 (corteza prefrontal medial anterior derecha) (Schott, Henson et al. 2005). Dichas áreas se muestran a continuación en las figuras 13 y 14.

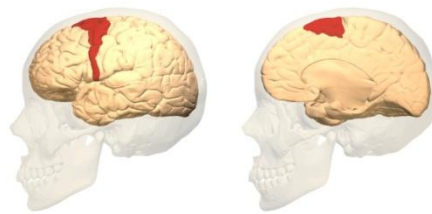


Figura 13. Área de Brodmann 6 (visión lateral y medial)

"BodyParts3D, © The Database Center for Life Science licensed under CC Attribution-Share Alike 2.1 Japan"

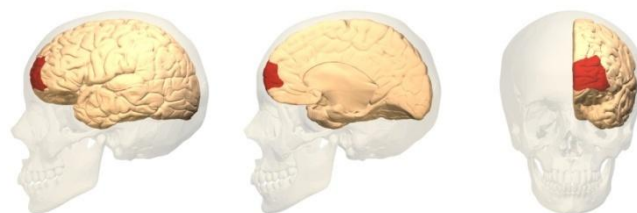


Figura 14. Área de Brodmann 10 (visión lateral, medial y anterior)

"BodyParts3D, © The Database Center for Life Science licensed under CC Attribution-Share Alike 2.1 Japan"

Dentro del bloc de notas viso-espacial de la memoria de trabajo, el procesamiento sensorial de las propiedades del objeto en oposición a las relaciones espaciales se lleva a cabo por la corriente o ruta ventral de la corteza visual (occipito-temporal) y por la corriente o ruta dorsal (occipito-parietal) respectivamente (ver Figura 15). Cuando se produce una lesión en la corriente parietal del mono, se deteriora la capacidad para discriminar las relaciones espaciales mientras que si la lesión se produce en la corriente temporal se deteriora la discriminación y/o el reconocimiento del objeto. Las lesiones anteriores del lóbulo temporal dejan afectada la parte visual de la memoria de trabajo dejando intacta la parte espacial de la misma (Müller and Knight 2006).

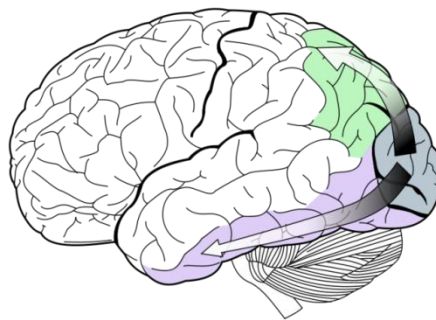


Figura 15. Ruta dorsal y ventral desde corteza visual

GNU Free Documentation License.

El bucle fonológico de la memoria de trabajo utiliza el ensayo o repetición que provoca la activación en una red hemilateral en el hemisferio izquierdo que incluye las regiones premotora y parietal. Sin embargo si el bucle fonológico mantiene la información en ausencia de articulación se activan el área prefrontal anterior y parietal inferior, de forma bilateral. La memoria de trabajo visuoespacial activa una red bilateral en el cerebro que incluye la corteza a lo largo de la parte posterior del surco frontal superior y a lo largo del surco intraparietal (Gruber and von Cramon 2003).

Si durante una tarea centramos la atención en una modalidad visual o auditiva, se aumenta la activación en el área sensorial correspondiente. Pero si la información se

presenta por ambas vías y la atención permanece dividida, se produce una activación en el surco frontal inferior y la circunvolución frontal media (como parte de la corteza prefrontal dorsolateral) y en el surco intraparietal. El aumento de la actividad en la corteza prefrontal dorsolateral durante la atención dividida representa un incremento de la función ejecutiva que implica una mejora tanto en la atención de arriba hacia abajo como en el control de la memoria de trabajo. Además existe una mayor activación en el cerebelo derecho durante la condición experimental de doble tarea (Deprez, Vandebulcke et al. 2013).

3. ENVEJECIMIENTO NORMAL

3.1. Concepto

A lo largo de nuestras vidas crecemos, nos desarrollamos y envejecemos. Los cambios que se dan con la edad pueden ser vistos como una condición o como un estado. Si se ven como una condición, son susceptibles de tratamiento, como por ejemplo la presbicia y si se ven como un estado, es una fase del desarrollo humano que implica un deterioro que no susceptible de tratamiento. Factores que pueden considerarse alterados con la edad son por ejemplo: cambios sensoriales, limitaciones físicas, enlentecimiento de las respuestas, etc. (Smith and Bondi 2013).

Se ha diferenciado entre el envejecimiento exitoso del envejecimiento típico. El envejecimiento exitoso es aquel que se produce cuando las personas presentan una baja probabilidad de enfermedad y de la discapacidad relacionada con la misma, una alta capacidad funcional cognitiva y física, y un compromiso activo con la vida. Algo que solo se da en una parte muy pequeña de la población (Rowe and Kahn 1997). El envejecimiento típico es aquel que acepta que existan enfermedades asociadas a la edad, condiciones médicas comunes y medicaciones de uso en esta edad (Smith and Bondi 2013).

Existe una reducción, que es común durante el envejecimiento, de las capacidades cognitivas específicas como la velocidad mental, la función ejecutiva y la memoria episódica. Las habilidades verbales y el conocimiento del mundo, habitualmente se mantienen (Fjell, McEvoy et al.). A medida que los seres humanos van envejeciendo se produce una decadencia en la memoria implícita y explícita (Davis, Cohen et al. 1990)

Con la edad pueden aparecer dificultades en la memoria episódica. Disminuye la capacidad para codificar la información y se deteriora la habilidad para recuperar la información. Las personas mayores presentan una disminución de la actividad de la corteza prefrontal durante la codificación verbal como no verbal (Naveh-Benjamin, Moscovitch et al. 2013) . Sin embargo presentan una activación tanto de la corteza prefrontal derecha como izquierda durante la recuperación de información, al contrario que los jóvenes que solo presentan una activación de la corteza prefrontal izquierda (Cabeza, McIntosh et al. 1997).

Otro cambio que se produce si comparamos adultos jóvenes con ancianos es un enlentecimiento de la memoria de trabajo, dado que presentan una disminución de la activación en la corteza prefrontal dorsolateral (Rypma and D'Esposito 2000). Las tareas verbal y espacial de la memoria de trabajo producen diferentes activaciones si se trata de un adulto joven o de un anciano. En el adulto joven se produce una activación durante las tareas espaciales de la corteza prefrontal dorsolateral (CPF DL) derecha y una activación de la CPF DL izquierda durante las tareas verbales. Sin embargo en el anciano se produce una mayor activación tanto izquierda como derecha de la CPF DL tanto si la tarea es espacial como si es verbal, sugiriendo un reclutamiento para compensar el declive neurológico (Reuter-Lorenz, Jonides et al. 2000). Pese a ello, al comparar la codificación y la recuperación tanto de palabras como de objetos, en las personas mayores existe una disminución en el reconocimiento de palabras pero no existen diferencias frente a los adultos jóvenes en el reconocimiento de objetos (Grady, McIntosh et al. 1999).

En líneas generales, a nivel neuropsicológico, lo que distingue el envejecimiento cognitivo es una disminución en la velocidad de procesamiento cognitivo. Dicha

disminución se da en múltiples dominios cognitivos incluidos el lenguaje, la atención, la memoria y las funciones ejecutivas (Salthouse 2009).

La neuroimagen revela que con la edad, las pérdidas de materia gris en el hipocampo se aceleran significativamente en relación con las pérdidas de materia gris en otras partes del cerebro. La pérdida de volumen cortical es desproporcionada en los lóbulos frontales y aumenta la hiperintensidad de la señal en la sustancia blanca. Otro cambio que sucede en individuos normales de edad muy avanzada es que tienen una pérdida proporcionalmente mayor de materia blanca que de materia gris, tanto cerebral como del cerebelo (Jernigan, Archibald et al. 2001). A medida que envejecemos se produce una reducción proporcionalmente mayor en el núcleo accumbens, el núcleo caudado, la corteza en general, el tálamo y el cerebelo. Además se produce un aumento proporcional del tercer ventrículo y de los ventrículos laterales. Los cambios de volumen proporcionalmente más pequeños (es decir, menos del 20%) suceden en áreas como el hipocampo y la sustancia blanca cerebral (Walhovd, Fjell et al. 2005). Por lo tanto, pese a no ser especialmente vulnerable el hipocampo no se libra de presentar una disminución de volumen durante el envejecimiento normal (Walhovd, Westlye et al. 2011).

En cuanto a los estudios genéticos que podrían indicarnos que personas tienen más probabilidades de presentar un envejecimiento exitoso, no han sido concluyentes. El desempeño de la memoria y la actividad del hipocampo están relacionados con la variabilidad en los genes que codifican las proteínas de la cascada de señalización. Los genes humanos que codifican la adenilato ciclasa 8 (ADCY8), la subunidad γ catalítica dependiente de AMPc de la proteína quinasa (PRKACG), la subunidad γ de la proteína quinasa II calcio-calmodulina dependiente (CAMKIIG), las subunidades ionotrópicas 2a y 2b del receptor de glutamato NMDA (GRIN2A, GRIN2B), receptor metabotrópico

de glutamato 3 (GRM3), y la α proteína quinasa C (PRKCA) son importantes para la función de la memoria humana. Parecen formar un grupo con un fuerte impacto en el rendimiento de la memoria humana. La variabilidad genética de las moléculas de señalización relacionadas con la memoria contribuye a que existan diferencias interindividuales en la memoria episódica y activaciones cerebrales relacionadas con la misma (Dominique and Papassotiropoulos 2006).

En una revisión sistemática realizada por *Glatt et al.* en 2007 se repasaba los genes relacionados con el envejecimiento. Los estudios que revisó habían evaluado genes que se implicaban en el mantenimiento del colesterol y los niveles de lípidos y lipoproteínas, genes que influyen en la inflamación y en la respuesta inmunológica, genes que intervienen en el ciclo, el crecimiento, la motilidad, y la señalización celular, también aquellos que están implicados en el metabolismo de medicamentos, genes que median en la circulación, la presión sanguínea y la coagulación. Presentaban una asociación positiva o negativa con diversos genes TGF β , SIRT3, PON1, PAI1, p53, MTHFR, MtDNA, KL, IL10, IL6, HSP70-Hom, HSP70-1, HLA-DRB1, GSTT1 y APOE. No aparece en dicha revisión ningún gen relacionado con la conectividad cerebral (Glatt, Chayavichitsilp et al. 2007).

La capacidad cognitiva de las personas mayores y la disminución cognitiva relacionada con la edad han sido los factores que más se han considerado para el estudio de los endofenotipos cognitivos durante el envejecimiento normal (Harris and Deary 2011). El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) se ha asociado con el aprendizaje y la memoria que requieren del correcto funcionamiento del hipocampo y la Catecol-orto-metil-transferasa (COMT) se ha asociado con endofenotipos ejecutivos y con la cognición. Ambos presentan polimorfismos que se han asociado con una función cognitiva normal (Payton 2009). Otros genes que fueron seleccionados para el estudio

de enfermedades mentales como la esquizofrenia posteriormente se han asociado con la función cognitiva, como por ejemplo el DTNBP1 (*dystrobrevin binding protein 1*) (Zhang, Burdick et al. 2010).

3.2. Quejas subjetivas de memoria.

Las personas son conscientes de sus fallos de memoria al inicio de un deterioro cognitivo. Así, las personas con una afectación de la memoria muestran más quejas que las personas mayores normales. Existe una controversia sobre si una evaluación neuropsicológica presenta la suficiente sensibilidad como para detectar alteraciones en estos estadios. Schmand et al. consideran que no tiene dicha sensibilidad (Schmand, Jonker et al. 1996) y Barabash et al. consideran que podrían tener la suficiente sensibilidad, aunque esta se podría incrementar si se realizaran otras determinaciones (Barabash, Marcos et al. 2009).

Desde la concepción del DCL como entidad diagnóstica el papel de las quejas subjetivas de memoria (QSM) fue reconocido por Petersen et al. en la formulación inicial de los criterios diagnósticos (Petersen, Smith et al. 1997).

La propia evaluación subjetiva del individuo sobre el funcionamiento de su memoria puede no reflejar una valoración exacta de la existencia de un déficit de memoria real. Por otro lado una valoración inexacta podría indicar una falta de conciencia de los cambios en la memoria o de las dificultades con la memoria. Por ello se consideraba que una proporción mayor de los individuos que manifestaban dichas quejas podrían no tenerlas y los que no llegaban a manifestarlas pero las presentaban podría no solicitar ayuda. La cuestión clave que algunos individuos con DCL y cambios importantes en la memoria pueden carecer de la conciencia de dichos cambios, y por lo tanto no pueden expresar QSM. Por ello dicho criterio se cambió, pasando a ser

necesaria la corroboración por parte de un informante válido (Apostolova and Cummings 2008). Si las QSM están presentes, es importante identificar si esto refleja una valoración exacta del funcionamiento de la memoria, lo que sugiere una buena conciencia del déficit, o si las quejas son inexactas, lo que sugiere mayores o menores dificultades de las que el déficit de memoria real indicaría. Si las QSM están ausentes; podría reflejar la ausencia de problemas de memoria o una valoración inexacta de funcionamiento de la memoria indicando poca conciencia del déficit.

En un estudio realizado en 2014, sobre 1905 participantes voluntarios que no vivían en medios residenciales y que tenían una edad de entre 65 y 85 años, las QSM se encontraron en un tercio (33,5%) de los encuestados. Las personas que refirieron QSM eran más propensas a informar de la presencia de trastornos psicológicos, dificultades en su funcionamiento habitual, y una autoevaluación de su salud física y mental más negativa. Tras ajustar por diversas variables se encontró una asociación significativa entre las QSM y dichos factores. Las QSM deben de ser consideradas cuando se presentan como posibles indicadores de la presencia de psicopatología y precisan de ser evaluadas a nivel clínico (Mewton, Sachdev et al. 2014).

La relevancia de las QSM es controvertida. Mientras que existen autores que consideran que estas quejas merecen valorarse como una posible señal temprana de demencia (Jonker, Geerlings et al. 2000). Otros sugieren que las QSM se basan en una evaluación de las capacidades cognitivas generales en lugar de reflejar un funcionamiento preciso del rendimiento de la memoria (Clement, Belleville et al. 2008).

4. DETERIORO COGNITIVO LIGERO

4.1. Concepto y clasificación del DCL.

La pérdida de memoria asociada a la edad ha sido un hecho constatado desde mediados del siglo XX, aunque existían precedentes anteriores sobre el tema, estos eran más difusos (Bleuler and Brill 1924). El primero es, cuando Kral en 1962 diferencia entre “olvidos seniles benignos” y los “malignos” (Encinas Mejías 2006). La primera reseña del término *mild cognitive impairment* (en su voz inglesa) fue propuesta por Flicker, Ferris y Reisberg en 1991 para hacer referencia a un grupo de pacientes que presentaban deterioro cognitivo pero no podían ser diagnosticados de demencia y que además, mostraron una disminución de sus capacidades cognitivas a lo largo del estudio (Flicker, Ferris et al. 1991).

Desde entonces se han realizado múltiples estudios partiendo desde las quejas subjetivas de memoria, las cuales se incrementan con la edad, y que se relacionan con el inicio de la demencia (de León, Llanero-Luque et al. 2010). Pero fue en 1995 cuando *Petersen et al.* describen una nueva entidad nosológica, el deterioro cognitivo ligero (DCL) (Petersen, Smith et al. 1999).

Esta nueva entidad describiría a aquellos individuos que sin presentar una demencia presentarían una alteración cognitiva. Sin embargo, la diferenciación no es tan sencilla. Existe un solapamiento del DCL con respecto a la normalidad y a la demencia, de tal manera que las personas con DCL más leve serían difícilmente diferenciables de aquellos, que aunque normales, tuvieran un peor rendimiento cognitivo. E igualmente ocurriría cuando el DCL fuera más grave y la demencia más leve (Petersen 2004). A nivel grafico se puede observar con más claridad (figura 16).

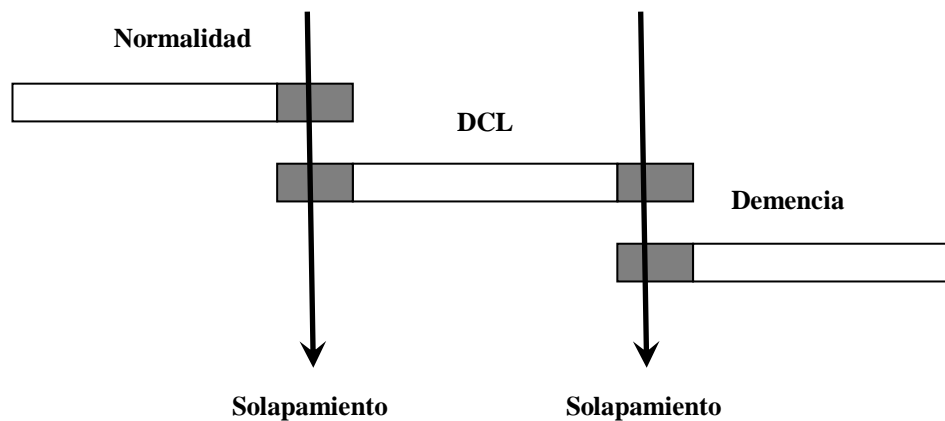


Figura 16. Solapamiento del DCL con la Normalidad y con la Demencia

Modificado de (Petersen 2004)

La Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) denomina al DCL, *Mild Cognitive Decline* y lo define como un síndrome caracterizado por una alteración adquirida y prolongada de una o varias funciones cognitivas, que no se corresponde con un síndrome focal y no cumple criterios suficientes de gravedad para ser calificado de demencia (Organización Mundial de la Salud. 2004). La *American Psychiatric Association* en la anterior versión del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM IV-TR) clasificaba el DCL dentro de los Trastornos Cognitivos no especificados (Association 2000).

Sin embargo, en su última versión (DSM-5) lo denomina Trastorno Neurocognitivo Ligero en contraposición a la demencia que la denomina Trastorno Neurocognitivo Mayor. Los dominios que deben de ser evaluados para determinar una mayor o menor afectación neurocognitiva son: la atención compleja, las funciones

ejecutivas, el aprendizaje y la memoria, el lenguaje, el dominio perceptivo-motor y la cognición social (American Psychiatric Association 2013).

Petersen en el 2004 realiza una clasificación del DCL en función de si existían uno o varios dominios cognitivos afectados (Petersen 2004). Diferencia así:

- **DCL de dominio único:** Se presenta afectado un único dominio cognitivo.
 - DCL amnésico: incluye aquellos pacientes que presentan una afectación en el dominio del aprendizaje y la memoria.
 - DCL no amnésico: los pacientes tienen afecto uno de dominios cognitivos pero la memoria está intacta.
- **DCL multi-dominio:** Se presentan afectados al menos dos dominios cognitivos.
 - DCL multi-dominio amnésico: Uno de los dominios afectados debe ser el de la memoria y el aprendizaje.
 - DCL multi-dominio no amnésico: Se ven afectados dos o más dominios cognitivos pero el de la memoria y el aprendizaje permanece intacto.

El DCL ha sido considerado como una entidad clínica diferenciada y un estadio previo de la demencia (Petersen and Morris 2005). Otros autores han sido más críticos al respecto, considerando que el DCL no es una entidad al ser un concepto muy heterogéneo con causas subyacentes objeto de tratamiento (Gauthier and Touchon 2005). En la actualidad se considera un factor de riesgo de evolución a EA, dado que alrededor del 35% de los pacientes con DCL progresar a EA, con una tasa anual de conversión de entre un 5 y un 10% (Mitchell 2009).

4.2. Criterios para el diagnóstico de DCL.

Las diferencias en los criterios aplicados para el diagnóstico de DCL han sido un problema para homogenización de los diferentes estudios que se han realizado. Este hecho tiene otra consecuencia, la imposibilidad de poder extrapolar conclusiones de dichos estudios al provocar resultados dispares. Así, se pone de manifiesto la relevancia de la utilización de unos criterios unificados.

Inicialmente para que una persona pudiera ser diagnosticada DCL debía de presentar los siguientes criterios (Petersen, Smith et al. 1999):

- Quejas subjetivas de pérdida de memoria preferiblemente corroboradas por un informante fiable
- Alteración de la memoria mayor de la esperada para la edad y el nivel de educación del sujeto.
- Funciones cognitivas generales preservadas
- Actividades de la vida diaria intactas
- Ausencia de demencia

Con posterioridad resaltan la importancia de que la alteración de la memoria pueda ser objetivada, por lo que modifican dicho criterio (Petersen, Doody et al. 2001). De tal forma que queda de la siguiente manera: Pérdida de memoria objetiva, teniendo en cuenta la edad y el nivel educativo del sujeto. Con esta última modificación, los criterios han sido utilizados por muchos autores para hacer el diagnóstico de los pacientes con DCL.

La *American Psychiatric Association* establece en el DSM-5 los siguientes criterios diagnósticos para el Trastorno Neurocognitivo Menor o DCL:

- A. Evidencia de una disminución cognitiva modesta desde un nivel previo en uno o más de los dominios cognitivos.
 - a. Preocupación del individuo, un informante con conocimiento, o que para el clínico haya habido una disminución leve en la función cognitiva.
 - b. Un deterioro modesto en el desarrollo cognitivo, preferiblemente documentado por un test neuropsicológico estandarizado, o en su ausencia cualquier evaluación clínica cuantificada.
- B. Los déficits cognitivos no interfieren con la capacidad para desarrollar de forma independiente las actividades diarias.
- C. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en una situación de delirium.
- D. Los déficits cognitivos no se explican mejor por otro trastorno mental.

4.3. Epidemiología.

La diversidad de criterios utilizados para la definición del DCL, las diferentes metodologías de los estudios y los diferentes criterios de selección de sujetos que participaron en los diferentes estudios, hace que la prevalencia del DCL sea muy dispersa (Lopez, Jagust et al. 2003).

DeCarli en una revisión que hizo sobre el tema estimaba una prevalencia de quejas de memoria dentro de la comunidad que variaba desde el 22% al 56%. Si se centraba en el deterioro de memoria asociado a la edad este porcentaje llegaba al 20%. La prevalencia del DCL se situaba entre un 6-8%. Por otro lado si se utilizan criterios más restrictivos como los de Petersen (Petersen, Smith et al. 1999), la prevalencia se sitúa en torno al 3% (DeCarli 2003).

La prevalencia estimada en el DMS-5 para el DCL o Trastorno Neurocognitivo Menor es del 2-10% a la edad de 65 años y del 5 al 25% a la edad de 85 años (American Psychiatric Association 2013).

4.4 Evaluación neuropsicológica.

La necesidad de poder precisar con pruebas objetivables el deterioro de la memoria, más allá de la evaluación clínica, hace imprescindible la utilización de pruebas neuropsicológicas para confirmar y describir la posible alteración de algún dominio cognitivo. Para poder evaluar los distintos dominios cognitivos, las pruebas neuropsicológicas han de tener validez y ser fiables, es decir, que midan lo que realmente dicen estar midiendo y que las mediciones presenten estabilidad. Además es necesario que estén validadas para la población en las que se va a utilizar.

Los diferentes dominios cognitivos a evaluar para poder diferenciar si hay o no afectación y si esta es o no patológica son:

- **Atención Compleja:** dentro de este dominio se incluye la atención sostenida, la atención dividida, la atención selectiva y la velocidad de procesamiento.
- **Funciones Ejecutivas:** la planificación, la toma de decisiones, la memoria de trabajo, la respuesta a la retroalimentación / la rectificación o corrección de los errores, la habituación / la inhibición y la flexibilidad mental.
- **Aprendizaje y Memoria:** se entiende por aprendizaje la introducción dentro de la memoria de información. Dentro del dominio de la memoria se encuentra la memoria inmediata o sensorial, la memoria a corto plazo (cerciorándose de la recuperación de recuerdos de forma libre o con pistas o el reconocimiento), la memoria a largo plazo explícita (semántica y episódica) y la memoria a largo plazo implícita.
- **Lenguaje:** Lenguaje expresivo (nominar, encontrar palabras, la fluencia, la gramática y la sintaxis) y el lenguaje receptivo.

- **Habilidades perceptivo-motoras:** Se incluyen las praxias, las gnosias, y las habilidades perceptivo-motoras, viso-perceptivas y viso-constructivas.
- **Cognición social:** Incluye el procesamiento emocional o reconocimiento de emociones, la Teoría de la mente, la percepción social, el conocimiento social y el estilo atribucional.

Siendo estos los dominios cognitivos las pruebas neuropsicológicas que los evalúan van a ser múltiples en función del dominio que se haya querido evaluar. El diseño de las pruebas hace que un mismo test pueda evaluar diversos dominios. Los diferentes dominios y las pruebas que aportan información al respecto son:

- La atención, el aprendizaje y la memoria se miden a través de la retención con pruebas como el *Continuous Performance Test* (CPT), la prueba de la Memoria Lógica, retención de la reproducción de información presentada de forma visual o auditiva, como con el *Auditory Verbal Learning Test* (AVLT). La velocidad de procesamiento, y en ocasiones el lenguaje, se mide a través de la búsqueda de símbolos, la fluencia categorial o el *Controlled Oral Word Association Test* (COWAT).
- El lenguaje es evaluado a través de la comprensión verbal y los test que lo evalúan son aquellos que miden vocabulario, información o similitudes, como el *Boston Naming Test* o el *Wide Range Achievement Test* (WRAT).
- Las habilidades perceptivo-motoras son evaluadas a través de la organización perceptual a través de test como: Completar imágenes, Diseñar Bloques, Matrices de razonamiento, la Figura de Rey, la reproducción visual, la codificación de símbolos digitales, el *Trail Making Test A* o *B* (TMT A o TMT B) o el *Benton Visual Form Discrimination Test* (BVFDF).

- La memoria de trabajo se mide a través de pruebas aritméticas, de pruebas de letras y números y a través del *Digit Span*.
- Las funciones ejecutivas se pueden evaluar a través de test como la Torre de Hanoi o el *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST), el Test de Interferencia Color-Palabra de Stroop, estructurado como prueba neuropsicológica desarrollada por Golden. La cognición social se puede evaluar a través del Test de Reconocimiento Emocional en Caras o el Test de Reconocimiento Emocional en Ojos de Baron Cohen. La Teoría de la mente se podría evaluar a través de *Test de Faux Pas* de Gregory o el Test de Historias TOM de Happé.

4.5. Diagnóstico diferencial del DCL.

Los límites entre la cognición normal y el DCL son difusos y arbitrarios. Además, existe una fase de solapamiento, que dificulta aún más su diferenciación (American Psychiatric Association 2013).

Otras patologías a tener en cuenta son:

- El Delirium, del que se diferencia de una manera relativamente sencilla con una cuidadosa evaluación clínica.
- Los trastornos depresivos, que pueden producir un menor funcionamiento cognitivo. Este cuadro conocido clásicamente como pseudo-demencia depresiva puede producir alteraciones de la memoria y de las funciones ejecutivas transitorias, pero semejantes a las del DCL.
- Los trastornos específicos del aprendizaje u otros trastornos del neurodesarrollo que pueden presentar un estado basal difícil de diferenciar del DCL cuando alcanzan la senectud.

- Cuadros de origen neurológico o enfermedades sistémicas. Para los primeros será preciso una cuidadosa exploración neurológica y la realización de pruebas complementarias como una resonancia magnética o una tomografía axial computerizada. Esto nos serviría para descartar traumatismos, neoplásicas o afectaciones vasculares. Para las segundas además de la exploración clínica será preciso descartar la presencia de infecciones (Treponema Palidum, enfermedad de Lyme, complejo demencia-sida, meningitis bacterianas, encefalitis virales), alteraciones iónicas, déficits de vitaminas (B₁₂, Tiamina y Acido Fólico), alteraciones tiroideas u otras alteraciones endocrino-metabólicas (Senties-Madrid and Estañol-Vidal 2006).

4.6. Evolución del DCL.

Petersen fue de los primeros autores en caracterizar y diferenciar el DCL. Así mismo puso en relación el tipo de DCL con la posible evolución que pudiera tener. Desde hace años se ha relacionado el DCL como un estadio previo a la EA. Según sus primeros estudios la tasa de conversión a EA era aproximadamente de un 12% al año, tras un seguimiento después del diagnóstico, de al menos 7 años (Petersen, Smith et al. 1999).

Otros estudios han puesto de manifiesto otras tasas de evolución fluctuando las mismas desde un 3 a un 63% (Smith and Bondi 2013). Marcos et al. realizaron un estudio donde un 46,3% de los pacientes evolucionaban a EA con una tasa anual de conversión del 0,154 paciente-año (Marcos, Gil et al. 2006).

Petersen también observó que tanto los de dominio único, los multi-dominio evolucionaban a EA con una tasas similares, con la salvedad de que los que tenían alterados dominios no-amnésicos podían evolucionar a otros tipos de demencia que no EA (Petersen 2004).

5. DEMENCIAS

5.1. Concepto de demencia.

La demencia es un síndrome caracterizado por la aparición de un deterioro de las funciones cerebrales superiores, que afecta a uno o múltiples dominios cognitivos y tiene repercusión sobre la capacidad funcional del sujeto.

La *American Psychiatric Association* establece en el DSM-5 (*American Psychiatric Association 2013*) los siguientes criterios diagnósticos para el Trastorno Neurocognitivo Mayor o Demencia:

- A Evidencia de una disminución cognitiva desde un nivel previo en uno o más de los dominios cognitivos.
 - 1. Preocupación del individuo, un informante con conocimiento, o que, para el clínico haya habido una disminución significativa en la función cognitiva.
 - 2. Un deterioro sustancial en el desarrollo cognitivo, preferiblemente documentado por un test neuropsicológico estandarizado, o en su ausencia cualquier evaluación clínica cuantificada.
- B Los déficits cognitivos interfieren con la capacidad para desarrollar de forma independiente las actividades de la vida diaria.
- C Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en una situación de delirium.
- D Los déficits cognitivos no se explican mejor por otro trastorno mental.

En el DSM 5 se establece la necesidad de especificar si la demencia se debe a: EA, Degeneración Fronto-temporal, Enfermedad de Cuerpos de Lewy, Enfermedad Vascular, Traumatismo Craneal, Uso de medicación/sustancias, Infección VIH,

Enfermedad Priónica, Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Huntington, Otras condiciones médicas, Etiología múltiple e Inespecíficas.

La detección temprana de la demencia a menudo depende de diversos instrumentos de evaluación, incluyendo el lenguaje y las pruebas cognitivas administradas para excluir otras causas de la enfermedad o para identificar formas específicas como las anteriormente citadas. El enfoque clínico para el diagnóstico de la demencia por lo general comienza con el reconocimiento de un deterioro progresivo en alguno de los dominios cognitivos. Erróneamente se tiende a pensar que para la existencia de demencia es imprescindible la presencia de un deterioro en la memoria pero no es así. Un paciente puede tener un deterioro en otros dominios cognitivos o presentar una disminución en la capacidad del paciente para llevar a cabo actividades de la vida diaria, o empezar con problemas psiquiátricos, cambios en su personalidad, o problemas de conducta. También es preciso señalar que algunos instrumentos diseñados para el cribado, como las escalas de clasificación de la gravedad inciden mucho sobre la integridad de la memoria sin tener en cuenta factores como la reserva cognitiva o los años de educación del paciente. Es por ello que existen conjuntos de pruebas que evalúan las funciones cognitivas y que están especialmente diseñadas para el despistaje de la demencia.

5.2. Clasificación de las demencias.

La diferenciación de las causas subyacentes de la mayoría de los procesos demenciales, hace que la clasificación etiológica sea la más práctica. Así según Palomo et al. (Palomo and Arriero 2009):

A. Demencias Degenerativas.

- a. Enfermedad de Alzheimer
- b. Demencia por cuerpos de Lewy
- c. Demencia fronto-temporal
- d. Enfermedad de Parkinson
- e. Calcificación de los ganglios basales
- f. Degeneración Estriadonígrica
- g. Demencia talámica
- h. Degeneración espino-cerebelar
- i. Enfermedad de Huntington
- j. Parálisis supranuclear progresiva
- k. Esclerosis múltiples y otros Trastornos desmielinizantes

B. Demencias Vasculares.

- a. Demencia multi-infarto
- b. Demencia por infarto estratégico
- c. Enfermedad de Binswanger
- d. Oclusión de múltiples vasos largos
- e. Estado lacunar
- f. Isquemia crónica

C. Demencias Hidrocefálicas.

- a. Comunicantes normotensivas
- b. No comunicantes

D. Demencias secundarias a procesos infecciosos.

- a. Demencia asociada a VIH
- b. Neurosífilis
- c. Encefalitis vírica
- d. Meningitis fúngica (criptocócica)
- e. Leucoencefalopatía progresiva multifocal
- f. Meningitis crónica

E. Demencia secundaria a una enfermedad priónica.

- a. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
- b. Kuru
- c. Insomnio Familiar Fatal
- d. Síndrome Gerstmann–Sträussler–Scheinker

F. Demencia secundaria a Trastornos Metabólicos.

- a. Patología cardíaca
- b. Fallo pulmonar
- c. Fallo hepático
- d. Trastornos tiroideos
- e. Anemia
- f. Fallo renal crónico
- g. Hipo o hiperglucemia recurrente
- h. Porfiria
- i. Afecciones hematológicas
- j. Síndrome de Cushing
- k. Síndrome de Wilson
- l. Trastornos paratiroideos

- m. Déficit vitamínicos: B1, B12, Ac. Fólico, Niacina, Tiamina.
- n. Hipo o hipernatremia

G. Demencias Tóxicas.

- a. Demencia Alcohólica
- b. Disolventes y otros inhalantes
- c. Terapias antineoplásicas
- d. Agentes psicotrópicos y anti-convulsionantes
- e. Compuesto anticolinérgicos
- f. Corticoesteroides y AINES
- g. Medicación hipotensora y cardiológica
- h. Monóxido de carbono
- i. Pesticidas organoclorados
- j. Tricloroetano y tricloroetileno
- k. Metales: Pb, Hg, As, Ni y otros
- l. Insecticidas organofosforados
- m. Percloroetileno, tolueno
- n. Inhalantes hidrocarbónicos
- o. Otros

H. Demencias Neoplásicas.

- a. Meningioma
- b. Glioblastoma
- c. Síndromes Paraneoplásicos
- d. Otros

I. Demencias secundarias a traumatismos.

- a. Postraumáticas
- b. Demencia pugilística
- c. Hematoma subdural

J. Demencia secundaria a enf. Sistémicas.

- a. Encefalitis límbica
- b. Lupus Eritematoso Sistémico
- c. Enf. Colágeno Vascolar

5.3. Epidemiología

En España, en un estudio de 2010, se obtuvo una prevalencia de demencia del 11% en personas entre 65 y 90 años. Sobre el total de personas diagnosticadas, presentaban EA un 77.7%, Demencia por cuerpos de Lewy un 7.6%, Demencia Vascolar un 6%, Demencia Fronto-temporal un 0.5%, Demencias Secundarias un 4.3%, y demencia indeterminada un 3.8% (Tola-Arribas, Yugueros et al. 2013).

La incidencia de la demencia se comporta de forma diferente dependiendo de la franja de edad. Entre los 65 y 89 años, crece de forma exponencial, con un tiempo de duplicación de 5,4 años. Entre los 91 y 101 años, se sigue un patrón de crecimiento lineal, con un año aumento de 0,5 casos por 100 personas-año. Después de alcanzar su máximo a la edad de 102, disminuye linealmente, con menos de 3,9 casos por 100 persona-año y hay casos observados después de 110 años de edad. Durante tres décadas de la vida, la sexta, la séptima y la octava, la prevalencia de la demencia se duplica aproximadamente cada 5 años. En la novena década, el aumento se ralentiza y desde los 100 años en adelante, disminuye la velocidad de incidencia, hasta en ocho veces (Doblhammer, Fink et al. 2013).

En el DSM 5 se recoge una prevalencia del 1-2% a la edad de 65 años y llega hasta el 30% a la edad de 85 años (American Psychiatric Association 2013).

5.4 Demencia tipo enfermedad de Alzheimer.

Según la CIE 10 (Organización Mundial de la Salud. 2004), la enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad degenerativa cerebral primaria, de etiología desconocida que presenta rasgos neuropatológicos y neuroquímicos característicos. De forma general se caracteriza por presentar un inicio insidioso y lento y evolucionar de forma progresiva durante un periodo que puede oscilar de 1-2 años a varias décadas. Teniendo en cuenta la edad de establecimiento del diagnóstico, desde el punto de vista clínico la EA puede clasificarse en EA de inicio temprano (casos con edad de inicio menor a los 65 años) y EA de inicio tardío (casos con edad de inicio mayor a los 70 años) con un solapamiento entre ambas entre los 65-70 años. Esta clasificación tiene implicaciones genéticas. En los casos con inicio antes de los 65 a 70 años es posible tener antecedentes familiares con una demencia similar, el curso es más rápido y predominan síntomas de lesión en los lóbulos temporales y parietales, como disfasias y/o dispraxias. En los casos de inicio más tardío, el curso tiende a ser más lento y a caracterizarse por un deterioro más global de las funciones corticales superiores.

Las pautas para su diagnóstico según la CIE 10 son:

- a) Presencia de un cuadro demencial.
- b) Comienzo insidioso con un deterioro lento.
- c) Ausencia de datos clínicos o en las exploraciones complementarias que sugieran que el origen pudiera ser debido a otra enfermedad cerebral ó sistémica.
- d) Ausencia de un inicio apoplético, súbito con signos neurológicos focales.
- e) Es necesario precisar cuando existe una demencia vascular de manera simultáneamente.

El grupo de trabajo del *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA) define los criterios específicos para el diagnóstico de EA y EA prodrómica que son los más aplicados internacionalmente (Valls-Pedret, Molinuevo et al. 2010, McKhann, Knopman et al. 2011). Introdujeron el diagnóstico de EA prodrómica para diferenciarlo del de DCL e intentar homogeneizar los criterios diagnósticos (Dubois 2000). Los criterios de investigación para el diagnóstico de EA probable y también para su diagnóstico etiológico en una fase prodrómica fueron establecidos por Dubois (Dubois, Feldman et al. 2007).

Los criterios de investigación para el diagnóstico de EA probable son presentar el criterio A más uno o más de los criterios B, C, D o E que apoyan el diagnóstico.

- 1) Criterio diagnóstico central.
 - A. Presencia de alteración de memoria episódica significativa que incluya las siguientes características:
 - i) Cambio gradual y progresivo de la función mnésica, referido por los pacientes o informadores y de al menos seis meses de evolución.

- ii) Evidencia objetiva de la alteración significativa de la memoria episódica, medida mediante test que evalúen principalmente el déficit de evocación que no mejore con pistas o en las pruebas de reconocimiento, controlando previamente que la fijación haya sido normal.
 - iii) La alteración de memoria episódica puede ser aislada o asociada a otros cambios cognitivos cuando la EA es inicial o conforme ésta avanza.
- 2) Rasgos que apoyan el diagnóstico.
- B. Presencia de atrofia del lóbulo temporal medial.
 - i) Pérdida de volumen hipocampal, córtex entorrinal y amígdala, evidenciada por cambios cualitativos visuales observados en la resonancia magnética (teniendo en cuenta las características de la población de la misma edad) o bien cambios cuantitativos evaluados mediante estudios de volumetría en las regiones de interés (teniendo en cuenta las normas de la población de la misma edad)
 - C. Biomarcador anormal en líquido cefalorraquídeo:
 - i) Concentraciones bajas de amiloide β 1-42, concentraciones incrementadas de tau total o de fosfo-tau, o bien una combinación de estas tres.
 - ii) Otros biomarcadores futuros si están bien validados.
 - D. Patrón específico funcional cerebral mediante tomografía por emisión de positrones:
 - i) Reducción del metabolismo en áreas temporoparietales.
 - ii) Otros ligandos bien validados, incluyendo aquéllos que emergerán en un futuro inmediato, como el compuesto Pittsburgh B o el FDDNP.
 - E. Mutación autosómica dominante probada con un familiar de primer grado afecto.
- 3) Criterios de exclusión
- a) Historia
 - i) Inicio agudo
 - ii) Aparición temprana de los siguientes síntomas: alteración de la marcha, crisis epilépticas, cambios conductuales
 - b) Rasgos clínicos
 - i) Signos neurológicos focales, incluyendo hemiparesia, pérdida sensitiva, déficit en campos visuales
 - ii) Signos extrapiramidales tempranos

- c) Otros trastornos médicos que sean suficientes para causar la alteración de memoria o síntomas relacionados
 - i) No demencia tipo EA.
 - ii) Depresión mayor.
 - iii) Enfermedad cerebrovascular.
 - iv) Alteraciones tóxicas o metabólicas, que requerirán un estudio específico.
 - v) Anormalidades detectadas en las secuencias de resonancia magnética FLAIR o T2 en el lóbulo temporal medial compatibles con procesos infecciosos o vasculares.
- 4) Criterios definitivos para EA

La EA se considerará definitiva si los siguientes criterios están presentes:

- i) Evidencia clínica e histopatológica de la enfermedad (mediante autopsia cerebral o biopsia), aplicando los criterios de la NIA-Reagan para el diagnóstico post mortem de EA; ambos criterios deben estar presentes.
- ii) Evidencia de criterios clínicos y genéticos de EA (mutaciones en el cromosoma 1, 14 o 21); ambos criterios deben estar presentes.

5.4.1. Neurofisiología y Neuropatología

La EA está asociada con dos cambios cerebrales: la presencia de filamentos extracelulares, placas seniles de amiloide constituidas principalmente por β -amiloide, y la presencia de depósitos intracelulares, dentro de las neuronas piramidales, ovillos neurofibrilares de proteína Tau (del Carmen Alonso 2009). En la EA existe una progresión característica de la neuropatología (principalmente de los ovillos neurofibrilares): primero, límbica (corteza entorrinal); segundo, paralímbica (inferotemporal fusiforme); tercero, prefrontal-parietal posterior (Corteza Homotípica); y en cuarto lugar, las áreas sensoriales y motoras primarias (Corteza Idiotípica)(Braak and Braak 1996).

El β -amiloide es un péptido de longitud variable (de 39-43 aminoácidos) y un tamaño de 4-6 kDa, se genera del metabolismo de la proteína precursora del amiloide

(PPA) (Payami, Kaye et al. 1993). El péptido β -amiloide se origina de la proteólisis sobre la PPA, por las acciones enzimáticas secuenciales de la enzima de escisión 1 del sitio beta de la PPA (BACE1), una β -secretasa, y de la γ -secretasa, un complejo de proteínas con presenilina 1 en su núcleo catalítico (Haass and Selkoe 2007). La β -amiloide desencadena una reacción inflamatoria en el cerebro de pacientes con EA (Kalaria, Harshbarger-Kelly et al. 1996). Entre las respuestas que se generan están:

- La unión específica del β -amiloide a proteínas de fase aguda.
- La capacidad del β -amiloide para activar la cascada del complemento.
- La inducción de respuesta en las células gliales en ausencia de pérdida neuronal.
- La secreción y regulación de varios factores y citoquinas por células reactivas estimuladas por el β -amiloide.
- La detección de anticuerpos circulantes que se producen en respuesta a los acúmulos cerebrales de β -amiloide.

En el cerebro humano, el empalme alternativo pre-mRNA de la Tau genera seis isoformas moleculares de esta proteína. La Tau interactúa con la tubulina y promueve su montaje en microtúbulos ayudando a estabilizar su estructura. Los ovillos se producen por la degeneración neurofibrilar de la Tau hiperfosforilada de forma anormal. Esta degeneración no sólo se produce en el cerebro de los pacientes con EA, sino que también se observa en una familia de enfermedades neurodegenerativas relacionadas que se denominan taupatías. Entre dichas taupatías se encuentran la demencia frontotemporal con parkinsonismo ligada al cromosoma 17 (FTDP-17) causada por mutaciones de Tau, la enfermedad de Pick, la degeneración corticobasal, la demencia pugilística, y la parálisis supranuclear progresiva (Iqbal, Liu et al. 2010).

La forma anormal de la tau se hiperfosforilada y se acumula en el citosol de las neuronas de los pacientes con EA. Esto conlleva a que no se una a la tubulina ni promueva el ensamblaje de los microtúbulos, inhibiendo el montaje e interrumpiendo los microtúbulos. Al comienzo de la EA, en la fase de DCL, la tau hiperfosforilada se acumula en el axón y en la fase final se acumula en el soma y en las dendritas. Esto genera una toxicidad que se ha asociado a la acumulación de diferentes tipos de β -amiloides y al reclutamiento concomitante de tau. En consecuencia en la fase de EA establecida se genera una vulnerabilidad sináptica (Ittner and Gotz 2011).

Existen otras hipótesis sobre el desarrollo de la EA. Según la hipótesis vascular el deterioro cognitivo de la EA también se puede asociar con la disfunción y/o degeneración microvascular en el cerebro, la desintegración neurovascular, la función defectuosa de la barrera hemato-encefálica y con alteraciones de los factores vasculares (Zlokovic 2011).

Otra hipótesis, es la hipótesis colinérgica que fue propuesta en 1982 por Bartus. Plantea que las perturbaciones funcionales en la actividad colinérgica se producen en los cerebros de los ancianos sanos y en los pacientes con demencia y que estas alteraciones desempeñan un papel importante en la pérdida de memoria y problemas cognitivos relacionados (Bartus, Dean et al. 1982). Esta hipótesis se basa en la pérdida masiva de células colinérgicas en prosencéfalo de las personas con EA (Whitehouse, Struble et al. 1983).

Los cambios relacionados con la EA en la actividad del sistema colinérgico, darán lugar a la interrupción de la capacidad de modular el control de los recursos de atención entre la información sensorial entrante y los procesos de atención internamente dirigidos a un objetivo. Al principio del proceso de envejecimiento, el aumento de la actividad del

sistema colinérgico actúa para compensar los cambios relacionados con la edad en los procesos de control sensorial y/o ejecutivos. Si la función colinérgica disminuye debido a una enfermedad neurodegenerativa, los ancianos no podrán reclutar entradas colinérgicas de compensación cognitiva, tal y como se produce en los ancianos sanos. Esto dará como resultado la degradación de los procesos que controlan el foco de atención, deteriorándose la memoria de trabajo y la memoria a largo plazo. En última instancia la memoria tendrá un rendimiento cuantitativamente alterado (Dumas and Newhouse 2011).

Una revisión más actualizada sugiere que el agotamiento colinérgico deteriora la capacidad de compensar las lesiones secundarias que afectan al hipocampo. La disminución del BDNF puede ser importante. La eliminación de proyecciones colinérgicas al hipocampo compromete severamente la capacidad de compensar las lesiones subsecuentes. El sistema colinérgico puede jugar un papel importante en la protección de las neuronas del hipocampo, y/o mediar en los mecanismos compensatorios después de una lesión (Craig, Hong et al. 2011). La β -amiloide puede desencadenar la disfunción colinérgica de múltiples formas: actúa sobre los receptores $\alpha 7$ nicotínicos de acetilcolina, afecta a la señalización que realizan los factores de crecimiento neuronal, interfiere en la fosforilación de la proteína Tau, interactúa con la acetilcolinesterasa, y afecta específicamente al proteoma de las neuronas colinérgicas. En consecuencia se genera una pérdida de neuronas colinérgicas (Schliebs and Arendt 2011).

5.4.2. Genética

Tal y como se ha señalado previamente en el apartado referente al diagnóstico, con respecto a la edad de establecimiento de la enfermedad, la EA puede dividirse

clínicamente en EA de inicio precoz y EA de inicio tardío. Ambas tienen un componente genético. Sin embargo el riesgo genético difiere entre ellas. En general, los casos que aparecen antes de los 60-65 años suelen ser casos familiares que se transmiten con herencia mendeliana, por lo que se suelen identificar como EA familiar de inicio precoz, si bien pueden existir casos dentro de este grupo que no tienen patrón de herencia mendeliano. La genética de EA de inicio tardío es más compleja. En general se considera que la susceptibilidad para desarrollar EA después de los 65 años es conferida por numerosos factores de riesgo genético de frecuencia relativamente alta, pero con baja penetrancia y por lo tanto con un tamaño del efecto pequeño. En general a este tipo de casos de EA se les suele llamar “esporádicos” y lo más probable es que estén causados por una combinación de varios factores genéticos y ambientales - lo que se suele denominar como genética compleja - si bien es importante destacar que los estudios de gemelos indican que existe una heredabilidad de hasta un 80% en esta forma de EA y que hasta un 60% -80% de los casos presenta agregación familiar.

Por tanto, a grandes rasgos, se podría decir que los riesgos genéticos para desarrollar una EA pueden clasificarse en tres categorías: raras mutaciones hereditarias autosómicas dominantes que se manifiesta clínicamente antes de los 65 años (inicio temprano la EA), el Polimorfismo genético APOE4, que conlleva un aumento del riesgo de aparición tardía de EA y factores genéticos desconocidos asociados con historia familiar de la EA generalmente de inicio tardío (Bookheimer and Burggren 2009).

5.4.2.1. Genética de EA de inicio precoz:

Con respecto a la EA de inicio precoz, se han identificado mutaciones causales en tres genes: la proteína precursora de amiloide (APP) en el cromosoma 21, la presenilina 1 (PSEN1) en el cromosoma 14 y la presenilina 2 (PSEN2) en el cromosoma 1 (Rocchi,

Pellegrini et al. 2003). Estos genes se heredan con herencia autosómica dominante con una penetrancia de casi el 100% y son responsables de menos de un 5% del total de casos de EA (Shastry and Giblin 1999). La localización cromosómica, la prevalencia y características de las mutaciones así como la edad de aparición de la EA asociada a cada una de ellas se muestra en la Tabla 1. La identificación de estas mutaciones ha permitido establecer el papel esencial de la proteína amiloide en la patogenia de la EA y generar la “hipótesis amiloide” de la EA (Rocchi, Pellegrini et al. 2003, Smith and Bondi 2013).

Localización cromosómica	GEN	% de casos de EA	% casos FAD	Edad (años)	Nº mutaciones
21q21.1	APP	<0,5%	5-20%	43-62	7
14q24	PS-1	2-4%	>80%	35-65	60
1q31-42	PS-2	<0,5%	5%	40-88	2

Tabla 1. Mutaciones asociadas a la EA. FAD: Enfermedad de Alzheimer familiar. APP: Proteína precursora de amiloide. PS-1: Presenilina 1. PS-2 Presenilina 2.

5.4.2.2. Genética de la EA de inicio tardío: Gen APOE.

Con respecto a la EA de origen tardío, el mayor factor de riesgo descrito hasta el momento actual es el gen APOE. El gen de la APOE fue identificado en 1993 como el responsable del ligamiento de la EA con un locus en el cromosoma 19, en familias con inicio tardío de la enfermedad. La diferencia de riesgo para la aparición de EA en fases tardías era del 70% (Corder, Saunders et al. 1993) y aumentaba si un sujeto era portador del alelo e4 (Myers, Schaefer et al. 1996).

Este gen se localiza en la región cromosómica 19q13 y codifica para la apolipoproteína E (ApoE). La ApoE es una proteína plasmática de 299 aminoácidos implicada en el transporte del colesterol y de otros lípidos. Las células expresan APOE para regular el transporte de colesterol y fosfolípidos durante el proceso de reinervación (Poirier 1996).

Se han descrito tres isoformas de apolipoproteína E, apoE2, apoE3 y apoE4, que presentan diferentes propiedades bioquímicas y metabólicas y que difieren entre sí por su afinidad a las lipoproteínas. Estas están codificadas por tres alelos: ApoE- ϵ 2, ApoE- ϵ 3 y ApoE- ϵ 4. Los alelos difieren entre sí por el haplotipo formado por dos polimorfismos no sinónimos de un solo nucleótido (SNPs), el rs429358, que produce una sustitución Cys130Arg, y el rs7412, que produce una sustitución Arg176Cys. Diferentes combinaciones de los polimorfismos de rs429358 y de 7412 forman 3 fenotipos homocigotos : para los alelos ϵ 2 (Cys/Cys, respectivamente), ϵ 3 (Cys/Arg), y ϵ 4 (Arg/Arg) (Ringman, Medina et al. 2009, NCBI 2015) y 3 fenotipos heterocigóticos (ϵ 4/ ϵ 3; ϵ 4/ ϵ 2 y ϵ 3/ ϵ 2) (Poirier 1994). De ellos el alelo ϵ 3 es el más frecuente (aprox. 78.3% in Caucásicos), seguido del ϵ 4 (aprox. 14.5%) y ϵ 2 (aprox. 6.4%), aunque estas frecuencias varían entre poblaciones (Eisenberg, Kuzawa et al. 2010). En la población general española, la frecuencia del alelo 3 es de un 85,5 %, la del alelo 4 es de un 10,4 % y la del alelo 2 de un 4,1% (Valveny, Esteban et al. 1997)

En general se considera que el alelo ϵ 4 es un “alelo de riesgo”, el alelo ϵ 3 es un “alelo de efecto neutro” y el alelo ϵ 2 un “alelo protector” para muchos fenotipos.

El alelo APOE ϵ 4 es un importante factor de riesgo para desarrollar EA esporádica y de comienzo tardío (Locke, Conneally et al. 1995) pero también con la EA de inicio temprano (van Duijn, de Knijff et al. 1994). Está presente en aproximadamente el 40-50% de los pacientes con EA de inicio tardío en comparación con el 20-25% de los controles. Se ha descrito una relación dosis dependiente entre el número de alelos APOE4 y el riesgo de desarrollar EA. Así, la presencia de una copia del alelo APOE ϵ 4 aumenta el riesgo de EA de inicio tardío tres veces y la presencia de dos copias doce veces. En los pacientes con enfermedad de inicio tardío, la presencia de una o dos copias de APOE ϵ 4 conduce a una edad de inicio más temprana (alrededor de 10-20)

años en comparación con los no portadores. (Blacker, Haines et al. 1997). Por otro lado, la variante APOE-2 parece tener un efecto protector y los portadores del alelo tienen menor riesgo para desarrollar EA de aparición tardía (Corder, Saunders et al. 1993, Barabash, Marcos et al. 2007, Bookheimer and Burggren 2009). En los casos de EA de inicio precoz la presencia del alelo APOE ϵ 4 también tiene efecto y hace que la edad de inicio de la demencia en personas portadoras de mutaciones en PSEN1 sea menor.

5.4.2.3. Genética de la EA de inicio tardío: GWAS y endofenotipos.

En los últimos 15 años se han estudiado muchos más genes que podrían implicar una mayor susceptibilidad para desarrollar EA de origen tardío, pero ningún hallazgo ha sido tan concluyente como el de la APOE. Para identificar estos genes se han utilizado diferentes estrategias y abordajes, como corresponde a las enfermedades de herencia compleja. Así, se han realizado estudios de asociación de genes candidatos implicados en la fisiopatología de la enfermedad entre casos y controles para la identificación de variantes con frecuencias diferenciales entre ambos grupos; estudios de asociación de genoma completo a gran escala, que evalúan un conjunto de SNPs y permiten identificar genes de susceptibilidad (*Genome-wide association study*: GWAS); estudios de polimorfismos en un número limitado de genes de interés asociados a endofenotipos de la enfermedad, así como otros métodos.

Además del gen de la APOE, uno de los primeros genes de riesgo identificados, fue el gen de la α 2-macroglobulina, que es un inhibidor de pan-proteasa en suero, también se expresa en el cerebro, y que ha sido implicado en la EA sobre la base de su capacidad para mediar el aclaramiento y la degradación del péptido β -amiloide (Qiu, Strickland et al. 1999). Se han publicado datos de otros muchos genes candidatos, sin embargo los resultados no han sido concluyentes. Por otra parte, es interesante destacar

que en un metaanálisis publicado en 2007 se identificaron una docena de genes, entre todos los estudios publicados, cuyos cambios de base se asociaban con la presencia de EA, con una OR clínicamente significativa. Los genes identificados fueron: ACE, CHRNA2, CST3, ESR1, GAPDH, IDE, MTHFR, NCSTN, PRNP, PSEN1, TF, TFAM y TNF. Alguno de ellos de carácter protector como el TFAM (OR 0.78 [0.62–0.98]; p 0.03) (Bertram, McQueen et al. 2007). Otros genes, como los que codifican para la transferrina y los genes de la hemocromatosis se han asociado con el riesgo de EA, lo que sugiere un papel para el hierro en la patología de la EA (Lehmann, Worwood et al. 2006).

También el estrés oxidativo y la toxicidad del amiloide puede generar daño neuronal. La existencia de mitocondrias disfuncionales pueden generar especies reactivas de oxígeno que provoquen un daño extenso en las macromoléculas y consecuentemente la progresión de la patología amiloide (Verri, Pastoris et al. 2012). Por ello, los genes mitocondriales y el funcionamiento mitocondrial también son de gran interés en la EA (Lakatos, Derbeneva et al. 2010). Existe un aumento de las evidencias que sugieren una asociación razonable entre β -amiloide, toxicidad, disfunción mitocondrial, estrés oxidativo y el daño neuronal en la fisiopatología de la EA (Mancuso, Coppede et al. 2006). Estaríamos por tanto ante un posible marcador de riesgo de EA.

Los avances tecnológicos, como los estudios GWAS, que identifican millones de variantes genéticas simultáneamente a lo largo del genoma, ha permitido identificar más de diez genes de riesgo para el desarrollo de EA de inicio tardío. De ellos, los más relevantes son las variantes en el gen CLU (que codifica la clusterina), gen PICALM (gen de la proteína de ensamblaje de la clatrina ligada fosfatidilinositol), y gen CR1 (que codifica los componentes de complemento (3b / 4b) del receptor 1) que están

implicados en el riesgo genético para desarrollar EA tardía (Harold, Abraham et al. 2009). Jun y cols. publicaron un metaanálisis en 2010 donde comprobaron que la variante del SNP del gen CLU, rs11136000, y la variante del SNP rs3851179 de PICALM tienen un efecto protector (OR= 0,91; IC95%= 0,85-0,96 y OR=0,89; IC95%= 0,84-0,94, respectivamente), mientras que la variante del SNP rs3818361 asociada a CR1 confiere riesgo (OR=1,14; IC95%=1,07-1,22), pero sólo en población caucásica, en contraste con la APOE ε4 cuya asociación era independiente del grupo étnico (Jun, Naj et al. 2010).

Un abordaje interesante para identificar genes implicados en las enfermedades complejas es el estudio de asociación de genes candidatos con endofenotipos o características de la enfermedad. Diferentes autores han estudiado la relación entre las alteraciones específicas de las funciones superiores de los pacientes con EA y factores genéticos. Si nos centramos en la memoria, parece que existe una relación entre esta, y la presencia del alelo APOE4 (O'Hara, Yesavage et al. 1998). Sin embargo, la relación genética con los daños en la función ejecutiva no es tan clara. Mientras algunos autores han encontrado una asociación entre los cambios longitudinales en función ejecutiva y la presencia de APOE4 y un polimorfismo del gen alfa 2 macroglobulina (A2M18i) (McQueen, Bertram et al. 2007), otros no encuentran esta relación con APOE4 (van der Vlies, Pijnenburg et al. 2007). Otros gen, el CHRNA7 ha demostrado tener una fuerte relación con funciones ejecutivas y atención sostenida (Ancin, Santos et al. 2010) y como protector el paso de DCL a EA (Barabash, Marcos et al. 2009). Por tanto, la relación genética con las alteraciones en las funciones ejecutivas es una cuestión abierta.

La asociación de estudios genéticos con otras técnicas, como los niveles en LCR de Aβ42 o tau, o con técnicas de imagen, han permitido detectar genes implicados en procesos como el crecimiento neuronal, la plasticidad sináptica, procesos epigenéticos o

con la función de la memoria. Usando los niveles de tau CSF y p-tau como endofenotipos, es posible identificar variantes genéticas implicadas en la EA. Es más los alelos asociados con los niveles de tau y p-tau inferiores (que podrían ser consideradas de protección) se asocian con un menor riesgo para la EA, un recuento más bajo de ovillos neurofibrilares y lentificación del deterioro cognitivo (Cruchaga, Kauwe et al. 2013).

El estudio de genes asociados con la EA se ha combinado con la utilización de biomarcadores como los niveles de ciertos biomarcadores en el LCR. Kaewe et al. estudiaron varios SNPs de tres genes diferentes, en el gen modulador de la homeostasis del calcio 1 (*calcium homeostasis modulator 1*; CALHM 1), proteína de unión asociada a Grb2 (*GRB-associated binding protein 2*; GAB2), y el receptor neuronal relacionado con la sortilina tipo 1 (*sortilin-related receptor 1*; SORL1). Encontraron que los niveles de A β , se verían afectados mediante la modulación de los niveles intracelulares de calcio, asociándoles con un aumento de los niveles de A β 42 en el LCR (Kauwe, Cruchaga et al. 2010).

Igualmente, se han podido identificar regiones específicas del cerebro influenciados por diferentes loci gracias a la combinación de estudios genéticos con estudios de neuroimagen (Weiner, Veitch et al. 2012).

Por último, es de gran interés destacar el reciente papel que tienen determinados polimorfismos de genes que participan en la mielinización, y en la conectividad frontotemporal. Entre ellos destacan los genes neuroregulina 1 (NRG1) y de su receptor, tirosin kinasa ErbB-4 (ERBB4), pues la alteración de la señalización de NRG1–ErbB produce una reducción del grosor de la mielina y menor velocidad de conducción axonal. Variantes de ambos genes están asociadas con la anisotropía funcional frontal

(medida de la mielinización neuronal) medida con DTI (Winterer, Konrad et al. 2008, Konrad, Vucurevic et al. 2009) y afecta a la microestructura de la sustancia blanca. Finalmente, un tercer gen BACE1 (*β-Site APP-cleaving enzyme 1*) que está implicado en la escisión de la proteína precursora de β amiloide, regula el proceso de mielinización y el grosor de la mielina está asociado con casos de EA esporádico (Wang and Jia 2010). La enzima BACE1 se requiere para escindir el β -amiloide a partir de un precursor más grande. Después de la escisión mediada por la BACE1, el complejo γ -secretasa que contiene la presenilina realiza la escisión final, liberando amiloide- β (Schubert 2006).

Por su papel en la conectividad y el proceso de mielinización, estos genes se han escogido como genes candidatos en esta Tesis, por lo que sus características e implicación se exponen más adelante.

5.4.3. Evaluación neuropsicológica

Las personas con problemas de memoria tienen un mayor riesgo de presentar una demencia. Las personas que presentan un deterioro cognitivo presentan muchas veces QSM. Esas quejas desaparecen con frecuencia cuando la enfermedad progresa dado que la falta de consciencia sobre los déficits de memoria -anosognosia- es muy común. A pesar de su complejidad, se recomienda el estudio de las quejas sobre fenómenos cognitivos debido a su relevancia en la detección precoz de la EA (Peña-Casanova, Sánchez-Benavides et al. 2012).

En la EA existe diversos déficits en la memoria a largo plazo. Los pacientes con EA presentan un déficit generalizado en la memoria explícita (por ejemplo, en el aprendizaje de una lista, en el aprendizaje de una historia, en el aprendizaje de una figura, etc.) y un déficit parcial de la memoria implícita para el material verbal y visuo-

espacial, como por ejemplo una disminución del *priming*, especialmente con la información léxico-semántica. El deterioro en la memoria explícita parece ser el resultado de una alteración en la codificación (aprendizaje) y de la consolidación (retención). La alteración que los pacientes con EA presentan en las pruebas neuropsicológicas no es secundaria a la existencia de problemas en la recuperación de la información aprendida si no que se debe a que la información no se ha retenido. Esto puede llevar a la existencia de Error de intrusión o confabulaciones (Carlesimo and Oscar-Berman 1992). Se considera que los errores de intrusión o confabulaciones se pueden deber a un defecto en la codificación y a la interferencia de información aprendida previamente (Attali, De Anna et al. 2009).

Dentro de la memoria explícita, la memoria episódica es la que mejor evalúa el riesgo de progresión a EA (Artero, Tierney et al. 2003, Aggarwal, Wilson et al. 2005). Además de la memoria episódica, una vez controladas las variables demográficas los estudios prospectivos han asociado la memoria semántica, la memoria de trabajo y la velocidad de percepción con un mayor riesgo de progresión a EA (Artero, Tierney et al. 2003).

Los pacientes con probable EA cometen más errores de intrusión que los controles en una prueba de aprendizaje seriado pero no en una prueba de memoria de diseño (dichas pruebas se realizan para la evaluación de la memoria cuando la información no se presenta de forma verbal (Moye 1997)). La existencia de una mala codificación y recuperación de la información aprendida genera en los pacientes con EA más intrusiones, confabulaciones e imprecisiones y menos respuestas en general que los ancianos sanos. Además, la existencia de confabulaciones en el recuerdo del pasado y en la planificación del futuro se asocia con la presencia de sintomatología psiquiátrica (Kern, Van Gorp et al. 1992, Lee, Akanuma et al. 2007, Attali, De Anna et al. 2009).

Aunque en menor medida que la memoria, las funciones atencionales se ven reducidas en los pacientes con EA. Cahn et al., demostraron deficiencias relativas en la duración de la atención y la memoria de trabajo (medida con el *Digit Span* de la escala de inteligencia para adultos de Wechsler) así como en la velocidad psicomotora (*Trail Making Test*, parte A) en un grupo de pacientes con EA con respecto un grupo control teniendo en cuenta las variables de la edad y la educación. (Cahn, Salmon et al. 1995).

Las funciones visuo-espaciales también se deterioran prematuramente en los pacientes con EA. Lindeboom et al (2002) evaluaron la prueba de VAT (*Visual Association Test*), que es una tarea de aprendizaje breve basado en la mnemotecnia de imágenes, y demostraron la validez y la fiabilidad del instrumento para medir el deterioro de las funciones visuo-espaciales (Lindeboom, Schmand et al. 2002).

Si nos centramos en el lenguaje las pruebas semánticas han demostrado una gran utilidad para diferenciar a los pacientes con EA. La fluencia semántica medida por categorías (animales, vegetales, y frutas) tiene una mayor capacidad de discriminación que la fluencia fonémica medida por letras. Se cree que esta diferenciación se debe a que las estructuras en las que subyace el conocimiento semántico pueden estar ya deterioradas en las fases más tempranas de la EA (Monsch, Bondi et al. 1992). Mientras que la fluencia fonémica requiere de la creación de estrategias de búsqueda basadas principalmente en las representaciones léxicas, las pruebas de fluencia semántica requieren de la búsqueda de extensiones semánticas de un término superordenado (Archilexema), y por lo tanto depende intrínsecamente de la integridad de asociaciones semánticas en el léxico (Rohrer, Salmon et al. 1999).

Henry et al. concluyen que los pacientes con EA tienen más deteriorada la fluencia semántica y el desempeño del BNT (que nos da una medida de la memoria

semántica, imponiendo sólo exigencias mínimas sobre la recuperación difícil) que la fluencia fonémica. El hecho de que el déficit para el BNT es significativamente superior al déficit de la fluencia fonémica sugiere que el déficit de fluencia semántica refleja principalmente un problema con el almacenamiento de la memoria semántica y no dificultades en la recuperación con esfuerzo. Esto sugiere que el déficit en la memoria semántica refleja una degradación de la integridad del almacén semántico, y no un enlentecimiento en recuperación de la información (Henry, Crawford et al. 2004).

Las funciones ejecutivas también se ven afectadas en los pacientes con EA. La resolución de problemas se ve disminuida en las fases iniciales de la EA. El test de Wisconsin que evalúa la solución de problemas, la formación de conceptos y la flexibilidad cognitiva se muestra alterado en los pacientes con EA. Estos consiguen menos categorías y cometen errores perseverantes y un mayor porcentaje de errores que los controles (Bondi, Monsch et al. 1993, Paolo, Tröster et al. 1996). La evaluación de las funciones ejecutivas mediante la Torre de Londres en pacientes con EA, ha demostrado una afectación de las mismas. La Torre de Londres requiere la coordinación de un análisis visuo-espacial, de una manipulación mental de las imágenes, de una memoria de trabajo íntegra, de una representación mental, de una correcta ejecución y de la evaluación de las combinaciones realizadas. Un desempeño pobre en esta prueba podría explicarse por un deterioro de la memoria de trabajo y de la capacidad de inhibición (Rainville, Amieva et al. 2002).

6. MARCADORES DE EVOLUCIÓN

Los marcadores de evolución son aquellos factores de riesgo que condicionan la evolución de anciano sano a DCL y de DCL a EA. En relación con la evolución desde la normalidad hacia la EA se han descrito marcadores biológicos y psicosociales, aunque no existe una sensibilidad o especificidad bien establecidas para dichos marcadores. Independientemente que sean bioquímicos, neuropsicológicos o de neuroimagen (estructural o funcional). Existen otros marcadores, como los socio-sanitarios y los genéticos que nos miden el riesgo que presenta una persona de presentar la enfermedad en función de su presencia o no.

6.1 Marcadores psicosociales.

6.1.1 Marcadores neuropsicológicos

La alteración cognitiva puesta en evidencia mediante valoración neuropsicológica es uno de los marcadores más importantes para hacer el diagnóstico precoz de demencia. Aquellos ancianos que obtienen puntuaciones más bajas en los test neuropsicológicos son los que tienen un riesgo más elevado de desarrollar una EA (Howieson, Dame et al. 1997, Rubin, Storandt et al. 1998). Sin embargo, existe una heterogeneidad significativa en las manifestaciones neuropsicológicas en las primeras etapas de las principales formas de la demencia, sin olvidar la heterogeneidad de la selección de pacientes bajo el epígrafe de DCL. Utilizando unos criterios homogéneos para el DCL, las puntuaciones en recuerdo libre demorado en tareas de memoria episódica, diferencian entre sujetos controles sanos y sujetos con DCL y EA (Petersen 2004).

Una de las primeras áreas afectadas con el deterioro cognitivo es la memoria, así los pacientes con DCL presenta una afectación de la memoria episódica, de la memoria semántica, de la velocidad de percepción (Bennett, Wilson et al. 2002) y de la memoria lógica (Marquis, Moore et al. 2002). La afectación de la memoria declarativa autobiográfica, tanto la episódica como la semántica, aparece en la fases prodrómicas de la EA (Buckley, Saling et al. 2014).

Los aspectos cognitivos como la orientación, el lenguaje, la memoria, la atención/concentración, la comprensión lectora, la praxis, la percepción táctil y visual, el cálculo, el pensamiento abstracto y el curso del tiempo pueden ser medidos, en personas mayores, a través de la subescala cognitiva global (CAMCOG). Esta subescala contiene unos 60 elementos asociados a diferentes áreas neuropsicológicas (Roth and Pousa 2003). Las puntuaciones en dicha subescala, diferencian con un sensibilidad y especificidad elevada aquellos DCL que progresan a EA, de los que permanecen estables (Marcos, Gil et al. 2006).

El lenguaje, la atención, las tareas visoconstructivas, la velocidad de procesamiento y la flexibilidad cognitiva, también pueden verse afectadas. Es posible que la velocidad de procesamiento y la flexibilidad cognitiva sean de las primeras en cambiar al estar relacionadas con la región pre-frontal (Manubens Bertrán 2002). Hay evidencia de déficit en las funciones ejecutivas en los pacientes con DCL, llegando a tener problemas con la inhibición de respuesta, el cambio atencional, y la flexibilidad cognitiva (Traykov, Raoux et al. 2007). Los pacientes con DCL o demencia presentan déficit en el uso de estrategias de aprendizaje. Dicha capacidad, que es otra de las funciones ejecutivas y se evalúa con el test *Hopkins Verbal Learning Test* (HVLТ), puede ser un marcador importante de progresión a EA desde el DCL (Schrijnemaekers, de Jager et al. 2006).

6.1.2 Otros Marcadores psicosociales

Dentro de este tipo de marcadores se engloban la edad, el género, el lugar de residencia, el nivel de estudios alcanzados o escalas de despistaje clínico.

La edad avanzada es un marcador de riesgo de evolución a EA. Cuanto mayor es una persona mayor es el riesgo de evolucionar a EA (Marquis, Moore et al. 2002, Chetelat, Desgranges et al. 2003).

Otro factor es el nivel de estudios, la gran mayoría de los estudios realizados obtienen una OR (2,1 a 7,8) entre el bajo nivel educativo y la posibilidad de desarrollar una demencia (Carnero-Pardo 2000).

Si nos centramos en parámetros evaluados por personal sanitario, el *mini mental state examination* (MMSE) ha sido utilizado como elemento de despistaje para detectar una afectación cognitiva. Así puntuaciones entre 25 y 27 puntos pueden indicar la presencia de un DCL (Fontan-Scheitler, Lorenzo-Otero et al. 2004). Aunque dichas puntuaciones tienen que ser adaptadas en función de la edad y el nivel de estudios (Mungas, Marshall et al. 1996). Además del nivel de estudios otros factores como el género o incluso el lugar de residencia también se ha relacionado con diferencias en la puntuación del MMSE (Pradier, Sakarovitch et al. 2014).

6.2. Marcadores Biológicos

6.2.1 Neuroimagen estructural

El volumen del hipocampo ha sido el centro de los estudios iniciales sobre el DCL y neuroimagen. Inicialmente se relaciono la atrofia del hipocampo, a través de la pérdida de volumen, con la posibilidad de evolución a EA (Convit, De Leon et al. 1997, Jack, Petersen et al. 1999, Apostolova, Dutton et al. 2006). Otros estudios se han

centrado en la medida de la corteza entorrinal y transentorrinal, considerándolas más específicas como marcadores de evolución que el volumen hipocampal (Xu, Jack et al. 2000).

También existe disparidad en los datos hallados, o no encuentran diferencias entre el volumen de la corteza entorrinal y el del hipocampo como predictores de evolución de DCL a EA, o concluyen que el volumen entorrinal derecho es el que mejor predice la conversión con una concordancia del 93,5% (deToledo-Morrell, Stoub et al. 2004).

Las técnicas y la metodología utilizada para los estudios, así como la definición de DCL, hace que en ocasiones, dichos hallazgos sean puestos en duda (Pennanen, Kivipelto et al. 2004)

En un estudio en el que se comparan 20 sujetos con EA, 106 con DCL, y 99 controles no dementes con un seguimiento trimestral durante 1 año se halló que los sujetos con EA tenían una corteza entorrinal más delgada y presentaban puntuaciones cognitivas iniciales más bajas. Una disminución del volumen de la corteza entorrinal predijo un mayor deterioro cognitivo tras un año de seguimiento (Velayudhan, Proitsi et al. 2013).

En un estudio realizado en 2004, fueron reclutados 75 pacientes con DCL y seguidos durante 34 meses. Relacionaron la atrofia temporal medial con la progresión a demencia, siendo un factor independiente de la edad, el género, el nivel educativa, la puntuación del MMSE y de la escala CDR (Korf, Wahlund et al. 2004).

Para una mayor precisión clínica, se ha intentado relacionar la atrofia regional de un área cerebral con el deterioro en un dominio concreto. Así la atrofia en el lóbulo temporal izquierdo medida durante un periodo de 24 meses está asociada a un deterioro en la nominación en DCL (McDonald, Gharapetian et al. 2012).

Tal y como se muestra en la figura 17, la atrofia de la sustancia gris que presentan los pacientes con EA comienza en los lóbulos temporales mediales y el giro fusiforme tres años antes de que los sujetos sean diagnosticados de EA. Posteriormente se extiende a los lóbulos temporales posteriores y lóbulos parietales. En el momento del diagnóstico de EA el patrón se vuelve más grave y se generaliza, llegando a afectar al lóbulo temporal medial, al área temporo-parietal y al lóbulo frontal (Whitwell 2010).

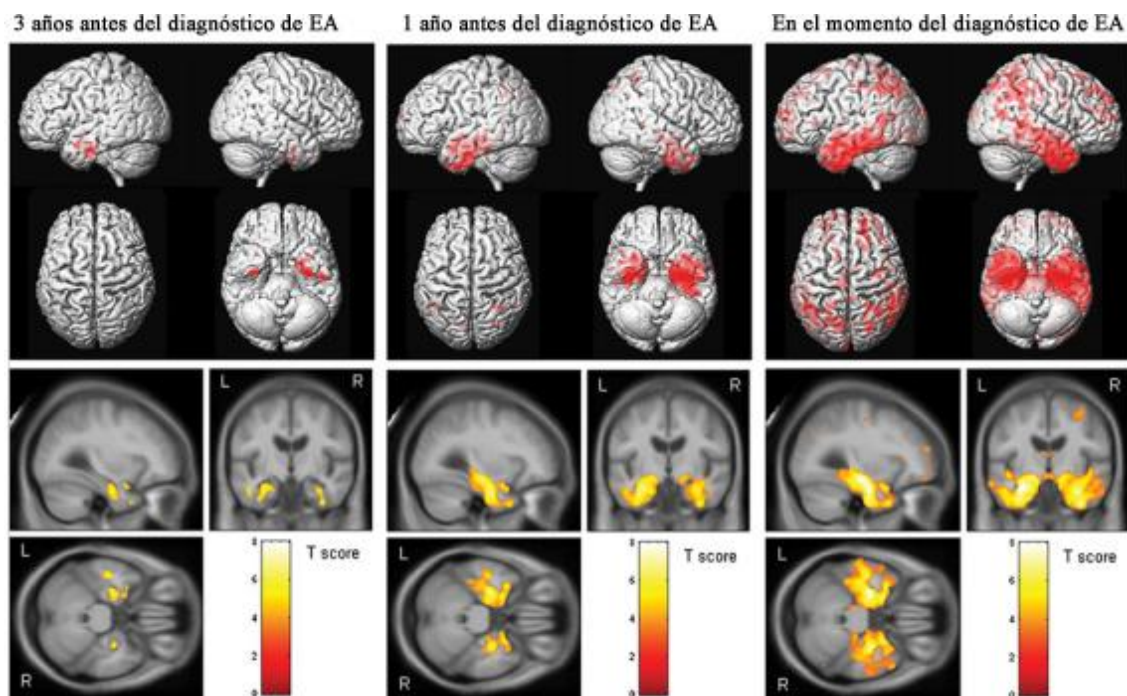


Figura 17. Evolución de la atrofia cortical en los años previos al diagnóstico de EA. L: left; R: right

Imagen modificada de (Whitwell 2010). ©Whitwell (Whitwell, Przybelski et al. 2007)

El estudio de la microestructura del cerebro y de las fibras de la materia blanca a través de las imágenes por tensor de difusión puede ser capaz de detectar cambios sutiles en la sustancia blanca incluso antes de que se manifiesten las alteraciones cognitivas. A través de los estudios de imagen por tensor de difusión se ha comprobado que los sujetos con mayor reserva cognitiva toleran mayores cambios en la sustancia

blanca. En otras palabras, los sujetos con mayor reserva cognitiva tienen mayores capacidades de afrontamiento, presentando un funcionamiento cognitivo normal, a pesar de mostrar alteraciones en la sustancia blanca, tales como aumento en los valores de difusividad axial (Molinuevo, Ripolles et al. 2014).

La utilización de áreas de interés sigue considerándose válida pero debido al tiempo que se precisa para poder realizar dicho análisis han surgido técnicas basadas en software como el *FreeSurfer*, el *Individual Brain Atlases using Statistical Parametric Mapping* (IBASPM) y el *Oxford Centre for Functional MRI of the Brain* (FMRIB) *software library* (FSL) que automatizan la delimitación de áreas cerebrales basadas en una resonancia magnética (Sánchez-Benavides, Gómez-Ansón et al. 2010). La utilización de estos programas ha posibilitado la automatización de la medición del grosor de la corteza cerebral y la delimitación de áreas diferentes para así poder evaluar los cambios que se producen. Un estudio realizado sobre población española refleja diferencias en las funciones ejecutivas y se asocia con una disminución del grosor de la corteza en la totalidad del cerebro y en áreas concretas como el lóbulo frontal izquierdo y la corteza cingulada posterior izquierda (Sánchez-Benavides, Gómez-Ansón et al. 2010).

6.2.2 Neuroimagen funcional

Si nos centramos en la neuroimagen funcional, tanto la tomografía computarizada de emisión de fotón único (SPECT) como la tomografía por emisión de positrones (PET) se han utilizado para el diagnóstico de EA prodrómica. Los estudios longitudinales realizados con SPECT en pacientes con deterioro cognitivo leve que evolucionan a EA mostraron una disminución del flujo sanguíneo cerebral en diferentes áreas cerebrales o en la combinación de varias de ellas, como ejemplo: la corteza frontal

izquierda (Cabranes, de Juan et al. 2004), la corteza prefrontal y áreas parietales (Encinas, de Juan et al. 2003, Caffarra, Ghetti et al. 2008), el hipocampo y la circunvolución del hipocampo (Huang, Wahlund et al. 2002), las circunvoluciones temporales y fusiforme inferior derecha y la circunvolución del hipocampo izquierdo (Caroli, Testa et al. 2007), la corteza parietal derecha y el hipocampo (Habert, Horn et al. 2011), la corteza temporoparietal (Chetelat, Desgranges et al. 2003), la precuña (Hirao, Ohnishi et al. 2005), la circunvolución cingulada posterior (Huang, Wahlund et al. 2002) y el hipocampo (Ishiwata, Sakayori et al. 2006). La mayoría de ellos utiliza la delimitación región de interés para el estudio de áreas cerebrales cuyo funcionamiento pueda identificarse marcador temprano de progresión a EA.

En un estudio multicéntrico de cohortes prospectivas se objetivó el valor del SPECT cómo marcador de evolución a EA en pacientes con DCL. Se evaluó el flujo sanguíneo cerebral con el marcador (123) I-N isopropil-4-yodoanfetamina. Tras un seguimiento de 3 años se llegó a predecir una conversión a EA con una sensibilidad entre el 76% y el 81%, y una especificidad entre el 39% y 37%. Se obtuvo una *odds ratio* de conversión a EA de 2,5, para un SPECT positivo para los puntos de corte establecidos con el análisis automatizado de las áreas de interés. La combinación de los datos del SPECT con el género y el MMSE obtuvo una *odds ratio* de 20,08 (Ito, Mori et al. 2013).

El rápido desarrollo de las técnicas de imagen molecular con PET ofrece posibilidades importantes para comprender la evolución temporal de los complejos procesos fisiopatológicos en la EA. La acumulación anormal de fibrillas de A β amiloide comienza por una disminución correspondiente en los niveles de A β 42 soluble en líquido céfalo-raquídeo (LCR) y el aumento de la retención en la corteza marcada con el trazador radiactivo de PET, [^{11}C] β -amiloide de Pittsburgh (^{11}C -PiB). Posteriormente se

pone de manifiesto la progresión de la disfunción sináptica mediante la disminución, en la captación de ^{18}F -fluorurodesoxiglucosa (FDG) medida por PET. El metabolismo neuronal y la degeneración neuronal podrían medirse utilizando FDG-PET (Weiner, Veitch et al. 2012). Sin embargo debido al elevado coste económico de la técnica y la dificultad para establecer unos puntos de corte adecuados, al menos con ^{11}C -PiB, no se recomienda su uso generalizado para el diagnóstico prodrómico de la EA (Zhang, Smailagic et al. 2014).

La medición mediante la resonancia magnética cerebral funcional puede aportar datos sobre la fisiopatología y ser a su vez un marcador de evolución. Existen evidencias en el hipocampo de un vínculo entre el aumento de la conectividad local y la disminución de la conectividad intrínseca global en la EA. Esto puede indicar que la hiperactividad del hipocampo, por el aumento de la sincronía neuronal, puede contribuir a los déficits de memoria en la EA. La desconexión global progresiva del hipocampo podría estar asociada con el aumento de la desinhibición de los bucles a través de la circunvolución dentada intrahipocampal, CA3, CA1 y subículo (ver Figura 7), acarreado una elevada sincronía de la actividad en el circuito del hipocampo. La codificación de la memoria, para que sea exitosa, requiere que el hipocampo se coordine con los circuitos corticales en particular con la Red en modo por defecto (Pasquini, Scherr et al. 2014). El estudio de la red neuronal por defecto mediante resonancia magnética funcional se ha identificado como deficiente en pacientes con EA, siendo un posible marcador de evolución desde DCL a EA (Greicius, Srivastava et al. 2004).

Por último, la magnetoencefalografía (MEG) ha demostrado ser un instrumento altamente preciso para valorar la función cerebral de los pacientes. El registro electroencefalográfico de alta resolución, mediante la medición de los cambios en el campo magnético producidos en la neuronas piramidales, puede llegar a reflejar los

cambios histopatológicos de la EA en estadios muy iniciales. Así los pacientes con EA presentan un incremento de las densidades del dipolo en las bandas de bajas frecuencias (δ y θ) que se localizan en las regiones parieto-temporales frente a los pacientes con DCL y estos presentan un incremento en la densidad del dipolo frente a los controles. El problema surge a la hora de poder darle un significado a dichos cambios (Besga, Ortiz et al. 2010).

6.2.3 Marcadores biológicos en el líquido cefalorraquídeo

En la búsqueda de marcadores biológicos, la determinación de ciertas proteínas en el líquido céfalo-raquídeo ha sido objeto de múltiples investigaciones. Las proteínas más estudiadas han sido el amiloide beta ($A\beta$), la tau total (t-tau), y la tau fosforilada (p-tau).

No se ha encontrado un marcador de evolución que determine un riesgo para los pacientes diagnosticados de DCL. Sin embargo, la combinación de las determinaciones de $A\beta$ -42 y t-tau en el LCR pueden discriminar entre los pacientes con deterioro cognitivo leve estable y pacientes con deterioro cognitivo leve que progresa a EA u otros tipos de demencia. La disminución de $A\beta$ -42 y el aumento de los niveles de tau, han resultado ser un predictor de la progresión del DCL a EA. Además, las mediciones de LCR de p-tau y $A\beta$ -42 pueden ayudar en el diagnóstico de la demencia vascular o demencia frontotemporal en el diagnóstico diferencial de EA. La tau en combinación con $A\beta$ -42 o en combinación con el $A\beta$ -37 / $A\beta$ -42 o $A\beta$ -38 / $A\beta$ -42 ayuda a la discriminación entre EA y la demencia por cuerpos de Lewy (Frankfort, Tulner et al. 2008).

Alrededor del 90% de los pacientes con DCL y niveles patológicos de biomarcadores en LCR al inicio del mismo, pueden llegar a desarrollar EA dentro de los

siguientes 9 ó 10 años. Los niveles de A β -42 están totalmente disminuidos al menos de 5 a 10 años antes de la conversión a EA, mientras que t-tau y p-tau parecen ser marcadores posteriores (Buchhave, Minthon et al. 2012).

La combinación de la determinación de diversas proteínas con otros marcadores también ha sido objeto de estudio. Una de las principales combinaciones ha sido con los estudios de neuroimagen. Así la atrofia temporal medial se ha asociado con niveles más bajos de A β 1-42 en DCL. Mientras que la atrofia posterior se ha asociado con niveles elevados de tau en DCL y EA. Lehmann et al. concluyen que la atrofia posterior podría predecir la conversión a EA en el DCL y que podrían existir relaciones diferenciales entre los biomarcadores del LCR y los patrones de atrofia regionales (Lehmann, Koedam et al. 2013).

Si nos centramos en otras detecciones que se pueden realizar en el LCR, existe una relación entre las concentraciones elevadas de cortisol y los pacientes con EA o DCLa en comparación con los sujetos con DCL no amnésico o con cognición normal. Esto puede sugerir la existencia de una desregulación del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal en la etapa de evolución del DCL a EA y que puede acelerar la progresión de la enfermedad y del deterioro cognitivo (Popp, Wolfsgruber et al. 2015).

Por último, los estudios celulares sugieren que los esfingolípidos pueden provocar o acelerar la patología secundaria a los depósitos de beta-amiloide (A β) y de tau. Los niveles de líquido cefalorraquídeo (LCR) de los esfingolípidos (ceramidas y esfingomielinas), se relacionan con los niveles de beta-amiloide (A β 1-42, A β X-38, A β X-40, y A β X-42) y tau (t-tau y p-tau181). En personas cognitivamente normales con mayor riesgo de enfermedad de Alzheimer, la presencia de niveles elevados de esfingolípidos en el LCR, A β y tau podrían indicar el inicio temprano de la

etiopatogénesis de la EA y podría suponer un objetivo terapéutico (Mielke, Haughey et al. 2014).

6.2.4 Marcadores genéticos

Al igual que sucede con otros aspectos asociados con el deterioro cognitivo la genética ha sido un aspecto muy estudiado. Se ha podido determinar que tanto en el envejecimiento cognitivo sin demencia asociada y la EA esporádica son genéticamente heterogéneos (Harris and Deary 2011). Los primeros momentos del desarrollo de un DCL pueden reflejar las influencias genéticas de polimorfismos que pueden estar relacionados tanto con los cambios cognitivos normales y como con los que puedan predecir una evolución a una EA (Dixon, DeCarlo et al. 2014).

Hasta el momento actual se han descrito pocos genes que puedan ser considerados marcadores de evolución a EA a partir de DCL. Se ha descrito que genes como *CHRNA7* o *ACT* tienen un efecto modulador del tiempo de evolución a EA una vez que se ha establecido el DCL. El gen *APOE*, por ejemplo, no tiene efecto sobre la evolución a EA una vez se ha establecido el DCL y el riesgo que confiere la presencia del alelo *APOE4* es similar para desarrollar DCL o EA. (Barabash, Marcos et al. 2009).

Algunos de estos genes participan en la susceptibilidad genética para funciones cognitivas en DCL, como el gen de la *COMT* y el *BDNF* (Erickson, Kim et al. 2008). El gen *CHRNA7* ha demostrado tener una fuerte relación con funciones ejecutivas y atención sostenida (Ancin, Santos et al. 2010). Sin embargo, la realidad es que los estudios que asocien un gen con el riesgo de progresión a EA o con el deterioro de alguna función neuropsicológica son limitados.

6.2.5 Otros Marcadores biológicos

Dentro de otros factores biológicos se incluyen otros parámetros médicos que puedan influir el desarrollo de una EA. Se ha demostrado que niveles de colesterol elevados o una presión arterial sistólica elevada se relacionan con mayor riesgo de desarrollar una EA (Kivipelto, Helkala et al. 2002). El colesterol sérico total en la mediana edad se asoció con un mayor riesgo de EA y de demencia vascular, incluso niveles moderadamente elevados de colesterol aumentaron el riesgo de demencia (Solomon, Kivipelto et al. 2009).

A excepción de la presión arterial sistólica, no se ha encontrado una asociación entre los factores de riesgo vascular prevenibles y el deterioro cognitivo en pacientes con EA. Como la asociación entre la presión arterial sistólica y la disminución de la MMSE es pequeña, la relevancia clínica de esta asociación puede ser limitada (Blom, Vaartjes et al. 2014).

La detección de proteínas asociadas con otros identificadores de gravedad de EA (atrofia del hipocampo y la progresión clínica), permiten el diagnóstico de progresión y ser un marcador de severidad. En pacientes con DCL se han asociado ciertos niveles plasmáticos de proteínas a diversas mediciones por RM y ambos datos se han identificado como marcadores de progresión. Han encontrado asociación en: los niveles plasmáticos de clusterina con el volumen ventricular, el volumen cerebral total, el volumen medio hipocampal y el grosor de la corteza entorrinal derecha; los niveles plasmáticos de β -quimiocinas CCL5 (*Regulated upon Activation, Normal T-cell Expressed*, [RANTES]) con el volumen ventricular y con el volumen cerebral total; la enolasa neuroespecífica con el volumen medio hipocampal y el volumen cerebral total;

y la prealbúmina con el grosor de la corteza entorrinal izquierda (Hye, Riddoch-Contreras et al. 2014).

Otro factor asociado ha sido el metabolismo de hierro, llegándose a concluir que la sobrecarga de hierro puede ser uno de los factores causales en el desarrollo de la EA (Lehmann, Schuur et al. 2012).

7. NEUROPSICOLOGÍA DEL DETERIORO COGNITIVO

En este apartado se describirá la evaluación neuropsicológica que se puede realizar cuando aparece un deterioro de las funciones superiores. La evaluación se centra en el funcionamiento cognitivo y no se ha realizado una estimación conductual o emocional. Al ser la memoria la principal afectada, se ha descrito previamente en detalle por lo que en este apartado solo se describirán las pruebas seleccionadas que se han utilizado para evaluarla. Para poder estructurar la evaluación neuropsicológica se ha seguido el esquema realizado en el manual de Lezak et al. Ellos esquematizan las funciones cognitivas en: orientación y atención, percepción, memoria, funciones verbales y habilidades lingüísticas, rendimiento (praxis) constructivo y motor, formación de conceptos y razonamiento, y funciones ejecutivas (Lezak 2012).

Las pruebas neuropsicológicas evalúan, habitualmente, varias funciones cognitivas a la vez, pero para evitar duplicidades en los diferentes apartados solo se han descrito en una de las funciones cognitivas. Igualmente son muchos los test que se pueden utilizar para la evaluación de los diferentes aspectos cognitivos pero solo nos hemos centrado en aquellos que han formado parte de la batería de pruebas neuropsicológicas dentro del estudio realizado. La batería de pruebas neuropsicológicas que se ha pasado se resumen en la tabla 2.

Prueba	Funciones Cognitivas Evaluadas	Referencia
Dígitos	Atención y memoria de trabajo	(Wechsler 1997)
<i>Trail Making Test</i>	Atención y función ejecutiva	(War Department 1944)
<i>Visual Object and Space Perception Battery (VOSP)</i>	Percepción	(Warrington and James 1991)
Memoria Lógica	Memoria	(Wechsler 1997b)
<i>Boston Naming Test (BNT)</i>	Funciones verbales	(Goodglass, Kaplan et al. 2001)
Imitación de Posturas Manuales	Praxis ideo-motora	(De Renzi, Motti et al. 1980)
Test del Reloj	Praxis ideo-motora	(Borod, Goodglass et al. 1980)
Cambio de Reglas	Función Ejecutiva	(Wilson 1996)
Test de fluencia verbal	Función ejecutiva y Lenguaje	(Thurstone and Thurstone 1948)

Tabla 2. Batería de pruebas neuropsicológicas.

7.1 Orientación y Atención

La orientación se define como la conciencia de uno mismo en relación con lo que le rodea. La evaluación clínica habitual evalúa la orientación en tiempo, espacio y persona, pero además se puede evaluar la orientación corporal, direccional y la agnosia digital (Lezak 2012).

La atención es capacidad para mejorar selectivamente la detección y la respuesta ante ciertos estímulos a expensas de los demás (Harris and Thiele 2011). Depende de aspectos de la velocidad y de la capacidad de procesamiento (Shum, McFarland et al. 1990). Las dimensiones tradicionalmente estudiadas de la atención son (García-Ogueta 2001):

- a. Atención selectiva. Es la capacidad para seleccionar, de entre varias posibles, la información relevante.

- b. Atención dividida. Es la capacidad de realizar la selección de más de una información a la vez o de más de un proceso o esquema de acción simultáneamente. Estudia el proceso de compartir la capacidad entre tareas o fases de una tarea.
- c. Atención sostenida. Es la capacidad de mantener el estado inhibición atencional durante un período prolongado para centrarla en la realización de una tarea. Se habla de vigilancia cuando la tarea es de detección y de concentración cuando se refiere a otras tareas cognitivas.

En la EA se ha visto un déficit de la atención dividida que se pone de manifiesto en la evaluación psicológica y que durante mucho tiempo se asoció a un deterioro generalizado (Baddeley, Baddeley et al. 2001). Así los déficits atencionales y perceptuales desempeñan papeles independientes en las alteraciones funcionales progresivas del envejecimiento con respecto a la EA (Mapstone, Dickerson et al. 2008).

En el estudio realizado se ha evaluado la atención dividida y la atención sostenida a través de la prueba de Dígitos y el *Trail Making Test*.

7.1.1. Dígitos (*Digit Span*)

El *span* de dígitos es un sub-prueba de la Escala de Inteligencia Revisada de Wechsler (*Wechsler Adult Intelligence Scale*, WAIS-R (Wechsler 1981)) o la Escala de memoria de Wechsler (*Wechsler Memory Scale*, WMS-III; (Wechsler 1997)). Es una prueba que valora la atención y la memoria. El *span* es el número máximo de unidades que pueden estar activas. El rango normal para el *span* de dígitos hacia adelante se considera normal para unos aciertos de 7 ± 2 dígitos (Miller 1956). En la versión española se dan como normales los aciertos situados entre 6 ± 1 (Wechsler 1999).

Mientras que su forma directa requiere en su mayor parte más de la atención que de la memoria a corto plazo (Spitz 1972). Al incluir en la prueba la inversión de las secuencias se considera que la memoria de trabajo se ve implicada en un mayor grado que la atención (Lezak 2012). Enfermos afectos por el Síndrome de Korsakoff, encefalitis o patologías quirúrgicas que presentan un deterioro de la memoria obtiene puntuaciones aproximadamente normales (Iverson and Tulsky 2003). Se ha demostrado que la edad y la educación pueden afectar a los resultados de la prueba de dígitos (Hsieh and Tori 2007). En un estudio multicéntrico realizado en España para la adquisición de datos normalizados en pacientes con DCL, se vio que la educación afectaba más que la edad al desempeño de la prueba (Pena-Casanova, Quinones-Ubeda et al. 2009).

El desempeño correcto de esta prueba precisa del correcto funcionamiento de la corteza prefrontal dorsolateral derecha, de los lóbulos parietales inferiores y del cíngulo anterior y de la corteza occipital medial (Gerton, Brown et al. 2004).

7.1.2 Trail Making Test (TMT).

Esta prueba fue desarrollada por los psicólogos de la armada estadounidense en 1944 y es de acceso libre (War Department 1944). Mide la búsqueda visual, la exploración, la velocidad de procesamiento, la flexibilidad mental, y las funciones ejecutivas (Tombaugh 2004).

La prueba se divide en dos partes, la parte A une números en círculos consecutivos y la parte B une números consecutivos que intercala con letras ordenadas alfabéticamente abordando la atención dividida. La parte A correlaciona con la búsqueda visual, la exploración y la velocidad motora. La parte B se relaciona mejor con la memoria de trabajo además de con las correlaciones de la parte A (Lezak 2012). La realización de esta prueba se correlaciona con la habilidad de fluidez cognitiva

(razonamiento y visualización espacial) y con la velocidad de ejecución. Indirectamente esto se relaciona con el funcionamiento de la memoria de trabajo (Salthouse 2011).

Ambas partes se correlacionan con la disminución cognitiva en la demencia (Greenleaf, Margolis et al. 1985) o con las dificultades en las actividades complejas de la vida diaria (Bell-McGinty, Podell et al. 2002).

7.2. Percepción

La percepción es la interpretación y el reconocimiento de los objetos y sucesos que nos llegan a través de los órganos de los sentidos (Kantowitz, Roediger III et al. 2014). La percepción la podemos dividir en visual, auditiva y táctil. Dentro de cada una de ellas podemos diferenciar dos niveles de procesamiento consciente e inconsciente.

7.2.1 Visual Object and Space Perception (VOSP)

El VOSP es una batería de test compuesta por nueve pruebas. La primera prueba es un cribado de detección de formas para detectar que la visión es adecuada para la prueba. Las siguientes ocho pruebas se dividen en dos grupos, cuatro son para la evaluación de la percepción de objetos y otras 4 para la percepción del espacio (Warrington and James 1991). Dentro de la percepción de objetos las pruebas son: letras incompletas, siluetas (objetos y animales), decisión de objeto y siluetas progresivas. Dentro de la percepción de espacio, las pruebas son: conteo de puntos, discriminación de posición, localización del número y el análisis del cubo.

Esta prueba discrimina los pacientes con lesiones hemisféricas derechas de las izquierdas (Lezak 2012). El nivel de educación elevado en las pruebas de siluetas y la decisión de objeto se ha relacionado con puntuaciones más altas (Herrera-Guzmán, Pena-Casanova et al. 2004).

7.3. Memoria

La memoria es la capacidad para retener la información y utilizarla para propósitos adaptativos (Fuster 1999). La evaluación adecuada de la memoria debería de incluir: la evaluación de orientación temporo-espacial, recordatorio de prosa o memoria verbal, aprendizaje de memoria, memoria visuo-espacial, memoria remota y memoria autobiográfica. La evaluación en detalle de la memoria sería demasiado extensa por lo que nos hemos centrado en la memoria verbal. Las pruebas que evalúan la memoria verbal lo pueden hacer a través: de las palabras o del recuerdo de una historia.

7.3.1. Memoria Lógica

La recuperación inmediata tras la presentación auditiva de una historia es la base de este test. Esta prueba consta de dos textos. Estos textos se leen y se pide recordar el máximo de detalles de la historia tras una primera lectura. Tras una segunda lectura y una demora de 30 minutos se le pide al paciente que intente recordar todos los detalles que haya retenido (Wechsler 1997b). Existen diversas versiones de este test con pequeñas variaciones en tiempo y lecturas.

El recuerdo inmediato y demorado medido a través de esta prueba proporciona un método útil para diferenciar los adultos mayores sin demencia de aquellos que presentan un deterioro cognitivo ligero. Además no existe una influencia de la edad para el recuerdo inmediato pero si para el demorado (Johnson, Storandt et al. 2003). Sin embargo el nivel educativo de los pacientes se correlaciona positivamente con un mayor número de estrategias para el recuerdo por lo que influye en la puntuación de esta prueba (Ylikoski, Ylikoski et al. 1999).

En un estudio longitudinal publicado en 2008, Howieson et al, encontraron que los pacientes con DCL tenían una fase preclínica de pérdida cognitiva que se observó entre 3 y 4 años antes del diagnóstico de DCL en las pruebas de memoria verbal, la fluidez verbal de animales y las praxis visuo-espaciales (Howieson, Carlson et al. 2008).

7.4 Habilidades lingüísticas y funciones verbales

La evaluación clásica del lenguaje se centra en la evaluación de la afasia, de la expresión verbal, de la comprensión verbal y de las habilidades verbales. Dentro de la expresión verbal podemos evaluar la nominación, el vocabulario o el discurso.

La nominación por confrontación visual es evaluada por el *Boston Naming Test* (BNT). El deterioro de la nominación ocurre sobre todo en pacientes que presentan un daño en el hipocampo del lado dominante del lenguaje, que suele ser el izquierdo (Davies, Bell et al. 1998).

7.4.1. Boston Naming Test (BNT)

En el BNT, a los sujetos se les muestran dibujos de objetos comunes presentados láminas con un dibujo en tinta. Se le muestran las láminas de una en una y se les pide que nombren el dibujo que en ella aparece (Goodglass, Kaplan et al. 2001).

La habilidad para denominar los estímulos visuales requiere de la integridad del reconocimiento perceptivo, de la memoria semántica y del almacén léxico-fonológico de salida. Es decir para poder realizar bien esta prueba una persona ha de poder reconocer el objeto, ser capaz de activar el sistema semántico que identifica la imagen con una palabra y activar el sistema fonológico que la articula (Fernández-Blázquez, Ruiz-Sánchez de León et al. 2012).

El desempeño en el BNT es más predictivo que la fluencia medida por categorías para el diagnóstico de EA, tanto en ancianos normales como en aquellos con riesgo de evolución (Cahn, Salmon et al. 1995).

El BNT se ha utilizado no solo para evaluación de pacientes con demencia si no también en otras enfermedades como la epilepsia. Se ha demostrado que los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal izquierdo (lóbulo generalmente dominante) realizan significativamente peor el BNT que los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal derecho o con epilepsia primariamente generalizada (Howell, Saling et al. 1994). Estos resultados son consistentes con la evidencia de que el BNT es un fuerte predictor del foco epiléptico y que el volumen del hipocampo izquierdo se correlaciona de forma proporcional con los resultados en el BNT (Alessio, Bonilha et al. 2006).

La producción de errores semánticos, pero no visuales en el BNT puede atribuirse a un déficit semántico o a uno léxico. Cuando el error es puramente visual, es decir, la respuesta corresponde a un concepto visualmente similar al objetivo pero que pertenece a una categoría semántica diferente (por ejemplo, en vez de decir volcán decir falda), el déficit funcional estará probablemente localizado en el sistema de reconocimiento de objetos. Cuando se le pasa a un paciente el BNT deberá prestarse especial atención cuando se observen errores visuo-semántico, es decir, la respuesta corresponde a un concepto visualmente similar al objetivo y pertenece a la misma categoría semántica de manera que el error podría ser perceptivo, semántico, o léxico (por ejemplo, caballo en lugar de camello) para discernir si existen alteraciones en la percepción visual que pudieran alterar los datos recogidos por el BNT (Stemmer and Whitaker 2008).

7.5 Praxis constructiva y motora

La praxis constructiva combina la percepción con la respuesta motora, además de tener un componente espacial necesario para la realización de tareas. Se evalúa a través del dibujo (la copia o el dibujo libre) y de las habilidades motoras. La evaluación de esta categoría se realiza por pruebas tan conocidas como la Figura Compleja de Rey o el Test del reloj.

7.5.1 Imitación de posturas manuales

La imitación de posturas se ha evaluado desde hace mucho tiempo para el diagnóstico de las apraxias ideo-motoras (De Renzi, Motti et al. 1980). Los pacientes con una apraxia ideo-motora son una importante fuente de información sobre el funcionamiento neuronal subyacente a la praxis motora y constructiva. Así se sabe que la imitación de gestos tiene unos fuertes requisitos para la decodificación de la configuración espacial en particular, los gestos de las manos y los dedos. El reconocimiento y la producción de gestos aprendidos implican un correcto funcionamiento de la memoria semántica (hechos). Sin embargo, las estructuras neuronales para la observación y producción de gestos difieren de las que se precisan para el reconocimiento e imitación (Buxbaum, Kyle et al. 2005).

Las estructuras cerebrales implicadas pueden ser el lóbulo parietal izquierdo y los lóbulos frontales, dado que las lesiones parietales izquierdas se asocian con déficits tanto de producción y de reconocimiento de gestos, y las lesiones frontales sólo con deficiencias de producción (Heilman, Rothi et al. 1982).

Así la prueba de imitación de posturas de las manos nos evalúa la memoria a largo plazo (cuando son gestos aprendidos previamente) y las praxis motoras cuando son gestos carentes de sentido (Goldenberg and Hagmann 1997).

7.5.2 Test del Reloj

El dibujo de un reloj es una tarea compleja que precisa de habilidades visuo-perceptivas y visuo-espaciales, la percepción del lenguaje, conocimiento numérico, memoria de trabajo y funciones ejecutivas (Freedman, Leach et al. 1994, Thomann, Toro et al. 2008). La tarea de realizar un reloj a la orden fue incluida en la subescala de evaluación de las praxis del test de CAMCOG (Huppert, Brayne et al. 1995). Sin embargo la realización del reloj a la orden combinada con la realización del reloj a la copia ya era recomendada por Edith Kaplan desde 1988 (Kaplan 1988).

Menos de 10 años de educación pueden influir en los resultados del test del reloj que suelen estar conservados hasta en pacientes ancianos si no existe patología (LaRue, Romero et al. 1999).

La prueba del reloj ha sido utilizada para la evaluación de la función cognitiva en pacientes con EA en estadios muy iniciales (Esteban-Santillan, Praditsuwan et al. 1998), como para la detección de pacientes con DCL (Yamamoto, Mogi et al. 2004). Esta prueba es útil para diferenciar los DCL de las personas sanas y se ha relacionado con una disminución de la densidad de la materia gris en la corteza temporal, frontal y parietal, además de en el tálamo, el núcleo caudado izquierdo, y el putamen izquierdo y el cerebelo (Thomann, Toro et al. 2008).

7.6 Formación de conceptos y razonamiento

La conceptualización y la organización de las ideas forman parte del funcionamiento cognitivo básico. Las actividades conceptuales y el razonamiento requieren para su correcto funcionamiento de:

- a. Un sistema intacto para la organización de percepciones.
- b. Un almacén para el almacenamiento del material aprendido que permita el acceso a dicha información.
- c. La integridad de las interconexiones cortico-subcorticales.
- d. La capacidad para procesar 2 o más eventos al mismo tiempo.
- e. Una modalidad de respuesta suficientemente integrada con la actividad cortical central para transformar la experiencia conceptual en un comportamiento manifiesto.
- f. Un sistema de retroalimentación de respuesta que funcione bien para la vigilancia continua y la modulación de la respuesta.

El razonamiento al incorporar funciones ejecutivas y muchos aspectos del funcionamiento ejecutivo se beneficia del acceso a una conciencia comprensiva proporcionada por las habilidades de conceptualización. Esta es la interrelación que presentan ambos conceptos.

Muchas de las pruebas utilizadas para evaluar estos aspectos cognitivos son muy conocidas: el test de las matrices progresivas de Raven, el WCST o partes del WAIS que se corresponden con el razonamiento aritmético o visual. El tiempo que se precisa para administrar dichas pruebas y la información que aportan hace que no hayamos considerado introducirla en el protocolo de evaluación. Por dicho motivo, no se ha procedido a la evaluación de este aspecto cognitivo.

7.7 Funciones Ejecutivas

Las funciones ejecutivas son un conjunto de capacidades cognitivas necesarias para la resolución de situaciones novedosas, imprevistas o cambiantes. Se pueden agrupar en una serie de dimensiones o componentes para su estudio sistematizado (Herrerias, Cela et al. 2006):

- a. Las capacidades necesarias para formular metas y diseñar planes.
- b. Las facultades implicadas en la planificación de los procesos y las estrategias para lograr los objetivos.
- c. Las habilidades implicadas en la ejecución de los planes.
- d. El reconocimiento del logro/no logro y de la necesidad de alterar la actividad, detenerla y generar nuevos planes de acción.
- e. Inhibición de respuestas inadecuadas.
- f. Adecuada selección de conductas y su organización en el espacio y en el tiempo.
- g. Flexibilidad cognitiva en la monitorización de estrategias.
- h. Supervisión de las conductas en función de estados motivacionales y afectivos.
- i. Toma de decisiones.

Para poder realizar una evaluación de la función ejecutiva se identifican nueve dimensiones a evaluar: flexibilidad mental, pensamiento divergente, memoria de trabajo, razonamiento abstracto, planificación y resolución de problemas, fluencia verbal, modulación e inhibición de respuestas, control cognitivo y regulación de la conducta social (Buller P. 2010).

7.7.1 Cambio de Reglas.

El cambio de Reglas es un subtest dentro de la batería *Behavioural Assessment of Dysexecutive Syndrome* (BADS). El BADS fue diseñado para evaluar los déficits ejecutivos. Refleja las dificultades que en la vida diaria tienen los pacientes con lesiones cerebrales o con enfermedades mentales (Wilson 1996, Evans, Chua et al. 1997). Esta batería está compuesta por seis subtests, que desglosan distintas dimensiones del funcionamiento ejecutivo. Las distintas evaluaciones permiten detectar la existencia de un deterioro en un determinado paciente. Los seis ítems y sus objetivos son los siguientes (Norris and Tate 2000):

- a. Juicio temporal: habilidad de estimar la duración de varios eventos.
- b. Cambio de reglas: flexibilidad cognitiva.
- c. Programa de acción: habilidad para resolver problemas prácticos.
- d. Búsqueda de la clave: habilidad para formular estrategias.
- e. El mapa del Zoo: habilidad de juicio y planificación en situaciones con y sin estructura externa impuesta.
- f. Seis elementos modificados: monitorización de la ejecución, esquemas de tarea, planificación y juicio.

La prueba Cambio de Reglas permite evaluar la flexibilidad mental que incluye la flexibilidad cognitiva y la inhibición cognitiva. La flexibilidad mental se entiende como la capacidad de cambiar entre tareas cognitivas o conjuntos mentales. Se trata de un proceso de desconexión intencional de la atención de una situación o de una estrategia que ya no es pertinente y un compromiso hacia una nueva y más adaptada a la situación o estrategia (Etienne, Marin-Lamellet et al. 2013).

7.7.2 Test de fluencia verbal.

El test de fluencia verbal se basa en el *Word Fluency Test* de Thurstone (Thurstone and Thurstone 1948). La tarea consistía en la reproducción de palabras tras decir una primera letra, en un tiempo determinado. El nombre del test cambia a *Controlled Oral Word Association Test* (COWA o COWAT) por ser el nombre de Test de fluencia verbal considerado como confuso. Son Spreen y Benton, quienes en 1976 determinan las instrucciones que se han extendido (Tombaugh, Kozak et al. 1999).

Desde esa forma inicial que solo consideraba la parte fonémica, se añade una parte semántica. Una de las derivaciones más comunes es el Test de fluencia verbal con las letras F, A, S y la fluencia semántica basada en animales, a esta última también se le puede añadir frutas.

Borkowski en 1967 determina que las palabras por minuto dependen de las letras elegidas (Borkowski, Benton et al. 1967). En la tabla 3, se resumen las palabras por minuto en función de la letra.

Palabras por minuto*			
Nº de palabras	9-10	11-12	>12
Letras	A C D G H W	B F L M R S T	P

Tabla 3. Palabras por minuto. * La tabla se realizo para lengua inglesa.

La fluidez verbal, tal como se mide por la capacidad para generar listas de palabras en voz alta en virtud de la limitación de tiempo, depende de la actividad coordinada de un número de áreas del cerebro, particularmente en los lóbulos frontales y temporales del hemisferio izquierdo. El daño frontal inferior izquierdo deteriora la fluencia verbal incluso en personas no afásicas. La fluencia fonémica se ve afectada por las lesiones frontales mientras que las lesiones temporales deterioran mayormente la función semántica (Birn, Kenworthy et al. 2010).

8 POLIMORFISMOS GENÉTICOS ASOCIADOS A CONECTIVIDAD Y DETERIORO COGNITIVO

Para la realización de esta Tesis Doctoral se ha realizado una selección de genes candidatos en base a la relación vista de estos genes con diversos aspectos: la función cognitiva, la conectividad funcional, el tiempo de conversión a EA y la relación que se ha descubierto con la EA a través de los GWAS.

8.1. Apolipoproteína E (APOE)

Las características del polimorfismo de APOE y el papel del alelo e4 se han expuesto en apartados previos. Se sabe que los pacientes con DCL que son portadores de este alelo tienen un mayor riesgo de progresión a EA (Elias-Sonnenschein, Viechtbauer et al. 2011). Así los portadores de dicho alelo presentan un mayor deterioro frente a los no portadores, como ocurre con la EA, pero ya se ha indicado que ser portador de dicho alelo no implica una mayor velocidad en el avance del deterioro desde DCL a EA. Es por ello que se implica en el comienzo de la EA pero no en la progresión de la misma (Jonker, Schmand et al. 1998).

Los portadores del alelo e4 evaluados con el CVLT (*California Verbal Learning Test*) presentan una dificultad en la capacidad de codificar nueva información a través del sistema de memoria episódica verbal y peores estrategias de recuperación de información (Zehnder, Blasi et al. 2009).

8.2. Neuregulin-1 (NRG1)

El gen NRG1 es uno de los aproximadamente 20 genes que, en los vertebrados, codifican ligandos para los cuatro receptores ERBB. Codifica una gran cantidad de

proteínas funcionales distintas pero relacionadas entre sí (Talmage 2008). Este gen se encuentra en el cromosoma 8p13 y aunque se expresa en muchos tejidos corporales, su expresión es mayor en el cerebro (Corfas, Roy et al. 2004). Se han descrito seis familias de isoformas de NRG1 y cada una de estas familias tiene un única secuencia N-terminal codificada por 6 exones diferentes 5' (Steinthorsdottir, Stefansson et al. 2004). El gen NRG1 influye sobre la migración y la maduración de las interneuronas GABA (*Gamma-Aminobutyric Acid*) (Flames, Long et al. 2004). La expresión diferencial en el axón neuronal de las familias de isoformas de NRG1, afecta a las estrategias de señalización sináptica (Talmage 2008).

Las alteraciones en la señalización NRG1-ERBB generan alteraciones estructurales y funcionales en los oligodendrocitos, tales como disminución del grosor de la vaina de mielina y una disminución en la velocidad de conducción en el sistema nervioso central. Esto puede conllevar una alteración de la integridad de las sustancia blanca frontal (Winterer, Konrad et al. 2008). Todos estos cambios pueden llegar a producir alteraciones en la función dopaminérgica (Roy, Murtie et al. 2007).

NRG1 tiene un efecto potenciador en las oscilaciones de las ondas gamma que existen sobre el hipocampo. Por ello se considera que la señalización neuronal NRG1-ERBB4 puede jugar un papel importante en el procesamiento de la información a nivel cerebral (Fisahn, Neddens et al. 2009). Sin embargo, en un estudio realizado en pacientes con esquizofrenia con el SNP re6994992, dicha activación gamma no se correlaciona con la actividad basal si no con la activación secundaria a la realización de tareas (Diez, Cieza-Borrella et al. 2014).

El SNP rs6994992 del gen NRG1 se ha asociado con una disminución de la activación en la corteza medial prefrontal y en la unión temporo-occipital derecha.

Además se ha asociado con un mayor riesgo de psicosis y de presentar una disminución del cociente intelectual premórbido (Hall, Whalley et al. 2006). Esto último no queda del todo claro al existir autores que relacionan dicha variante con la disminución inhibición cognitiva, asociado a los rasgos esquizotípicos pero no con el CI (Kayser 2013).

Esta variante genética funcional está asociada con alteraciones en el desarrollo cerebral de niños y de adolescentes, tanto a nivel microscópico como macroscópico. Estas alteraciones generan cambios en la sustancia gris y en la sustancia blanca, sobre todo durante la adolescencia, incrementando el riesgo de enfermedades neuropsiquiátricas (Douet, Chang et al. 2014).

8.3. *Receptor tyrosine-protein kinase ERBB4*

Este gen es un miembro de la familia de las proteínas tirosin quinasa y de la subfamilia de receptores del factor de crecimiento epidérmico. Se encuentra en el cromosoma 2q34 y tiene 28 exones (Nicodemus, Law et al. 2010). El nombre proviene de la primera vez que se aisló un gen de esta familia, un oncogén del virus de la eritroblastosis aviar (v-ERBB) (Vennstrom and Bishop 1982).

Al unirse la NRG (neuregulina) a los receptores ERBB se transmiten señales desde la superficie celular al citoplasma (Yarden and Sliwkowski 2001). El gen ERBB4 se ha asociado con pacientes diagnosticados de esquizofrenia (Walsh, McClellan et al. 2008). El SNP rs839523 se ha asociado con familias con esquizofrenia (Nicodemus, Luna et al. 2006). El riesgo de este SNP podría producirse por la alteración de la conectividad en la corteza prefrontal izquierda, dado que presentan una disminución de la fracción de anisotropía (FA) en las fibras de la materia blanca del lóbulo temporal izquierdo (Konrad, Vucurevic et al. 2009). Las fibras de materia blanca dentro del

lóbulo temporal se corresponden con el fascículo uncinado derecho e izquierdo, con el fascículo fronto-occipital inferior izquierdo y con el fascículo longitudinal superior izquierdo. Una disminución de la fracción de anisotropía de las fibras del fascículo uncinado se correlaciona con un peor desempeño de las tareas que evalúan la memoria, el aprendizaje verbal, las funciones ejecutivas y la atención (Szeszko, Robinson et al. 2008).

Los niveles de la proteína NRG1 y de los receptores ERBB4 están incrementados en la corteza prefrontal de los pacientes con esquizofrenia. A nivel molecular la elevación de estas proteínas puede ser específico de la esquizofrenia, incluso pudiera ser que el procesamiento proteolítico de los receptores ERBB4 estuviera alterado a nivel celular (Chong, Thompson et al. 2008).

Diferentes haplotipos de este gen o SNP individuales (rs3791709, rs4673628, rs2272024 y rs7598440) se han relacionado en sujetos sanos con un peor desempeño en las pruebas de memoria verbal. Con respecto a la prueba de dígitos que es un marcador de la atención y la memoria de trabajo, también se han encontrado asociaciones negativas e incluso positivas para determinados haplotipos (Nicodemus, Luna et al. 2006)

8.4 Beta-Site-APP-Cleaving Enzyme 1 (BACE1)

BACE1 (también conocida como β -secretasa) es una aspartil proteasa transmembrana de tipo I, que se requiere para el procesamiento del sitio β de la proteína precursora amiloide. La generación de depósitos de péptido beta amiloide es una de las causas de la EA, y la generación de péptido beta amiloide depende de la escisión proteolítica de la proteína precursora amiloide (APP) por la β -secretasa (Lin, Koelsch et al. 2000). El gen BACE1 está localizado en el cromosoma 11q23.2-q23.3 (Vassar,

Bennett et al. 1999, Jo, Ahn et al. 2008). La β -secretasa es además, necesaria para procesar el factor similar de crecimiento epidérmico (*EGF-like*) de la NRG1 que activa los receptores de las células de Schwann, dicha activación es necesaria para la mielinización (Willem, Garratt et al. 2006)

Es junto con el gen de la APOE, el gen que más se correlaciona con la EA de inicio tardío (Vassar, Bennett et al. 1999). La detección de BACE1 fuera del sistema nervioso central y la medición de su actividad en el líquido céfalo-raquídeo hacen que sea un posible biomarcador del la EA (Decourt and Sabbagh 2011) o incluso de los pacientes con DCL (Liu, Todd et al. 2007)

El SNP rs638405 en el exón 5 se asocia con al EA (Kan, Wang et al. 2005). Sin embargo, estudios más recientes de dicho polimorfismo no se asocian a un mayor riesgo de presentar EA, tanto en portadores del alelo $\epsilon 4$ como en los no portadores (Jo, Ahn et al. 2008). Aunque la asociación con la EA pueda ser controvertida, si que existen diferencias en la actividad de dicho SNP, así los pacientes con EA presentan menores niveles de APP α en el líquido céfalo-raquídeo (Bekris, Galloway et al. 2011)

II. Hipótesis

HIPÓTESIS

La hipótesis formulada en este trabajo, que será objeto de contraste en los apartados correspondientes, es la siguiente:

1. La utilización de marcadores neuropsicológicos (MMSE, Span de Dígitos, VOSP, Menoría Lógica, BNT, Imitación de Posturas Manuales, Cambio de Reglas y el Test de Fluencia Verbal) y de marcadores genéticos (APOE, NRG1, ERBB4 y BACE1) nos permiten confirmar el diagnóstico de deterioro cognitivo (DCL o EA) e identificar que funciones cognitivas están más afectadas (memoria, atención y razonamiento), así como comprobar que determinados genes (la presencia del alelo 4 de la APOE y el polimorfismo rs638405 del gen BACE1) empeoran la realización de estas pruebas neuropsicológicas.

III. Objetivos

OBJETIVOS

Los objetivos propuestos en el desarrollo de esta tesis son los siguientes:

1.- Determinar cuál es la relevancia de las variables neuropsicológicas y genéticas estudiadas y poder establecer el orden de fiabilidad y de discriminación para establecer la presencia de deterioro cognitivo y su grado.

2.- Calcular los puntos de corte de las pruebas neuropsicológicas que permiten diferenciar un grupo diagnóstico de otro.

3.- Comprobar la influencia que un determinado perfil genético tiene sobre la ejecución de las pruebas neuropsicológicas.

4.- Determinar el conjunto de pruebas que permiten clasificar de forma fiable y parsimoniosa a un individuo cognitivamente como normal, como paciente con DCL, diferenciando entre DCLa y DCLm, o como paciente con EA.

IV. Material y Método

1. DISEÑO

Los sujetos que participan en este estudio son parte de la muestra del proyecto titulado “Estudio multidisciplinar de la conectividad anatómica y funcional en pacientes con diagnóstico de Deterioro Cognitivo Leve para el diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer”, que nos fue concedido por el Instituto de Salud Carlos III con el número de expediente PI10/01585. La recogida de los datos ha sido posible gracias a la coordinación de un grupo de facultativos del Hospital Clínico San Carlos y del Centro de Prevención del Deterioro Cognitivo del Ayuntamiento de Madrid.

Es un estudio de casos y controles de base secundaria. Multicéntrico y con carácter prospectivo. El estudio pasa a ser híbrido, de cohorte y caso, para aquellos individuos con DCL que evolucionan a EA.

La cohorte de estudio se extrajo de los pacientes y familiares que acudieron para ser evaluados al Hospital Clínico San Carlos o al Centro de Prevención del Deterioro Cognitivo del Ayuntamiento de Madrid. Tanto los casos como los controles se basan en un muestreo no probabilístico o de oportunidad. Los casos son incidentes y fueron seleccionados cuando se realizó el diagnóstico. Aunque la mayor parte de los controles fueron seleccionados tras descartarse la existencia de DCL por lo que la base del estudio es la misma, parte de los controles se seleccionaron de los amigos o cónyuges de los pacientes diagnosticados. Los controles se seleccionaron por muestreo de densidad, esto es, se seleccionaron los controles en el mismo momento que los casos de forma no aleatoria, al presentar el estudio un seguimiento longitudinal. Los sujetos de la muestra fueron reclutados entre 2010 y 2013.

2. SUJETOS DEL ESTUDIO

2.1 Definición de Caso

El proceso de reclutamiento de pacientes se llevó a cabo por dos especialistas en neurología de la Unidad de Deterioro Cognitivo de ambos Centros.

Los especialistas determinaron que sujetos presentaban un DCL siguiendo los criterios de Petersen: quejas de memoria constatadas por un test neuropsicológico y confirmadas por un informante, función cognitiva general conservada, afectación mínima o inexistente sobre las actividades de la vida diaria, funcionamiento de la memoria alterado y ausencia de un deterioro lo suficientemente marcado como para cumplir los criterios de demencia. La discriminación entre DCLa y DCLm se realizó considerando la afectación de la memoria para ambos tipos de DCL. Además de la memoria, los DCLm debían de tener alterado otro dominio cognitivo (atención, función ejecutiva, percepción, funciones verbales o praxis ideo-motora). La determinación del tipo de DCL que presentaba el sujeto fue realizada por el facultativo de forma preliminar a la inclusión en el estudio.

Los sujetos con EA se seleccionaron de los sujetos incidentes o de los ya diagnosticados con seguimiento en consulta. Tanto los que presentaban un diagnóstico probable de EA como los ya diagnosticados, debía de cumplir los criterios clínicos pero no fisiopatológicos del *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA, ya expuestos con anterioridad).

Adicionalmente los pacientes no debían de presentar enfermedades médicas importantes que pudieran condicionar su desempeño cognitivo y debían de carecer de

antecedentes psiquiátricos o neurológicos. A los pacientes se les realizaron exámenes complementarios para descartar patologías que pudieran conllevar un deterioro cognitivos. Aquellos pacientes que tenían prescritos de forma crónica ansiolíticos, neurolépticos, hipnóticos, anticonvulsivantes o que tuvieran como antecedentes médicos de haber presentado adicción con sustancia, fueron excluidos.

2.2 Definición de Control

Los controles fueron seleccionados consecutivamente de las parejas y/o acompañantes de los casos. Debían de estar cognitivamente sanos, aceptar participar en el estudio y no presentar alguno de los criterios de exclusión descritos más adelante. Todos los sujetos fueron elegidos por muestreo de oportunidad, ajustándose a los siguientes criterios:

2.3 Criterios de inclusión

- a) Grupo Control.
 - a. Edad superior o igual a 55 años.
 - b. No haber presentado anteriormente quejas de pérdida significativa de memoria.
 - c. No haber presentado anteriormente disminución significativa en el rendimiento cognitivo.
 - d. No haber notado anteriormente problemas en la realización de las actividades de la vida diaria.
 - e. Puntuación en el MMSE mayor o igual a 24.
- b) Grupo DCL.
 - a. Edad superior igual a 55 años.

- b. Sujetos que acuden a consulta de Neurología con quejas de pérdida anormal de memoria, corroboradas por un informador fiable
 - c. Estado de deterioro cognitivo correspondiente al estadio 2 y 3 de la GDS de Reisberg.
 - d. Puntuación en el MMSE mayor o igual a 24.
 - e. No cumple criterios de Demencia, según el DSM-IV- TR.
 - f. Las actividades de la vida diaria están conservadas.
- c) Grupo EA.
- a. Edad superior igual a 55 años.
 - b. Sujetos que acuden a consulta de Neurología y que presentaban criterios de EA probable según criterios establecidos por NINCDS-ADRDA.
 - c. Estado de deterioro cognitivo correspondiente al estadio > 3 de la GDS de Reisberg.

2.4 Criterios de exclusión

- a) Grupo Control.
 - a. Edad inferior a 55 años,
 - b. Antecedentes de pérdidas anormales de memoria.
 - c. Antecedentes de ictus cerebral previo o con más de dos factores de riesgo vascular, o más de uno si éste es Diabetes Mellitus.
 - d. Puntuación en el MMSE inferior a 24.
- b) Grupo DCL.
 - a. Edad inferior a 55 años.
 - b. Pacientes que en el momento de inclusión cumple criterios de Demencia según DMS-IV-TR.

- c. Antecedentes de ingesta de tóxicos y abuso de alcohol.
 - d. Puntuación mayor a 6 en la escala *Geriatric Depression Scale*.
 - e. Antecedentes de ictus cerebral previo o con más de dos factores de riesgo vascular, o más de uno si éste es Diabetes Mellitus.
 - f. Puntuación mayor que 4 en la escala de Hachinski.
 - g. Puntuación en el MMSE inferior a 24.
 - h. Serán también motivo de exclusión las demencias secundarias, para su cribaje se utilizaron los siguientes exámenes complementarios.
 - i. Análisis sistemático de sangre y orina.
 - ii. Bioquímica básica con Gamma-Glutamil-Transpeptidasa.
 - iii. Hormonas tiroideas.
 - iv. Serología luética.
 - v. Vitamina B-12 y Ácido Fólico.
 - i. TAC o RM craneal
- c) Grupo EA.
- a. Edad inferior a 55 años.
 - b. Antecedentes de ingesta de tóxicos y abuso de alcohol.
 - c. Puntuación mayor a 6 en la escala *Geriatric Depression Scale*.
 - d. Antecedentes de ictus cerebral previo o con más de dos factores de riesgo vascular, o más de uno si éste es Diabetes Mellitus.
 - e. Puntuación mayor que 4 en la escala de Hachinski.

- f. Serán también motivo de exclusión las demencias secundarias, para su despistaje se utilizaron los siguientes exámenes complementarios.
- i. Análisis sistemático de sangre y orina.
 - ii. Bioquímica básica con Gamma-Glutamil-Transpeptidasa.
 - iii. Hormonas tiroideas.
 - iv. Serología luética.
 - v. Vitamina B-12 y Ácido Fólico.
 - vi. TAC o RM craneal

PROTOCOLO DEL ESTUDIO

El protocolo de recogida de datos incorporaba la información socio-demográfica y la información clínica que se consideraba pertinente para el estudio. En la primera entrevista que los individuos tenían con el médico especialista, se determinaba la posibilidad de que pudiera participar, se realizaba el ofrecimiento y se firmaba el consentimiento informado, que previamente había sido aprobado por el Comité Ético de Investigación del Hospital Universitario Clínico San Carlos.

En una segunda consulta se les realizó el estudio neuropsicológico. En esta evaluación se determinó la reserva cognitiva. Dicha determinación se realizó recogiendo los años de escolarización y la complejidad de su ocupación. Los años de escolarización se clasificaron en función del nivel máximo de estudios alcanzados. La correspondencia entre el nivel de estudios y los años de escolarización se muestra en la tabla 4.

Nivel de Estudios	Años de escolarización
Analfabeto	0 años
Estudios de Primaria	6-12 años
Bachiller Elementa	13-16 años
Estudios Medios	17-18 años
Estudios Universitarios	> 18 años

Tabla 4. Años de escolarización en función del nivel de estudio

La complejidad laboral se determinó generando 5 categorías genéricas donde se incluyeran los individuos en función de la ocupación. Para ello se les preguntaba cuál había sido la ocupación que más tiempo habían desempeñado durante su vida laboral. Dicha categorización fue registrada como una variable ordenada. La tabla 5 refleja la codificación utilizada para el registro del nivel de ocupación.

Ocupación	Codificación
Tareas Domesticas	0
Trabajador No Cualificado	1
Trabajador Cualificado	2
Técnico Profesional	3
Puestos Directivos	4

Tabla 5. Codificación de la Ocupación.

3.1 Evaluación clínica

La evaluación clínica fue realizada en los Centros anteriormente mencionados dentro del horario laboral y adaptada a la carga asistencial. Durante dicha evaluación se realizó el MMSE, el cuestionario de actividad funcional de Pfeffer (FAQ) (Pfeffer, Kurosaki et al. 1982), la escala de depresión geriátrica de Yesavage (GDS-15) (Yesavage, Brink et al. 1983), la *Global Deteroration Scale* (GDS) (Reisberg, Ferris et al. 1982) y el *Functional Assessment Staging* (FAST) (Reisberg 1987). Además de los exámenes complementarios pertinentes.

3.2 Estudio neuropsicológico

El estudio neuropsicológico se realizó fuera del horario laboral, en una consulta donde se garantizaban las condiciones de iluminación y temperatura, así como un adecuado aislamiento acústico. A los participantes se les administraba el protocolo del proyecto, que consistía en:

3.2.1 *Mini-Mental State Examination* (MMSE)

El MMSE es una prueba utilizada en la práctica clínica que permite evaluar el estado cognitivo de un paciente y realizar un seguimiento del mismo. Fue creada en 1975 por Folstein (Folstein, Folstein et al. 1975) y adaptada a población española por Lobo en 1980 (Lobo, Escobar et al. 1980). El tiempo de administración es de entre 5 y 10 minutos. Su puntuación total máxima es de unos 30 puntos y consta de 11 preguntas

que abarcan cinco funciones cognitivas superiores: orientación, memoria de fijación, concentración y cálculo, memoria y lenguaje y construcción. Estas características hacen del MMSE una prueba que se aplica de forma sencilla y se comprende fácilmente.

3.2.2 Dígitos

La prueba de dígitos esta dividida en dos partes, dígitos en orden directo y dígitos en orden inverso. Es una prueba sencilla de aplicar y de corta duración. El examinador lee en voz alta una serie de números y el sujeto ha de repetir dicha serie en el mismo orden en el que se la ha presentado (orden directo) o en orden inverso.

El orden directo consta de 8 ítems y cada uno tiene 2 ensayos. El orden inverso consta de 7 ítems e igualmente tiene 2 ensayos por ítem. Cada ítem presenta un incremento en un número, de tal forma que el primer ítem tiene 2 números y el último ítem tiene 8 ó 9 números, dependiendo si es de orden inverso o directo. La prueba se detiene cuando el sujeto es incapaz de repetir los 2 ensayos de un mismo ítem. El sujeto recibe un punto por cada ensayo correcto. El máximo de puntos que puede recibir un individuo en orden directo es de 16 y en orden inverso es de 14. Las figuras 18 y 19 muestran los números de la parte directa y la parte inversa.

Span Dígitos Directo (WMS-III)		Pt
1	1-7	
	6-3	
2	5-8-2	
	6-9-4	
3	6-4-3-9	
	7-2-8-6	
4	4-2-7-3-1	
	7-5-8-3-6	
5	6-1-9-4-7-3	
	3-9-2-4-8-7	
6	5-9-1-7-4-2-8	
	4-1-7-9-3-8-6	
7	5-8-1-9-2-6-4-7	
	3-8-2-9-5-1-7-4	
8	2-7-5-8-6-2-5-8-4	
	7-1-3-9-4-2-5-6-8	
Puntuación directa (16)		

Figura 18. Span de Dígitos Directo

Span Dígitos Inverso (WMS-III)		Pt
1	2-4	
	5-7	
2	6-2-9	
	4-1-5	
3	3-2-7-9	
	4-9-6-8	
4	1-5-2-8-6	
	6-1-8-4-3	
5	5-3-9-4-1-8	
	7-2-4-8-5-6	
6	8-1-2-9-3-6-5	
	4-7-3-9-1-2-8	
7	9-4-3-7-6-2-5-8	
	7-2-8-1-9-6-5-3	
Puntuación inversa (14)		

Figura 19. Span de Dígitos Inverso

3.2.3. Memoria Lógica

La evaluación de la memoria a través de textos o historias es muy frecuente. Existen varios test basados en este procedimiento ((Kramer, Delis et al. 1988, Peña-Casanova, i Esparcia et al. 1991, Wechsler 2008)).

La prueba consisten en leerle al sujeto dos historias. Para cada una de ellas se evalúa el recuerdo inmediato y el recuerdo demorado transcurridos 20 minutos. El

Texto A y el B tienen 25 unidades y 7 temas. Se leen de forma correlativa y el Texto B se pasa dos veces seguidas. Como cada unidad y tema recordados recibe un punto, la puntuación máxima obtenida es de 75 en unidades y de 21 en temas.

Transcurridos 20 minutos se le pide al sujeto que intente recordar todo lo que pueda de las historias que se le leyeron. En esta ocasión la memoria demorada puede llegar a puntuar como máximo 50 en unidades y 14 en temas (25 y 7 por cada texto).

3.2.4 Cambio de reglas

Esta prueba utiliza 21 naipes encuadrados en espiral y examina la capacidad del sujeto para responder correctamente a una regla y pasar de una regla a otra. La prueba tiene dos consignas que difieren entre sí determinando el cambio de reglas.

La primera regla que ha de seguir es: “Diga sí, si es roja y diga no, si es negra”. Se le explica al paciente que se le van a entregar las cartas, que ha de responder lo más rápidamente posible y con la mayor precisión posible. La prueba es cronometrada y los errores son registrados.

La segunda regla que ha de seguir es: “Diga sí, si la carta es del mismo color que la última, de lo contrario diga no”. Se le vuelve a explicar al paciente que se le van a entregar las cartas, que ha de responder lo más rápidamente posible y con la mayor precisión posible. La prueba es cronometrada y los errores son registrados.

El perfil de la puntuación se calcula sobre el rendimiento de la segunda prueba utilizando el número de errores y teniendo en cuenta el tiempo utilizado. Si el tiempo utilizado para completar la prueba supera los 67 segundos se penaliza la puntuación final con 1 punto. En la Tabla 6 aparece la puntuación que se le adjudicó en función del número de errores y la corrección por tiempo.

Perfil Segunda Regla	
Puntuación	Número de Errores Cometidos
0	>10
1	7-9
2	4-6
3	1-3
4	0

Tabla 6. Cambio de Reglas. Perfil Segunda Regla.

3.2.5. Visual Object and Space Perception Battery (VOSP)

La prueba utilizada es el subtest de las siluetas animales, una parte del VOSP. La prueba consta de 15 dibujos de animales. Cada una de ellas puede variar en el ángulo de visión y en el grado de rasgos distintivos que caracterizan a los animales. Esta prueba evalúa el componente visual de la percepción y la manipulación internalizada del objeto, en este caso el animal.

La tarea consiste en nombrar los diferentes animales: Camello, Elefante, Pingüino, Cerdo, Vaca, Conejo, Caracol, Cocodrilo, Rana, Oso, Canguro, Rinoceronte, Oveja, Foca Pato. Se obtiene un punto por cada respuesta acertada.

Para poder pasar este test se ha de comprobar que la visión del individuo es adecuada y si precisa de gafas que las tenga puestas.

3.2.6. Test de Fluencia Verbal

La prueba de fluencia verbal consta de dos partes una que mide la fluidez verbal fonológica y otras que mide la fluidez verbal semántica.

En la tarea de fluidez verbal fonológica se les pidió a los participantes que dijeran el mayor número posible de palabras durante un minuto que comenzasen por una letra determinada. Se eligieron las letras F, A y S. En esta prueba se le advertía al sujeto que

no se considerarían respuestas válidas los nombres propios, las siglas, las marcas comerciales y las palabras derivadas.

En la tarea de fluidez verbal semántica se les pidió a los participantes que dijeran el mayor número posible de nombres de frutas y de animales.

Para este estudio se han utilizado la media del número total de palabras que el sujeto era capaz de decir. En la parte de fluencia fonémica se ha utilizado la media de las 3 letras y en la parte semántica la media entre animales y frutas.

3.2.7. Trail Making Test (TMT).

Este test consta de dos partes la A y la B. Es una prueba cronometrada donde el participante tiene que realizar la tarea lo más rápido posible con el menor número de errores. Tanto el tiempo como el número de errores fueron registrados para el estudio.

La parte A consta de 25 círculos distribuidos por una hoja de papel. Los círculos están numerados del número 1 al número 25. El participante tiene que dibujar líneas que vayan conectando los números en orden ascendente.

La parte B consta de círculos que incluyen números (1-13) y letras (A-L). El paciente tiene que dibujar los círculos siguiendo un patrón ascendente alternando los números y las letras (por ej.: 1-A-2-B, etc.).

Ambas partes constan de un ejemplo más pequeño para que puedan captar la dinámica de la prueba.

3.2.8. Imitación de Posturas

Es un subtest del Test de Barcelona. La tarea consiste en imitar las posturas del evaluador. El evaluador propone las siguientes posturas: Mano derecha horizontal-

palma izquierda vertical, Índice – pulgar derechos contra izquierdos, Doble anillo entrelazado y “Mariposa”. El evaluador otorga 0, 1 o 2 puntos en función de la precesión con la que consigue realizar la imitación.

3.2.9 Boston Naming Test (BNT)

Esta prueba consta de 60 tarjetas que tienen un dibujo impreso. La tarea consiste en pedirle al participante que nombre el dibujo que aparece en la lámina. Transcurridos 20 segundos el examinador puede dar una pista semántica que determina la prueba Si transcurridos otros 20 segundos el paciente no ha podido nominar la imagen, el examinador le puede dar una pista fonológica constituida por una o varias consonantes y al menos una vocal, no teniendo por qué coincidir con la primera sílaba de la palabra que se otorgaría como correcta.

3.3 Estudio Genético

Para la extracción de ADN se obtuvieron 10ml de sangre periférica del paciente en un tubo con EDTA. La sangre fue procesada en el momento de su extracción o fue almacenada a -20°C hasta el momento de su procesamiento. El ADN se extrajo de leucocitos periféricos mediante técnicas estándar consistentes en una serie de lavados con tampón de lisis de hematíes (109,4 gr de sacarosa; 10ml de Tris 1M pH 7.5; 5ml MgCl_2 1M; 10ml Tritón x-100; agua destilada hasta alcanzar 1 litro). Tras los lavados se realizó una purificación de ADN mediante el kit de extracción con DNAzol® - Genomic DNA Isolation Reagent (Molecular Research Center, Inc., Cincinnati, OH) (Mackey, Williams et al. 1996, Chomczynski, Mackey et al. 1997), siguiendo el protocolo del fabricante.

Una vez obtenido el ADN se traspasó a un criotubo que contenía una solución de TRIS-EDTA (Tris 2M a pH 8, 50 μ l; EDTA 0,5 M a pH 8, 20 μ l, añadiendo agua destilada hasta 100ml). Su concentración y su pureza se obtuvieron mediante espectrofotómetro Nanodrop® 2000/2000C (Thermo Scientific, Waltham, MA, USA). Todas las muestras alcanzaron una pureza de 1,6 y 1,8. Las soluciones madre se guardaron en un congelador a -40°C.

Los SNPs se seleccionaron basándose en los datos reflejados por los estudios previos de la literatura en relación a su implicación en la conectividad cerebral y proceso de mielinización, como se expone en el apartado correspondiente de la introducción de esta Tesis. En la Tabla 7, 8 y 9 se muestran los polimorfismos seleccionados para el estudio, según su número rs de la base de datos *dbSNP* (*rs number*), así como su descripción y frecuencias alélicas según las bases de datos públicas disponibles.

SNP ID NCBI	Gen	Cromosoma	SNP Position NCBI	Alelos	Frecuencia alélica		Consecuencia
rs6994992	NRG1	8	31638065	C/T	0,625	0,375	Variante Genética ascendentes
rs638405	BACE1	11	117293108	C/G	0,675	0,325	Variante sinónima
rs839523	ERBB4	2	211951364	G/A	0,667	0,333	Variante Intrónica
rs429358	APOE	19	44908684	T/C	0,79	0,21	Variante sinsentido
rs7412	APOE	19	44908822	C/T	0.72	0.28	Variante sinsentido

Tabla 7. SNP utilizados en el estudio. SNP ID NCBI: *SNP Identification of National Center for Biotechnology Information.*

SNP ID NCBI	Secuencia Contextual	Sentido de la hebra
rs6994992	AAGCACCATGCAGGGTTCAAGTGAA[C/T]GTATACTGGAGGCCAGACCTGCCCA	Inverso
rs638405	CATTGATCTCCACCCGCACAATGAT[C/G]ACCTCATAATACCACTCCC GCCGGA	Directa
rs839523	ATGGCATTGGATCACATATTACCA[C/T]AAGCTGCAAATAATCTGCAAATAAT	Inverso
rs429358	GCTGGGCGCGGACATGGAGGACGTG[C/T]GCGGCCGCTGGTGCAGTACCGCGG	Inverso
rs7412	CCGCGATGCCGATGACCTGCAGAAG[C/T]GCCTGGCAGTGTACCAGGCCGGGGC	Inverso

Tabla 8. Descripción de la secuencia contextual de la variante alélica del SNP. SNP ID NCBI: SNP Identification of National Center for Biotechnology Information.

NRG1			CC	CT	TT	C	T
rs6994992	C/T	C (VIC): 11 rojo				0,625	0,375
		T (FAM): 22 azul	0,35	0,48	0,17		
BACE1			CC	CG	GG	C	G
rs638405	C/G	C (VIC): 11 rojo	0,433	0,483	0,085	0,675	0,325
		G (FAM): 22 azul					
ERBB4			AA	AG	GG	A	G
rs839523*	A/G	C(VIC): 22 rojo	0,117	0,433	0,45	0,333	0,667
	C-T	T(FAM): 11 azul					
APOE			CC	CT	TT	C	T
rs429358	C/T	C (VIC): 11 rojo				0,21	0,79
Cys112(130)Arg	(334T/C)	T (FAM): 22 azul					
			CC	CT	TT	C	T
rs7412	C/T	C (VIC): 11 rojo				0,72	0,28
Cys158(176)Arg	(472T/C)	T (FAM): 22 azul					

Tabla 9. Frecuencias alélicas de los SNP seleccionados.

3.2.1. Análisis de los genotipos

El análisis de los SNPs seleccionados se realizó por discriminación alélica Taqman (Figura 20). Se realiza una amplificación de la región de interés mediante el uso de dos “primers” o cebadores. Por otra parte se diseña un oligonucleótido que contiene dos fluorocromos, uno en el extremo 5’ (*reporter*) y otro en el 3’ (*quencher*).

Estas sondas TaqMan están diseñadas para hibridarse a una región interna del producto de PCR (contienen las bases complementarias de las variantes del polimorfismo de interés). Conforme la Taq polimerasa efectúa la extensión, la actividad 5' exonucleasa de la enzima libera el fluorocromo *reporter* generando una señal fluorescente, que será proporcional a la cantidad de producto de PCR sintetizado. En función de los alelos de la muestra se observará un tipo u otro de fluorescencia, VIC[®] o FAM[™]. La fluorescencia de la sonda marcada con VIC[®] indica homocigosidad del alelo 1, la de la sonda marcada con FAM[™] indica homocigosidad del alelo 2 y la de ambas indica heterocigosidad de los alelos 1 y 2. La Figura 21 muestra uno de los ensayos de discriminación alélica como ejemplo. Para la detección de esta fluorescencia se ha empleado el aparato 7900HT *Fast Real-Time PCR de Applied Biosystems, Life Technologies Corporation*[®].

En todas las placas de 384 pocillos se han incorporado controles internos para comprobar que el genotipado ha sido correcto y no ha habido contaminación.

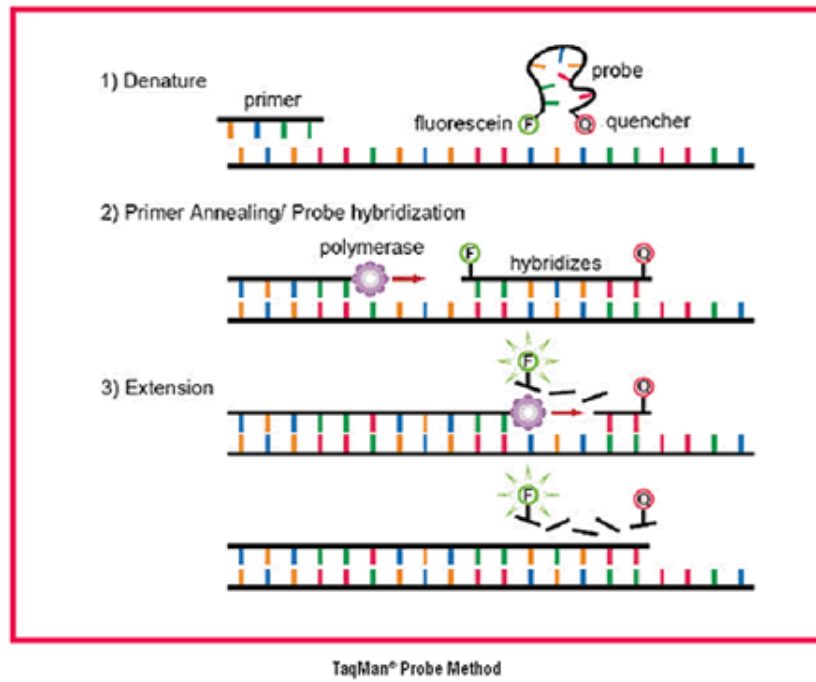


Figura 20. Esquema del método de discriminación alélica Taqman.

Fuente: www.takarabiosa.com/html/PCR_RTPCR_INTRO.html

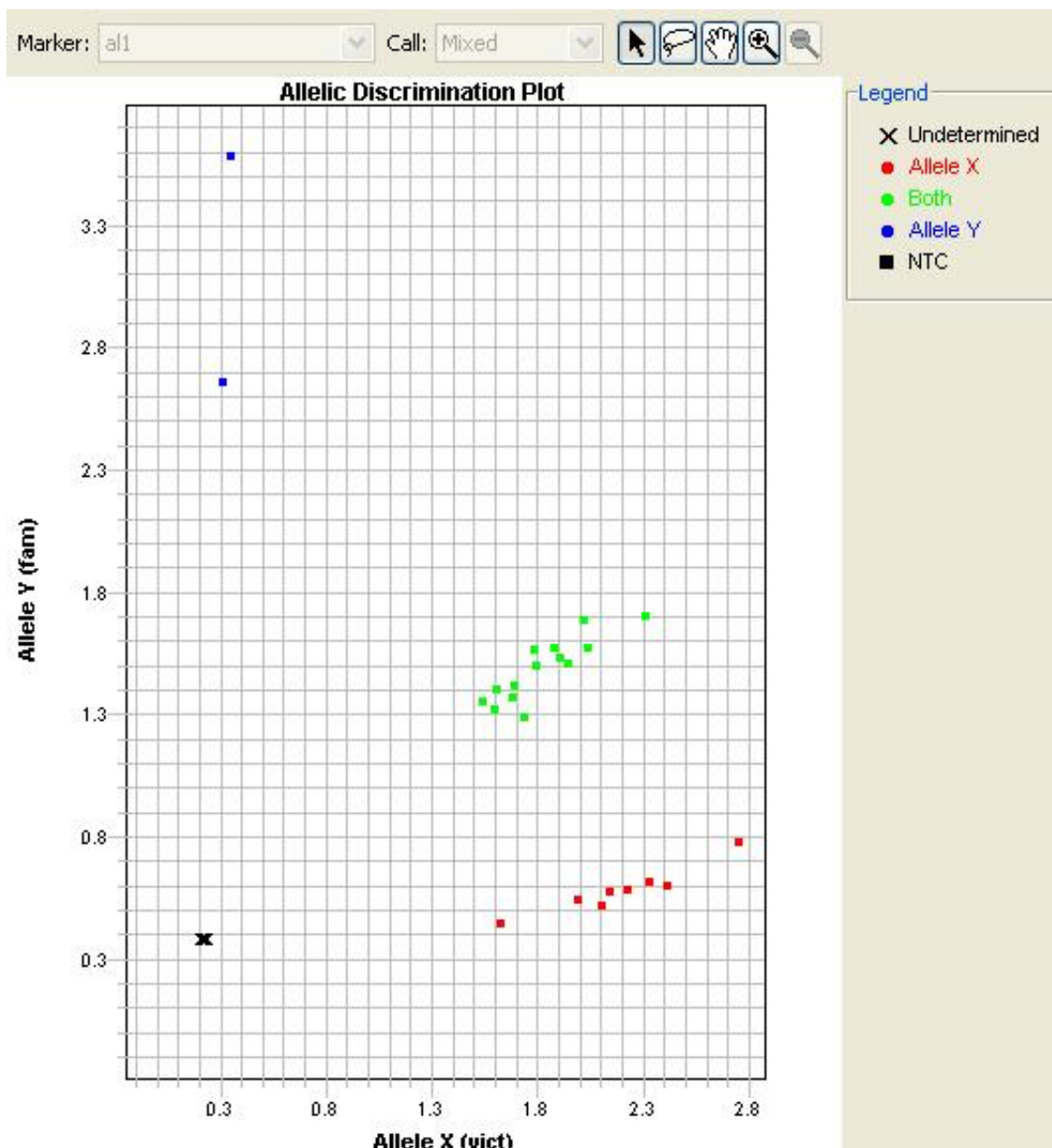


Figura 21. Gráfico de discriminación alélica de rs839523 (ERBB4)

Todos los reactivos necesarios se han obtenido de la casa comercial Applied Biosystems. Para los primers y las sondas de los SNPs se han utilizado ensayos disponibles comercialmente prediseñados (TaqMan SNP Genotyping Assays, Life Technologies Corporation[®]).

4 BUSQUEDA BIBLIOGRAFICA

4.1 Hipótesis/Pregunta planteada

Biomarcadores genéticos y psicométricos que diferencien el deterioro cognitivo ligero de la Enfermedad de Alzheimer.

Influencia de un determinado perfil genético en los resultados de la evaluación neuropsicológica.

4.2. Palabras clave para abordar la pregunta

Deterioro cognitivo ligero, Enfermedad de Alzheimer, *Mini mental State Examination*, *Digit Span Test*, Test de Memoria Lógica, Prueba de Cambio de Reglas, *Visual Object and Space Perception Battery* (VOSP), Test de las siluetas animales, *Trail Making Test*, *Boston Naming Test*, *Verbal Fluency Test*, Imitación de Posturas, *Clock Drawing Test*, evaluación neuropsicológica, APOE, ERBB4, Neuregulina1, BACE-1, biomarcadores predictivos, genética, neuroimagen

4.3 Estrategias de búsqueda.

Se identificaron los conceptos claves para realizar una consulta de lenguaje natural. Posteriormente se realizó una transformación del lenguaje natural a lenguaje documental o descriptores de la salud. En última instancia se realizó una construcción de búsquedas avanzadas utilizando operadores booleanos (AND y/o OR) para PubMed, Embase y *Web of Knowledge*. Para *Google Scholar* se utilizó la búsqueda directa.

4.4 Criterios de inclusión

Cuando los artículos se ajustaban a los criterios de búsqueda, a los descriptores de la salud, palabras clave y/o conceptos clave, se incluyeron. Posteriormente se realizó una discriminación por información novedosa según el resumen sobre otros artículos ya obtenidos. Aquellos artículos que no fueran en inglés, francés o castellano fueron descartados.

Una vez leídos los artículos, aquellas referencias relevantes fueron añadidas a la base bibliográfica.

4.5 Base de datos utilizada y resultados obtenidos

PubMed: Se han obtenido 366 resultados de los que se han seleccionado 256 entre los más pertinentes, siguiendo los criterios de inclusión establecidos a priori. Se exportan a EndnoteX7.

Embase: Se han obtenido 512 resultados de los que se han seleccionado 50 entre los más pertinentes, siguiendo los criterios de inclusión establecidos a priori. Se exportan a EndnoteX7.

DIALNET: Se han obtenido 19 resultados de los que se han seleccionado 7 entre los más pertinentes, siguiendo los criterios de inclusión establecidos a priori. Se exportan a EndnoteX7.

IBECS: Se han obtenido 16 resultados de los que se han seleccionado 4 entre los más pertinentes, siguiendo los criterios de inclusión establecidos a priori. Se exportan a EndnoteX7.

IME: Se han obtenido 8 resultados de los que se han seleccionado 1 entre los más pertinentes, siguiendo los criterios de inclusión establecidos a priori. Se exportan a EndnoteX7.

DIALNET: Se han obtenido 19 resultados de los que se han seleccionado 7 entre los más pertinentes, siguiendo los criterios de inclusión establecidos a priori. Se exportan a EndnoteX7.

MEDES: Se han obtenido 8 resultados de los que se han seleccionado 0 entre los más pertinentes, siguiendo los criterios de inclusión establecidos a priori. Se exportan a EndnoteX7.

Google Académico: Se han obtenido 263 resultados de los que se han seleccionado 217 entre los más pertinentes, siguiendo los criterios de inclusión establecidos a priori. Se exportan a EndnoteX7.

Para la realización de esta tesis se han manejado alrededor de unos 600 artículos. En la Tabla 10 se detallan las búsquedas por bases de datos.

BASE DE DATOS	ARTICULOS SELECCIONADOS	ARTICULOS RELEVANTES
PUBMED	366	256
EMBASE	533	40
WOK	199	28
COCHRANE LIBRARY PLUS	8	1
PsycBITE	121	0
IME	8	1
DIALNET	19	7
IBECS	16	4
MEDES	8	0
TESEO	6	5
Google Académico	263	217
TOTAL	1547	559

Tabla 10. Búsqueda Bibliográfica

5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico de los datos obtenidos se llevó a cabo con el paquete informático *SPSS* para *Windows* versión 19 de IBM, *STATA* 14 y el programa R v2.13.1 (*R Foundation for Statistical Computing*, Viena, Austria).

El primer objetivo, que es determinar la importancia de las diferentes pruebas se consigue tras realizar un análisis de las variables socio-demográficas y de las variables neuropsicológicas. Las variables cuantitativas se resumen con su media y su desviación típica. Dado que los resultados de las variables neuropsicológicas no siguen una distribución normal, además de la media y su desviación típica se incluye la mediana y el rango intercuartílico. Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Se realizó un análisis exploratorio univariante para estudiar las diferencias entre diagnósticos, donde las variables cualitativas se analizan con la prueba de Ji-Cuadrado. Para el análisis de las variables cuantitativas se ha utilizado la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis. Además se evaluó la existencia de una tendencia lineal mediante la prueba de asociación lineal de Jonckheere-Terpstra y finalmente para determinar la existencia entre grupos se realizó un análisis *posthoc* con corrección de *Bonferroni*, mediante la prueba Mann-Whitney.

El cálculo de los puntos de corte de las pruebas neuropsicológicas que permiten diferenciar un grupo diagnóstico de otro es el segundo objetivo de esta tesis. Para estudiar el rendimiento diagnóstico de una prueba cuantitativa se utilizan las curvas de rendimiento diagnóstico (COR: Característica Operativa del Receptor o inglés ROC: *Receiver Operating Characteristic*; al ser esta denominación en inglés más común a partir de ahora se utilizará la nominación inglesa). Estas curvas permiten estudiar dos grupos diagnósticos. Actualmente no existe metodología que permita estudiar el

rendimiento diagnóstico con 4 grupos (Control, DCLa, DCLm y EA). Sin embargo se ha desarrollado un método que permite diferenciar entre tres grupos diagnósticos por lo que se decidió unir los dos grupos de DCL. Se realizó un análisis mediante la determinación del volumen bajo la superficie de ROC (*volume under the ROC surface* o VUS) desarrollado por Mossman (Mossman 1999). El rendimiento de las diferentes pruebas neuropsicológicas fue evaluado calculando la superficie ROC mediante el paquete *DiagTest3grp* desarrollado por Luo and Xiong (Luo and Xiong 2012). Se obtuvo el valor VUS y el IC 95%. El punto de corte para considerar que la prueba discrimina por azar se establece mediante la fórmula de probabilidad $1/(3!) = 0,17$, dado que es la probabilidad de que 3 sujetos caigan por azar en un mismo grupo diagnóstico cuando se realiza un estudio con tres posibilidades diagnósticas (Heckerling 2001). Posteriormente se realizó un análisis *posthoc* con corrección de Bonferroni utilizando un análisis binario de ROC para determinar las pruebas neuropsicológicas que presentaban diferencias estadísticamente significativas y así poder determinar los puntos de corte de dichas pruebas que diferenciaban los DCLa de los DCLm. Para la realización de las gráficas de densidad se utilizó el programa Stata 14

Los parámetros de validez interna fueron calculados para diferentes prevalencias estimadas y bajo la asunción de que la Se y Sp de las pruebas permanecía constante.

Por otro lado, para estudiar la asociación de las pruebas neuropsicológicas y el diagnóstico, se estimaron los *Odds Ratio* de DCLa, DCLm y EA frente al grupo control mediante un análisis de regresión logística multinomial.

El patrón de herencia de las variables genéticas y la estimación del equilibrio de Hardy-Weinberg se ha determinado mediante la herramienta SNPStat desarrollada por el IDIBELL (Instituto Catalán de Oncología) y por la UAB (Universidad Autónoma de

Barcelona). Dicha herramienta nos da un análisis descriptivo y un estudio por desequilibrio de ligamiento. Para poder utilizar dicha herramienta se comparó cada grupo diagnóstico con el grupo Control. Una vez determinado el tipo de herencia se codificaron las variables genéticas de forma binaria (herencia dominante o recesiva) u ordenada (herencia aditiva). Se determinó la frecuencia de los genotipos de los genes a estudio y se realizó una prueba de Ji-Cuadrado de Pearson para determinar la existencia de asociación con el tipo de diagnóstico. El cálculo de las medidas del efecto se ha realizado mediante la determinación de la *Odds Ratio*, calculada mediante regresión logística.

El cálculo de la influencia de las variables genéticas sobre los resultados de la pruebas neuropsicológicas es el tercer objetivo de esta tesis. Para ello, se ha realizado un análisis de la covarianza con modelos mixtos lineales generalizados realizando una corrección de la significación mediante el método de Bonferroni. Se ha tenido en cuenta el tipo de diagnóstico y el género como covariantes y se ha controlado el resultado por las medidas de reserva cognitiva (edad, años de educación y la ocupación). Las variables introducidas fueron la edad, el sexo, la ocupación, los años de formación, la interacción sexo-gen, la interacción diagnóstico-gen y la interacción sexo-diagnóstico-gen.

El conjunto de pruebas que permiten clasificar, de forma fiable y parsimoniosa, a un individuo como normal, como paciente con DCL, diferenciando entre DCLa y DCLm, o como paciente con EA, es el último objetivo de esta tesis. A partir de los resultados de los análisis del VUS se han seleccionado aquellos marcadores candidatos a posibles predictores. Tras dicha selección se ha evaluado los problemas de colinealidad, estimando los coeficientes de correlación entre las pruebas neuropsicológicas y calculando la Tolerancia, el Factor de Inflación de la Varianza

(VIF: *variance inflation factor*) y los valores de Eigen. Consideramos que existe correlación elevada cuando el coeficiente de Pearson es mayor de 0,7 por lo que se elegirá una de las dos, al no aportar más información al modelo. Para seleccionar entre una prueba u otra se han utilizado criterios clínicos y la velocidad de aplicación de la prueba para su mejor implementación en la práctica clínica. Se ha considerado una Tolerancia normal si los valores eran $>$ de 0,2. Se ha considerado una VIF normal si los valores eran $<$ 10.

Tras la selección de las pruebas neuropsicológicas se aplicó un guión específico para SPSS (AllSetsReg V2011-02-04, Domenech J.M. and Navarro J.B., Laboratori d'Estadística Aplicad, UAB, Barcelona, *Spain*) en función del menor *Akaike Information Criterion* (AIC), la mayor *Area Under de ROC Curve* (AUC) y el criterio de mayor parsimoniosidad, determinándose una sensibilidad y una especificidad para cada modelo. Se ha elegido un modelo que nos permita predecir el diagnóstico cuando se consideraban dos categorías diagnosticas, una frente a la otra. Así se compararon Co vs DCLa, Co vs DCLm, Co vs EA, DCLa vs DCLm, DCLa vs EA y DCLm vs EA. Con dicho guión se han ajustado dos modelos multivariantes distintos para cada pareja de grupos diagnósticos. Dicho ajuste se ha realizado en dos pasos, primero solo las variables neuropsicológicas y posteriormente con las variables neuropsicológicas seleccionadas y las variables genéticas. Se han obtenido dos modelos uno con las mejores variables neuropsicológicas y otro con dichas variables y las mejores variables genéticas.

Posteriormente se ha realizado un análisis mediante regresión logística para determinar los valores predichos para ambos modelos. Se ha calculado el área bajo la curva (AUC: Area Under the ROC Curve). Con las coordenadas se ha seleccionado un punto de corte que nos diera la sensibilidad (Se: *sensibility*) y la especificidad (Sp:

specificity) para cada modelo en función de cada pareja de grupos diagnósticos. Con esta información se han elaborado las diferentes curvas ROC.

Se ha intentado determinar si las diferencias entre las AUC de las curvas ROC eran significativas mediante la herramienta ROC-KIT de la Universidad de Chicago, pero al no existir un número de sujetos adecuados para dicho cálculo y no presentar una distribución normal, no se ha podido determinar si las diferencias encontradas eran significativas.

Para terminar el análisis estadístico se realizó una estimación de los valores predictivos de las pruebas seleccionadas, a través de un comando de usuario de la UAB para Stata utilizando diferentes niveles de prevalencia y basado en la fórmula de Bayes (Domenech JM. Command dt for Stata; Diagnostic tests [computer program]; V1.0.6. Bellaterra: Universitat Autònoma de Barcelona; 2015).

V. RESULTADOS

1. VARIABLES SOCIO-DEMOGRÁFICAS

Se evaluaron un total de 231 individuos donde se pudo determinar el diagnóstico. El número de individuos con los datos recogidos por edad, género, nivel de estudios, ocupación principal y tipo de diagnóstico se detallan en la Tabla 11. En la Tabla 12 se detalla el número de individuos y el porcentaje que este supone en la muestra.

	Edad	Género	Nivel de estudios	Ocupación Principal	Tipo de Diagnóstico
Validos	221	225	212	209	231
Perdidos	10	6	19	22	0

Tabla 11. Número de sujetos según las variables socio-demográficas.

	Tipo de Diagnóstico				Total
	Control	DCLa	DCLm	EA	
Nº de Individuos	75	48	87	21	231
Porcentaje	32,5%	20,8%	37,7%	9,1%	100%

Tabla 12. Número y porcentaje de sujetos según el diagnóstico.

La edad media y la desviación típica, así como el porcentaje de varones, de los diferentes grupos diagnósticos (Control, DCLa, DCLm y EA) se muestran en la Tabla 13.

	Control	DCLa	DCLm	EA
Edad*	70 (4,96)	74 (6,53)	74,29 (4,77)	77,06 (5,97)
Rango de Edad	59-88	57-87	64-87	63-87
Nº de Varones (Porcentaje Valido)	19 (27,1%)	22 (45,8%)	28 (32,2%)	9 (45%)

Tabla 13. Edad y Género en % según el tipo de diagnóstico.*Media y DT

La distribución según el nivel de estudios o la ocupación principal se muestran en la Tabla 14 y 15.

Nivel de estudios	Control	DCLa	DCLm	EA
Analfabeto	1,3	6,3	12,6	4,8
Estudios Primarios (6-12) *	14,7	50,0	60,9	14,3
Bachiller Elemental (13-16) *	16,0	10,4	13,8	14,3
Estudios Medios (17-18) *	24,0	10,4	2,3	4,8
Estudios Superiores (Universitarios)	36,0	18,8	9,2	14,3
Total %	92,0	95,8	98,9	52,4
N Total	69	46	83	11

Tabla 14. Porcentaje de individuos según el Nivel de Estudios dentro de cada grupo diagnóstico (en %).
*(Rango de Años)

Ocupación Principal	Control	DCLa	DCLm	EA
Ama de Casa	6,7	29,2	41,4	14,3
Trabajador no cualificado	13,3	18,8	20,7	4,8
Trabajador cualificado	24,0	27,1	21,8	14,3
Técnico profesional	42,7	14,6	9,2	14,3
Dirección de empresas-investigación	5,3	6,3	2,3	4,8
Total %	92,0	95,8	95,4	52,4
N Total	69	46	83	11

Tabla 15. Porcentaje de individuos según la Ocupación Principal dentro de cada grupo diagnóstico (en %).

La distribución de las variables según el tipo de diagnóstico no tiene una distribución normal, presenta un número de individuos pequeño en algunas categorías diagnósticas y la distribución del género o el nivel de ocupación no tiene homogeneidad de las varianzas. Por todo ello se han utilizado pruebas no paramétricas.

Al ser el género una variable cualitativa se realiza un análisis de la significación estadística mediante la prueba de Ji-Cuadrado y se evalúa la existencia de una tendencia lineal mediante la prueba de asociación lineal. En la Tabla 16 se observa que no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas. Sin embargo, existen diferencias significativas en Edad ($p < 0,001$), Nivel de estudios ($p < 0,001$) y Ocupación

Principal ($p < 0,001$), en función del tipo de diagnóstico. En la Tabla 17 se observa la significación medida por la prueba de Kruskal-Wallis (Grados de libertad: 3).

Género por diagnóstico	Valor	Grados de libertad	Sig. Asintótica
Ji-Cuadrado de Pearson	5,572	3	,134
Asociación Lineal	1,035	1	,309
Casos Validos	225		

Tabla 16. Prueba de Ji-Cuadrado para la variable Género

	Ji-Cuadrado	Monte Carlo Sig.
Edad	36,846	,000
Nivel de Estudios	52,364	,000
Ocupación Principal	38,584	,000

Tabla 17. Prueba de Kruskal-Wallis para las variables Edad, Nivel de Estudios y Ocupación Principal

Existe una tendencia lineal en la Edad, en el Nivel de Estudios y en la Ocupación Principal en función del tipo de diagnóstico (Control, DCLa, DCLm y EA). Dicha tendencia es positiva en la edad ($z=5,598$) y negativa en el nivel de estudios y en la ocupación principal ($z=-6,196$ y $z=-5,336$). Es decir, la edad en los sujetos controles es inferior a la de los DCLa, y la de estos a su vez menor que la de los DCLm y por último, la de estos menor que la de EA. Mientras que respecto al nivel de estudios y ocupación principal, la tendencia lineal es inversa. En la Tabla 18 se observa la significación y la tendencia, medida por la prueba de Jonckheere-Terpstra.

	J	z	Sig.
Edad	11375	5,598	,000
Nivel de Estudios	4773	-6,196	,000
Ocupación Principal	4981	-5,336	,000

Tabla 18. Prueba de Jonckheere-Terpstra para las variables Edad, Nivel de Estudios y Ocupación Principal

Una vez descritos los sentidos de las diferencias se calculó si dichas diferencias son significativas. Existen 4 categorías dentro de la variable diagnóstico por lo que se realiza un análisis post-hoc para comprobar la existencia de diferencias significativas entre los grupos, que no se puede dilucidar con la prueba de Kruskal-Wallis. En la Tabla 19, mediante la prueba de Mann-Whitney se comprueba la existencia de diferencias existentes, siendo significativas cuando la p sea menor de 0,0083 al existir 6 comparaciones. Entre Controles y DCLa existen diferencias en edad, nivel de estudios y ocupación principal con una $p < 0,001$. Entre Controles y DCLm existen diferencias en edad, nivel de estudios y ocupación principal con una $p < 0,001$. Entre Controles y EA existen diferencias en la edad con una $p < 0,001$. No existen otras diferencias significativas entre las diferentes comparaciones.

Corrección de Bonferroni $p < 0,008$	Edad		Nivel de estudios		Ocupación Principal	
	U	Sig.	U	Sig.	U	Sig.
Controles vs. DCLa	966,0	,000	912,0	,000	981,0	,000
Controles vs. DCLm	1569,0	,000	1076,0	,000	1252,0	,000
Controles vs. EA	204,0	,000	273,5	,123	303,5	,262
DCLa vs. DCLm	2041,5	,989	1566,5	,028	1550,5	,065
DCLa vs. EA	281,0	,071	212,0	,377	215,0	,428
DCLm vs. EA	494,5	,031	295,0	,024	310,5	,071

Tabla 19. Prueba de Mann-Whitney para las variables Edad, Nivel de Estudios y Ocupación Principal

2. VARIABLES NEUROPSICOLÓGICAS

La distribución de las variables neuropsicológicas no cumple los criterios de normalidad, algunas de las pruebas no presentan una homogeneidad de la varianza y dado que el número de pacientes con EA es reducido, consideramos necesario utilizar pruebas no paramétricas.

Las variables neuropsicológicas evaluadas han sido descritas con anterioridad y se identifican con las siguientes abreviaturas: *Mini Mental State Examination* (MMSE), Prueba de dígitos directos (DIGITOS_dir), Prueba de dígitos inversos (DIGITOS_inv), Prueba de memoria lógica unidades de recuerdo inmediato (Unid.Rec_inm), Prueba de memoria lógica unidades de recuerdo demorado (Unid.Rec_dem), Cambio de reglas (CambioReglas), *Visual Object and Space Perception* (VOSP), Test de fluidez verbal con clave fonémica (Prom_fone), Test de fluidez verbal con clave semántica (Prom_sem), *Trail Making Test A* tiempo (TMTA_tiempo), *Trail Making Test A* aciertos (TMTA_aciertos), *Trail Making Test B* tiempo (TMTB_tiempo), *Trail Making Test B* aciertos (TMTB_aciertos), Imitación de Posturas, (ImitaciónPost), *Boston Naming Test* resultados directos (BNT), BNT tras clave fonológica (BNT_fonolog), BNT número de laminas no acertadas tras dar una clave fonológica (E_BNT).

En primera instancia se ha evaluado la asociación entre las variables socio-demográficas (Edad, Género, Años de Educación y Ocupación Principal) mediante la realización de una ANOVA. Mediante la prueba de F de Snedecor se determina la existencia de una asociación estadísticamente significativa cuando la p es $<$ de 0,05. En la Tabla 20 se muestran los resultados.

Pruebas Neuropsicológicas	ANOVA entre Pruebas Neuropsicologías y la Edad			ANOVA entre las Pruebas Neuropsicológicas y el Género			ANOVA entre las Pruebas Neuropsicológicas y los años de Educación			ANOVA entre las Pruebas Neuropsicológicas y la Ocupación Principal		
	Cuadrado Medio	F	Sig.	Cuadrado Medio	F	Sig.	Cuadrado Medio	F	Sig.	Cuadrado Medio	F	Sig.
<i>Mini-Mental State Examination</i>	13,959	1,714	0,021	39,535	4,439	0,036	74,131	9,653	0,000	79,150	10,554	0,000
Dígitos Directos	11,986	2,319	0,000	10,782	1,789	0,183	47,812	8,875	0,000	32,653	5,680	0,000
Dígitos Inversos	7,249	2,440	0,000	16,446	4,672	0,032	38,897	13,643	0,000	22,514	7,146	0,000
Memoria Lógica Unidades de Recuerdo Inmediato (A+B+B/75)	576,524	3,339	0,000	91,584	0,396	0,530	2939,666	16,805	0,000	2533,825	13,718	0,000
Memoria Lógica Unidades de Recuerdo Demorado (A+B/50)	262,467	2,345	0,000	78,120	0,586	0,445	1497,304	14,139	0,000	1401,378	12,910	0,000
Cambio de Reglas	4,024	2,509	0,000	,675	0,347	0,557	20,994	13,777	0,000	11,020	6,452	0,000
VOSP	14,917	1,735	0,017	44,859	4,809	0,029	63,932	7,871	0,000	60,936	7,458	0,000
FAS Total Fonémico (Test de fluidez Verbal)	42,354	1,623	0,030	9,772	0,349	0,556	440,856	21,457	0,000	230,911	9,433	0,000
FAS Total Semántica (Test de fluidez Verbal)	34,321	2,006	0,003	12,158	0,622	0,431	219,850	14,637	0,000	117,788	6,895	0,000
Trail Making Test A (Tiempo seg.)	2921,034	1,842	0,009	11356,114	6,382	0,012	17130,437	12,046	0,000	14873,276	10,417	0,000
Trail Making Test A (Aciertos)	2,636	0,681	0,889	10,481	2,791	0,096	3,190	0,990	0,414	3,423	1,049	0,383
Trail Making Test B (Tiempo seg.)	20176,343	1,658	0,027	60239,793	4,496	0,035	160011,854	16,160	0,000	125617,467	11,728	0,000
Trail Making Test B (Aciertos)	52,088	1,043	0,416	266,226	5,183	0,024	354,450	8,201	0,000	186,377	4,077	0,004
Imitación de Posturas	1,685	1,019	0,447	0,360	0,206	0,650	9,371	6,134	0,000	3,605	2,207	0,070
<i>Boston Naming Test</i>	132,689	1,468	0,069	208,528	2,163	0,143	1537,679	25,077	0,000	1040,741	14,559	0,000
BNT (con clave fonológica)	15,267	1,164	0,274	97,607	7,460	0,007	114,487	9,967	0,000	78,207	6,476	0,000
Número de Errores totales BNT	77,788	1,247	0,197	23,020	,354	0,553	803,247	19,944	0,000	499,812	10,608	0,000

Tabla 20. Asociación entre las variables Neuropsicológicas y las variables Socio-demográficas. F: Prueba F de Snedecor. Sig.: Significación

En la Tabla 21 se describen los resultados de las pruebas neuropsicológicas de la muestra mediante la media y las desviación típica y mediante la mediana y el rango intercuartílico.

En la Tabla 22 se evalúa la existencia de asociación entre tipo de diagnóstico (Control, DCLa, DCLm y EA) y las variables neuropsicológicas. La significación fue medida por la prueba de Kruskal-Wallis (Grados de libertad: 3). Existen diferencias significativas en todas las pruebas neuropsicológicas en función del tipo de diagnóstico.

Existe una tendencia lineal en todas las pruebas neuropsicológicas, en función del tipo de diagnóstico. Dicha tendencia es positiva para TMTA_tiempo ($z=8,54$), TMTB_tiempo ($z=8,36$), BNT_fonolog ($z=5,49$) y E_BNT ($z=8,43$). Para el resto de pruebas la tendencia lineal es negativa. En la Tabla 23 se observa la significación y la tendencia, medida por la prueba de Jonckheere-Terpstra.

	Control		DCLa		DCLm		EA	
	Media *	Mediana **	Media *	Mediana **	Media *	Mediana **	Media *	Mediana **
MMSE	29,31 (0,84)	30 (29 - 30)	27,5 (2,39)	28 (26- 30)	25,88 (2,69)	26 (24-28)	22,1 (5,32)	22 (17,5-28)
DIGITOS_dir	8,68 (2,94)	8 (6 - 10)	6,57 (1,85)	6 (5 - 8)	6,44 (1,9)	6 (5-7)	6,62 (1,5)	7 (6-7)
DIGITOS_inv	5,74 (2,07)	6 (4 - 7)	4,48 (1,49)	4 (3- 5,25)	3,65 (1,24)	4 (3-4)	3,29 (1,96)	3 (2-4)
Unid.Rec_inm	39,65 (9)	39 (32,5 - 47)	16,17 (10,65)	14 (8 – 23,25)	13,27 (7,51)	11,5 (8-18)	6,59 (6,97)	4 (1,5-9)
Unid.Rec_dem	24,81 (7,18)	24 (19 - 31)	6,77 (7,87)	4 (0,25 – 11,5)	4,46 (5,96)	2 (0-6)	2,47 (4,53)	0 (0-2,5)
CambioReglas	3,29 (1,07)	4 (3 - 4)	2,3 (1,44)	2,5 (1 - 4)	1,71 (1,12)	1 (1-3)	1,38 (1,36)	1 (0,25-2,5)
VOSP	8,3 (2,9)	8 (6 - 11)	7,09 (3,05)	7 (5 - 10)	6,46 (3,12)	7 (4-8)	6 (2,37)	6,5 (4-8)
Prom_fone	14,71 (4,69)	15 (10,85 – 17)	9,72 (4,41)	9,7 (6,15 - 14,25)	7,35 (3,74)	7,15 (4,7-10)	8,51 (4,55)	9,3 (5-11,5)
Prom_sem	16,67 (3,86)	16,5 (14 - 19,5)	12,34 (4,1)	13 (9,75 - 14,25)	11,26 (2,77)	11 (9,5-13)	8,41 (3,82)	7 (6,25-11)
TMTA_tiempo	50,13 (19,72)	44 (36 - 60)	82,42 (41,44)	70 (53 - 104,5)	92,62 (37,48)	90 (64-114)	130,66 (59,32)	118 (74-200)
TMTA_aciertos	23,94 (0,48)	24 (24 - 24)	23,82 (0,91)	24 (24 - 24)	23,67 (0,97)	24 (24-24)	20,38 (5,69)	24 (16,25-24)
TMTB_tiempo	116,06 (53,83)	103 (77 - 136)	210,49 (119,01)	170 (112 - 351)	261,1 (105,74)	240 (169-400)	300,15 (133,63)	400 (154-400)
TMTB_aciertos	21,67 (3,17)	23 (23 - 23)	18,64 (7,32)	23 (16 - 23)	14,95 (7,63)	15 (9-23)	10,92 (9,6)	12 (1,5-22)
ImitaciónPost	7,97 (0,17)	8 (8 - 8)	6,78 (1,65)	7 (6- 8)	7,1 (1,29)	8 (6-8)	6,25 (1,73)	6,5 (5,25-8)
BNT	54,58 (5,59)	56 (52,5 - 59)	46,7 (10,28)	49 (42 - 54)	43,88 (8,61)	46 (39-50)	39,65 (11,69)	42 (28,5-51,5)
BNT_fonolog	3,56 (3,68)	3 (1 - 5)	4,68 (3,93)	4 (1,75 - 7)	6,39 (2,99)	6 (4-9)	5,86 (3,82)	4,5 (3-8,5)
E_BNT	1,91 (3,88)	0 (0 - 2)	9,03 (9,18)	6 (3,75 - 11)	9,38 (7,8)	8 (4-13)	13,64 (8,66)	12,5 (4-22,25)

Tabla 21. Resultados de las Pruebas Neuropsicológicas en función de los diferentes grupos diagnósticos. *Media (Desviación Típica), ** Mediana (Rango Intercuartil)

	Ji-Cuadrado	Monte Carlo Sig.
MMSE	83,304	0,000
DIGITOS_dir	32,282	0,000
DIGITOS_inv	51,555	0,000
Unid.Rec_inm	133,904	0,000
Unid.Rec_dem	126,255	0,000
CambioReglas	57,011	0,000
VOSP	16,275	0,001
Prom_fone	74,018	0,000
Prom_sem	80,781	0,000
TMTA_tiempo	73,070	0,000
TMTA_aciertos	23,280	0,000
TMTB_tiempo	69,881	0,000
TMTB_aciertos	25,329	0,000
ImitaciónPost	45,589	0,000
BNT	78,524	0,000
BNT_fonolog	34,847	0,000
E_BNT	77,552	0,000

Tabla 22. Prueba de Kruskal-Wallis para las diferentes pruebas Neuropsicológicas

	J	z	Sig.
MMSE	2963,5	-9,30	0,000
DIGITOS_dir	5804,5	-4,64	0,000
DIGITOS_inv	4520,0	-7,27	0,000
Unid.Rec_inm	2424,0	-11,31	0,000
Unid.Rec_dem	2523,5	-10,81	0,000
CambioReglas	4033,0	-7,47	0,000
VOSP	5591,5	-3,93	0,000
Prom_fone	4035,0	-7,99	0,000
Prom_sem	3607,0	-8,96	0,000
TMTA_tiempo	11689,5	8,54	0,000
TMTA_aciertos	6402,5	-4,52	0,000
TMTB_tiempo	9153,0	8,36	0,000
TMTB_aciertos	3413,5	-6,82	0,000
ImitaciónPost	5235,0	-5,71	0,000
BNT	3498,0	-8,79	0,000
BNT_fonolog	9193,5	5,49	0,000
E_BNT	10478,5	8,43	0,000

Tabla 23. Prueba de Jonckheere-Terpstra para las diferentes pruebas Neuropsicológicas

Existen 4 categorías dentro de la variable diagnóstico por lo que se realiza un análisis post-hoc para comprobar la existencia de diferencias significativas entre los

diferentes grupos, que no se puede dilucidar con la prueba de Kruskal-Wallis. Mediante la prueba de Mann-Whitney se comprueba la existencia de diferencias existentes, siendo significativas cuando la p sea menor de 0,0083 al existir 6 comparaciones.

En la Tabla 24, se observa que entre Controles y DCLa existen diferencias significativas en todas las pruebas neuropsicológicas excepto en VOSP ($p=0,0464$), TMTA_aciertos ($p=0,2558$) y el BNT_fonolog ($p=0,0703$).

Controles vs. DCLa		
Corrección de Bonferroni $p < 0,008$	U	Monte Carlo Sig. (2-tailed)
MMSE	808,5	0,0000
DIGITOS_dir	884,5	0,0001
DIGITOS_inv	998,5	0,0005
Unid.Rec_inm	173,0	0,0000
Unid.Rec_dem	181,5	0,0000
CambioReglas	950,5	0,0001
VOSP	1145,5	0,0464
Prom_fone	723,0	0,0000
Prom_sem	658,0	0,0000
TMTA_tiempo	682,0	0,0000
TMTA_aciertos	1472,0	0,2558
TMTB_tiempo	657,5	0,0000
TMTB_aciertos	1011,5	0,0065
ImitaciónPost	732,5	0,0000
BNT	625,0	0,0000
BNT_fonolog	1020,5	0,0703
E_BNT	317,0	0,0000

Tabla 24. Prueba de Mann-Whitney entre Controles y DCLa para las diferentes pruebas neuropsicológicas

En la Tabla 25, se observa que entre Controles y DCLm existen diferencias significativas en todas las pruebas neuropsicológicas.

Controles vs. DCLm		
Corrección de Bonferroni p<0,008	U	Monte Carlo Sig. (2-tailed)
MMSE	614,0	0,0000
DIGITOS_dir	1475,5	0,0000
DIGITOS_inv	1107,0	0,0000
Unid.Rec_inm	102,0	0,0000
Unid.Rec_dem	145,0	0,0000
CambioReglas	852,5	0,0000
VOSP	1778,5	0,0000
Prom_fone	625,5	0,0000
Prom_sem	725,0	0,0000
TMTA_tiempo	760,5	0,0000
TMTA_aciertos	2288,0	0,0019
TMTB_tiempo	441,5	0,0000
TMTB_aciertos	959,5	0,0000
ImitaciónPost	1598,0	0,0000
BNT	647,5	0,0000
BNT_fonolog	1219,5	0,0000
E_BNT	756,0	0,0000

Tabla 25. Prueba de Mann-Whitney entre Controles y DCLm para las diferentes pruebas Neuropsicológicas

En la Tabla 26, se observa que entre Controles y EA existen diferencias significativas en todas las pruebas neuropsicológicas excepto en BNT_fonolog ($p=0,0144$).

Controles vs. EA		
Corrección de Bonferroni $p<0,008$	U	Monte Carlo Sig. (2-tailed)
MMSE	36,5	0,0000
DIGITOS_dir	337,0	0,0051
DIGITOS_inv	221,0	0,0000
Unid.Rec_inm	2,0	0,0000
Unid.Rec_dem	4,0	0,0000
CambioReglas	183,0	0,0000
VOSP	302,5	0,0049
Prom_fone	218,5	0,0002
Prom_sem	80,0	0,0000
TMTA_tiempo	73,5	0,0000
TMTA_aciertos	351,0	0,0000
TMTB_tiempo	103,0	0,0000
TMTB_aciertos	146,5	0,0000
ImitaciónPost	175,5	0,0000
BNT	112,5	0,0000
BNT_fonolog	281,0	0,0144
E_BNT	67,5	0,0000

Tabla 26. Prueba de Mann-Whitney entre Controles y EA para las diferentes pruebas neuropsicológicas

En la Tabla 27, se observa que entre DCLa y DCLm existen diferencias significativas en el MMSE ($p=0,0004$), en los DIGITOS_inv ($p=0,0019$), en Prom_fone ($p=0,0031$), en TMTB_aciertos ($p=0,0082$) y en el BNT_fonolog ($p=0,0015$).

DCLa vs. DCLm		
Corrección de Bonferroni $p<0,008$	U	Monte Carlo Sig. (2-tailed)
MMSE	1160,5	0,0004
DIGITOS_dir	1853,0	0,7010
DIGITOS_inv	1332,5	0,0019
Unid.Rec_inm	1674,5	0,2062
Unid.Rec_dem	1492,5	0,1279
CambioReglas	1328,0	0,0300
VOSP	1491,5	0,2754
Prom_fone	1304,0	0,0031
Prom_sem	1612,0	0,1191
TMTA_tiempo	1422,0	0,0658
TMTA_aciertos	1581,0	0,0877
TMTB_tiempo	875,0	0,0117
TMTB_aciertos	1650,5	0,0082
ImitaciónPost	1604,0	0,2758
BNT	1338,0	0,0247
BNT_fonolog	971,5	0,0015
E_BNT	1370,0	0,4529

Tabla 27. Prueba de Mann-Whitney entre DCLa y DCLm para las diferentes pruebas neuropsicológicas

En la Tabla 28, se observa que entre DCLa y EA existen diferencias significativas en el MMSE ($p=0,0018$), en las Unid.Rec_inm ($p=0,0003$), en Prom_sem ($p=0,00063$), en el TMTA_tiempo ($p=0,0017$), TMTA_aciertos ($p=0,0010$) y el TMTB_aciertos ($p=0,0051$)

DCLa vs. EA		
Corrección de Bonferroni $p < 0,008$	U	Monte Carlo Sig. (2-tailed)
MMSE	86,5	0,0018
DIGITOS_dir	351,0	0,5353
DIGITOS_inv	242,5	0,0166
Unid.Rec_inm	159,5	0,0003
Unid.Rec_dem	219,0	0,0110
CambioReglas	224,0	0,0284
VOSP	276,5	0,2587
Prom_fone	329,5	0,4065
Prom_sem	177,5	0,0006
TMTA_tiempo	173,5	0,0017
TMTA_aciertos	241,0	0,0010
TMTB_tiempo	157,0	0,0360
TMTB_aciertos	128,5	0,0051
ImitaciónPost	287,5	0,2183
BNT	223,0	0,0179
BNT_fonolog	214,0	0,2913
E_BNT	170,0	0,0486

Tabla 28. Prueba de Mann-Whitney entre DCLa y EA para las diferentes pruebas neuropsicológicas

En la Tabla 29, se observa que entre DCLm y EA existen diferencias significativas en las Unid.Rec_inm ($p=0,0001$) y en Prom_sem ($p=0,0010$).

DCLm vs. EA		
Corrección de Bonferroni $p<0,008$	U	Monte Carlo Sig. (2-tailed)
MMSE	257,5	0,0499
DIGITOS_dir	604,5	0,3202
DIGITOS_inv	618,5	0,37885
Unid.Rec_inm	313,0	0,0001
Unid.Rec_dem	481,5	0,0433
CambioReglas	495,0	0,1781
VOSP	597,0	0,7200
Prom_fone	593,5	0,2716
Prom_sem	354,5	0,0010
TMTA_tiempo	398,0	0,0190
TMTA_aciertos	469,5	0,0182
TMTB_tiempo	331,0	0,2789
TMTB_aciertos	309,0	0,1699
ImitaciónPost	445,5	0,0404
BNT	552,0	0,1598
BNT_fonolog	458,0	0,3075
E_BNT	389,0	0,0817

Tabla 29. Prueba de Mann-Whitney entre DCLm y EA para las diferentes pruebas neuropsicológicas

Los cálculos del tamaño del efecto (r de Pearson y R^2 de Pearson) de las pruebas neuropsicológicas fueron realizados en función de la edad, el género, los años de educación y la ocupación principal. En la Tabla 30 se destacan aquellos que son más importantes, cuando la $r>0,5$. Por ejemplo, si nos centramos en la diferencia entre Co y DCLa, en la prueba de Memoria lógica, el cambio de diagnóstico a DCLa justifica el 47,77% de la varianza en las Unidades de recuerdo inmediato y el 47,18% de la

varianza en las Unidades de recuerdo demorado. El resto de resultados del tamaño del efecto en función del cambio de diagnóstico por parejas, se muestran en la sección 2 de la parte de Anexos.

Diagnósticos	Pruebas	R	R ² (%)	p
Co vs DCLa	Unid.Rec_inm	-0,691133261	47,77	< 0,0001
	Unid.Rec_dem	-0,686855744	47,18	< 0,0001
Co vs DCLm	Unid.Rec_inm	-0,753177862	56,73	< 0,0001
	Unid.Rec_dem	-0,763094891	58,23	< 0,0001
DCLa vs EA	MMSE	-0,670882145	45,01	< 0,0001
	DIGITOS_inv	-0,515996147	26,63	< 0,0001
	TMTA_tiempo	0,57451445	33,01	< 0,0001
	TMTA_aciertos	-0,57187193	32,70	< 0,0001
	TMTB_aciertos	-0,54342013	29,53	< 0,0001
DCLm vs EA	TMTA_aciertos	-0,5503911	30,29	< 0,0001

Tabla 30. Tamaño del efecto según las parejas de diagnóstico. R de Pearson. R² de Pearson (% de la varianza de la prueba explicada por el cambio de diagnóstico).

Tras comprobar la existencia de asociación y ver el tamaño del efecto, se calculó la capacidad de las diferentes pruebas diagnosticas. Para el cálculo de dicha capacidad discriminativa se realizó un análisis VUS. Dado que para realizar un análisis de este tipo se han de tener solo tres categorías diagnosticas, se tuvo que agrupar los participantes clasificados como DCLa y DCLm en un grupo denominado DCL. Todas las pruebas salieron significativas al presentar una superficie mayor a la esperada por azar (0,17), con intervalos de confianza que no incluían dicho punto de corte. En la Tabla 31 se muestra tanto los valores obtenidos en la VUS como el IC al 95% de los mismos. La prueba de Memoria Lógica en su determinación de unidades de recuerdo inmediato como en la de unidades de recuerdo demorado, así como la prueba de fluencia semántica (media de animales y frutas) fueron las que mejor discriminaban a los sujetos. La parte de recuerdo inmediato de la prueba de Memoria Lógica obtenía una VUS de 0,756 con un IC al 95% (0,6312-0,8686), determinando los puntos de corte para las tres categorías diagnósticas en ≥ 30 , 10–29 y ≤ 9 con ello conseguía clasificar

correctamente al 88,4% de los Controles, al 61,5% de los sujetos con DCL y al 82,4% de los sujetos con EA. La parte de recuerdo demorado de la prueba de Memoria Lógica obtenía una VUS de 0,6327 con un IC al 95% (0,5103-0,7447), determinando los puntos de corte para las tres categorías diagnósticas en ≥ 16 , 1–15 y 0 con ello conseguía clasificar correctamente al 91,3% de los Controles, al 60,8% de los sujetos con DCL y al 58,8% de los sujetos con EA. La prueba de fluencia semántica obtenía una VUS de 0,6327 con un IC al 95% (0,4902-0,7477), determinando los puntos de corte para las tres categorías diagnósticas en ≥ 14.5 , 7.5–14 y ≤ 7) con ello conseguía clasificar correctamente al 71,0% de los Controles, al 79,2% de los sujetos con DCL y al 52,9% de los sujetos con EA. La Tabla 32 muestra las áreas bajo las curvas COR y los IC al 95% cuando seorean los grupos Controles-DCL, Controles-EA y DCL-EA. Las AUC $< 0,75$ carecen de utilidad clínica. Cuando el AUC es mayor de 0,9 la exactitud de la prueba es excelente, cuando está entre 0,8 y 0,89 es buena, cuando está entre 0,7 y 0,79 es regular y cuando está por debajo de 0,7 es mala (Fan, Upadhye et al. 2006).

<i>EL punto de corte de clasificación por azar esta en VUS=0.17</i>	VUS	IC 95% VUS		Punto de corte			Sujetos bien clasificados (%)		
				Control	DCL	EA	Control	DCL	EA
<i>Mini-Mental State Examination</i>	0,5795	0,3993	0,741	>=29	21 - 28	<=20	84,3%	75,6%	50,0%
Dígitos Directos	0,3002	0,2101	0,387	>=9	8	<=7	49,3%	13,9%	88,2%
Dígitos Inversos	0,4512	0,3554	0,544	>=5	3 - 4	<=2	68,1%	55,4%	35,3%
Memoria Lógica Unidades de Recuerdo Inmediato (A+B+B/75)	0,756	0,6312	0,8686	>=30	10 - 29	<=9	88,4%	61,5%	82,4%
Memoria Lógica Unidades de Recuerdo Demorado (A+B/50)	0,6327	0,4902	0,7477	>=16	1 - 15	0	91,3%	60,8%	58,8%
Cambio de Reglas	0,4798	0,355	0,5585	>=4	2 - 3	<=1	56,5%	35,3%	75,0%
<i>Visual Object and Space Perception Battery</i> (sobre 15 pts)	0,2993	0,2077	0,3743	>=9	6 - 8	<=5	46,4%	36,1%	43,8%
FAS Total Fonémico (Test de fluidez Verbal)	0,3515	0,2339	0,4786	>=13	6 - 12.5	<=5.7	63,8%	53,5%	35,3%
FAS Total Semántica (Test de fluidez Verbal)	0,6237	0,5103	0,7447	>=15	8 - 14	<=7	71,0%	79,2%	52,9%
Trail Making Test A (Tiempo seg.)	0,5555	0,4267	0,6678	<=51	52 - 115	>=116	63,8%	63,7%	56,3%
Trail Making Test A (Aciertos)	0,4212	0,3864	0,4589	24	18 - 23	<=17	98,6%	12,9%	31,3%
Trail Making Test B (Tiempo seg.)	0,4966	0,367	0,6168	<=123	124 - 399	400	66,7%	60,8%	61,5%
Trail Making Test B (Aciertos)	0,4583	0,3577	0,5760	23	6 - 22	<=5	82,9%	46,1%	46,2%
Imitación de Posturas	0,4433	0,3448	0,5344	>=8	7	<=6	97,0%	15,2%	50,0%
<i>Boston Naming Test</i>	0,5098	0,3567	0,6382	>=54	39 - 53	<=38	68,1%	63,0%	47,1%
<i>Boston Naming Test (con clave fonológica)</i>	0,2957	0,1883	0,4104	<=3	4 - 9	>=10	55,9%	59,8%	21,4%
Número de Errores totales BNT	0,541	0,3437	0,6944	<=1	2 - 11	>=12	67,7%	59,0%	64,3%

Tabla 31. Análisis del Área Bajo la Superficie (VUS) de las curvas ROC

<i>EL punto de corte de clasificación por azar esta en $VUS=0.17$</i>	Control - DCL			Control - EA			DCL - EA		
	Área	Límite Inferior	Límite Superior	Área	Límite Inferior	Límite Superior	Área	Límite Superior	Límite Superior
<i>Mini-Mental State Examination</i>	0,840	0,786	0,894	0,948	0,000	1,000	0,729	0,530	0,928
Dígitos Directos	0,737	0,661	0,813	0,713	0,599	0,826	0,432	0,302	0,563
Dígitos Inversos	0,765	0,696	0,834	0,812	0,687	0,936	0,610	0,451	0,770
Memoria Lógica Unidades de Recuerdo Inmediato (A+B/B/75)	0,969	0,948	0,991	0,998	0,000	1,000	0,786	0,655	0,917
Memoria Lógica Unidades de Recuerdo Demorado (A+B/50)	0,962	0,938	0,986	0,997	0,000	1,000	0,670	0,533	0,808
Cambio de Reglas	0,786	0,717	0,855	0,834	0,711	0,958	0,632	0,476	0,787
Visual Object and Space Perception Battery (sobre 15 pts)	0,653	0,573	0,732	0,726	0,603	0,849	0,553	0,418	0,687
FAS Total Fonémica (Test de fluidez Verbal)	0,849	0,796	0,901	0,814	0,704	0,923	0,469	0,318	0,620
FAS Total Semántica (Test de fluidez Verbal)	0,846	0,788	0,904	0,932	0,860	1,000	0,759	0,613	0,905
<i>Trail Making Test A (Tiempo seg.)</i>	0,831	0,773	0,889	0,933	0,876	0,991	0,713	0,568	0,857
<i>Trail Making Test A (Aciertos)</i>	0,502	0,420	0,583	0,599	0,399	0,798	0,606	0,424	0,788
<i>Trail Making Test B (Tiempo seg.)</i>	0,844	0,786	0,901	0,885	0,767	1,000	0,632	0,448	0,816
<i>Trail Making Test B (Aciertos)</i>	0,720	0,645	0,795	0,837	0,690	0,984	0,670	0,499	0,841
Imitación de Posturas	0,722	0,652	0,791	0,836	0,695	0,978	0,634	0,485	0,782
<i>Boston Naming Test</i>	0,847	0,790	0,904	0,904	0,828	0,980	0,641	0,490	0,792
<i>Boston Naming Test (con clave fonológica)</i>	0,718	0,643	0,794	0,705	0,573	0,837	0,474	0,311	0,637
Número de Errores totales BNT	0,865	0,810	0,920	0,929	0,870	0,989	0,659	0,490	0,828

Tabla 32. Áreas Bajo la superficie ROC, según los grupos diagnósticos.

Las gráficas de densidad muestran la acumulación de sujetos respecto a los resultados de la parte de recuerdo inmediato (Figura 22) y recuerdo demorado (Figura 23) de la prueba de Memoria Lógica, de los resultados de la prueba de Fluencia semántica (Figura 24) y de los resultados del MMSE (Figura 25)

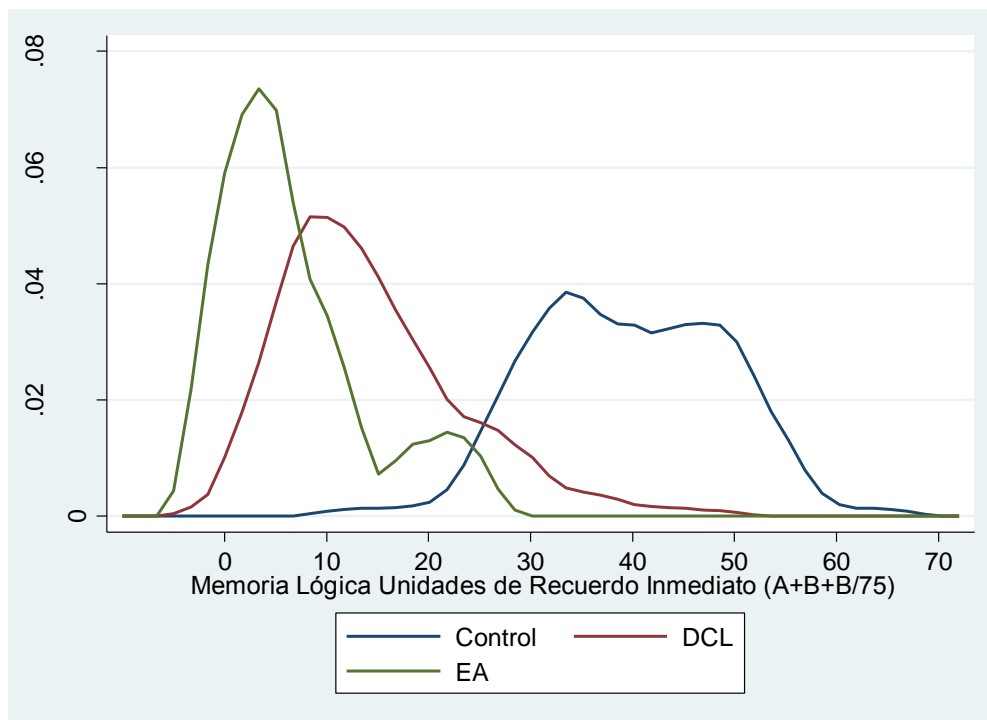


Figura 22. Gráfico de densidad de las Unidades de recuerdo inmediato de la prueba de Memoria Lógica en función de los grupos diagnósticos agrupados en 3 categorías

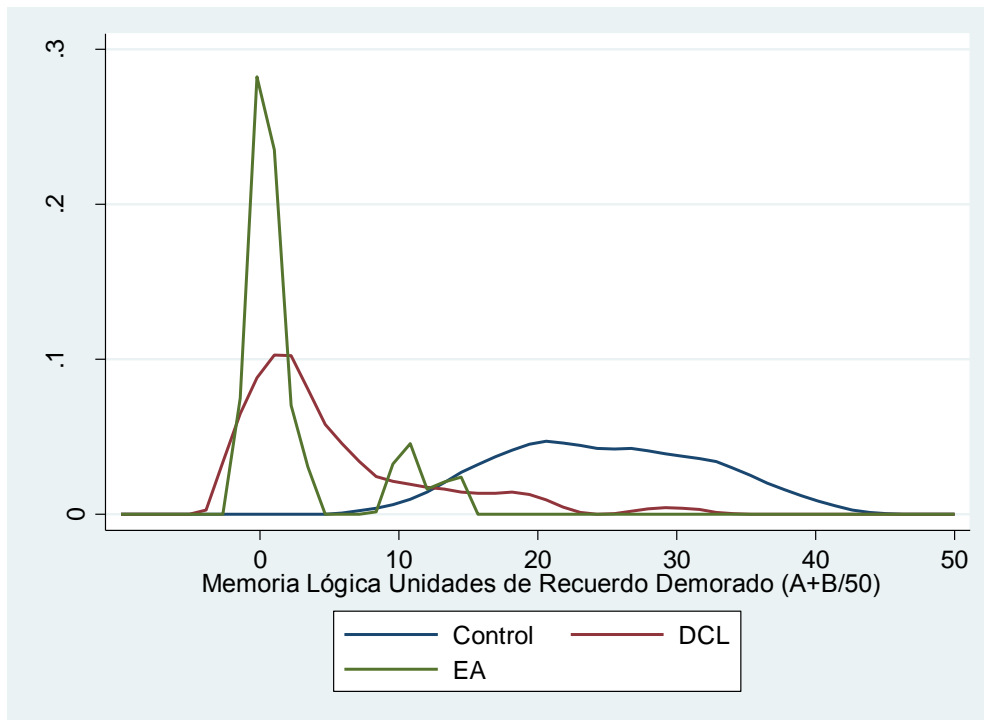


Figura 23. Gráfico de densidad de las Unidades de recuerdo demorado de la prueba de Memoria Lógica en función de los grupos diagnósticos agrupados en 3 categorías

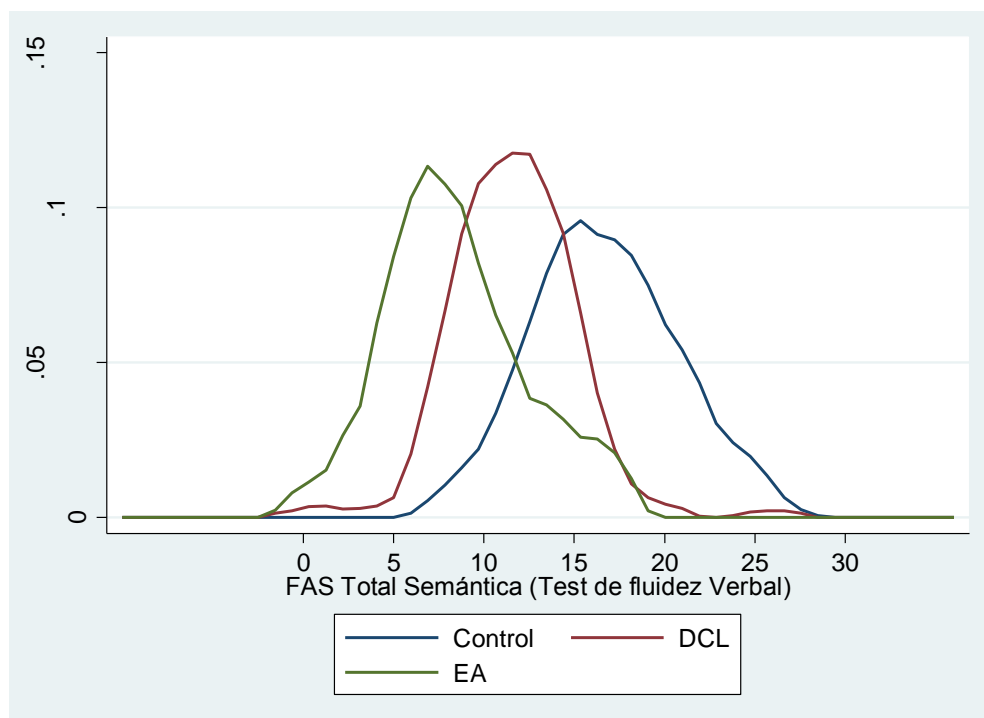


Figura 24. Gráfico de densidad de la prueba de Fluencia Semántica en función de los grupos diagnósticos agrupados en 3 categorías

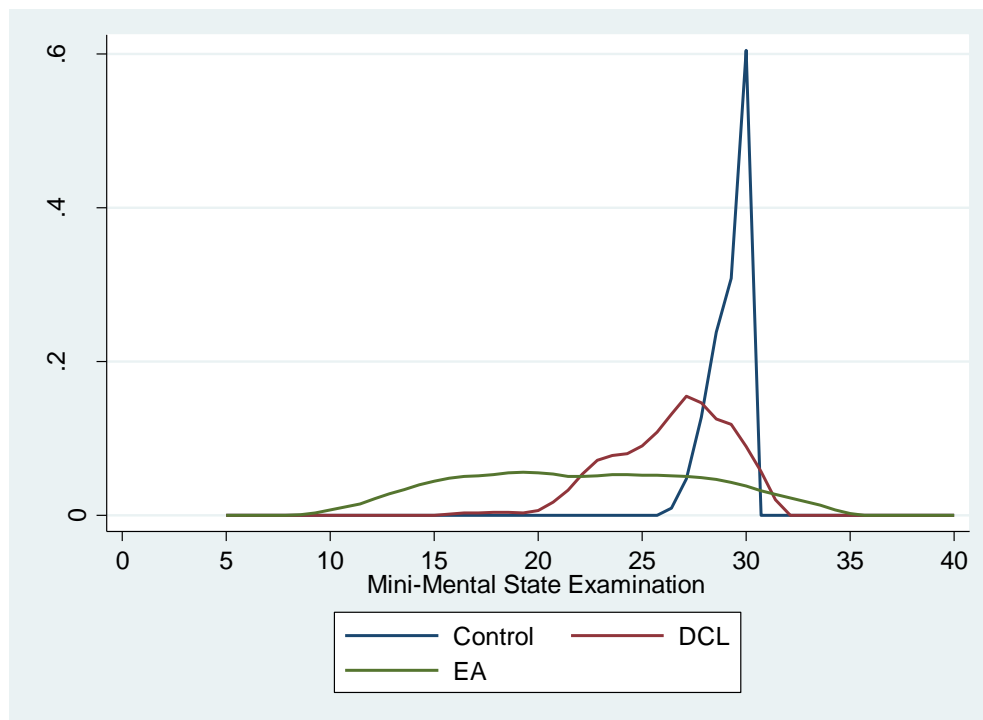


Figura 25. Gráfico de densidad del MMSE en función de los grupos diagnósticos agrupados en 3 categorías.

Al tener que unir los grupos DCLa y DCLm para poder realizar un análisis a tres bandas de las curvas ROC no se obtuvieron los puntos de corte para diferenciar estos grupos. Para poder obtenerlos, se realizó un análisis *posthoc* con corrección de Bonferroni. Al existir 6 combinaciones de comparación de grupos diagnósticos se determinó una $p < 0,0083$ para que se pudiera considerar que el área bajo la curva era estadísticamente significativa ($p = 0,05/6$). Tras realizar los análisis comparativas se seleccionaron los puntos de corte que mejores características presentaban en cuanto a sensibilidad y especificidad. Las pruebas que son adecuadas para la diferenciación de DCLa frente a DCLm, una vez diferenciados los DCL de los Co son:

- MMSE con un área bajo la curva (ABC) de 0,682 y una $p = 0,003$ (Tabla 33 y Figura 26).
- Dígitos Inversos con un ABC de 0,655 y una $p = 0,004$ (Tabla 34 y Figura 27).
- Fluencia Fonémica con un ABC de 0,655 y una $p = 0,004$ (Tabla 35 y Figura 28).
- BNT con clave Fonológica con un ABC de 0,676 y una $p = 0,002$ (Tabla 36 y Figura 29).

Corrección de Bonferroni $p < 0,0083$	MMSE				
	Área Bajo la Curva	Error Típico	Sig. Asintótica	IC 95%	
				Límite Inferior	Límite Superior
Controles vs DCLa	0,738	0,052	0,000	0,635	0,840
Controles vs DCLm	0,894	0,027	0,000	0,841	0,947
Controles vs EA	0,948	0,035	0,000	0,879	1,000
DCLa vs DCLm	0,682	0,050	0,001	0,584	0,781
DCLa vs EA	0,803	0,084	0,003	0,638	0,969
DCLm vs EA	0,690	0,113	0,051	0,469	0,911

Tabla 33. Área Bajo la Curva ROC del MMSE para los distintos grupos diagnósticos.

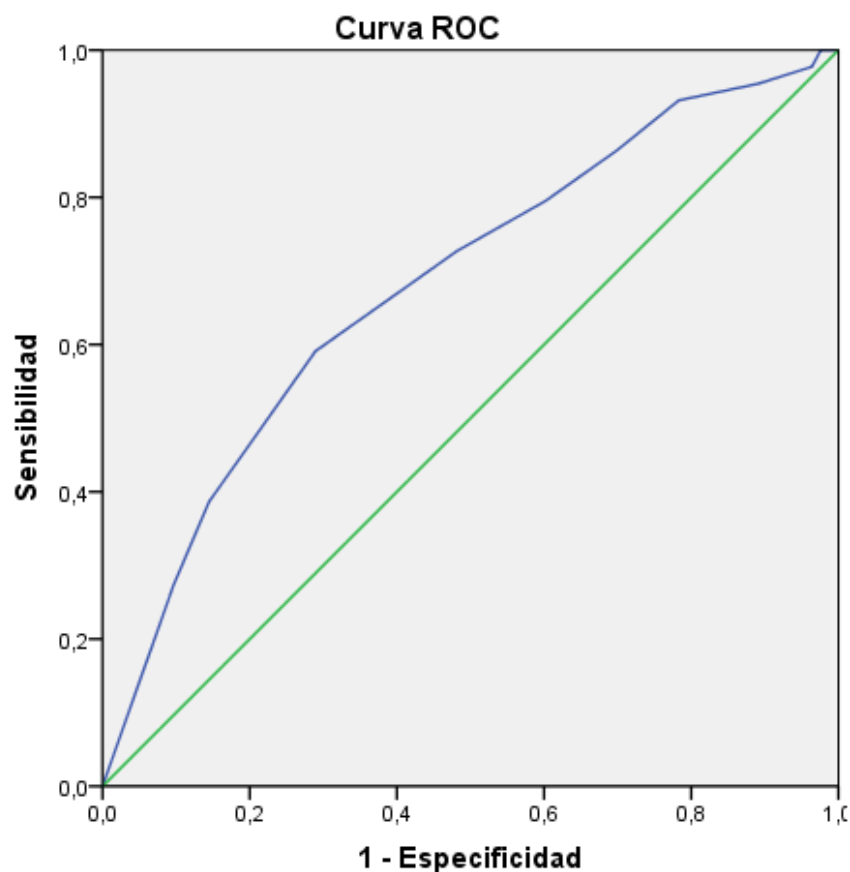


Figura 26. Curva ROC del MMSE para diferenciar DCLa de DCLm.

Corrección de Bonferroni $p < 0,0083$	Dígitos Inversos				
	Área Bajo la Curva	Error Típico	Sig. Asintótica	IC 95%	
				Límite Inferior	Límite Superior
Controles vs DCLa	0,685	0,050	0,001	0,588	0,783
Controles vs DCLm	0,809	0,035	0,000	0,741	0,877
Controles vs EA	0,812	0,063	0,000	0,687	0,936
DCLa vs DCLm	0,655	0,050	0,004	0,557	0,753
DCLa vs EA	0,690	0,082	0,021	0,530	0,850
DCLm vs EA	0,567	0,085	0,386	0,400	0,734

Tabla 34. Área Bajo la Curva ROC de la prueba de Dígitos Inversos para los distintos grupos diagnósticos.

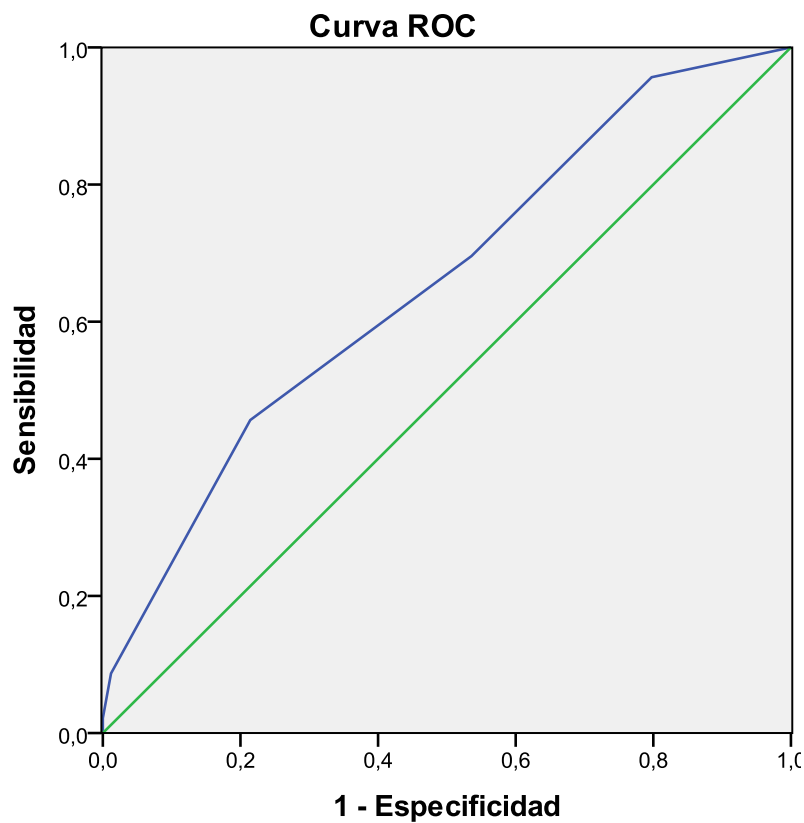


Figura 27. Curva ROC de la prueba de Dígitos Inversos para diferenciar DCLa de DCLm.

Corrección de Bonferroni $p < 0,0083$	FAS Fonémica				
	Área Bajo la Curva	Error Típico	Sig. Asintótica	IC 95%	
				Límite Inferior	Límite Superior
Controles vs DCLa	0,767	0,045	0,000	0,679	0,855
Controles vs DCLm	0,892	0,024	0,000	0,845	0,940
Controles vs EA	0,814	0,056	0,000	0,704	0,923
DCLa vs DCLm	0,655	0,052	0,004	0,554	0,756
DCLa vs EA	0,569	0,082	0,403	0,409	0,729
DCLm vs EA	0,416	0,081	0,274	0,257	0,574

Tabla 35. Área Bajo la Curva ROC de la prueba de Fluencia fonémica para los distintos grupos diagnósticos.

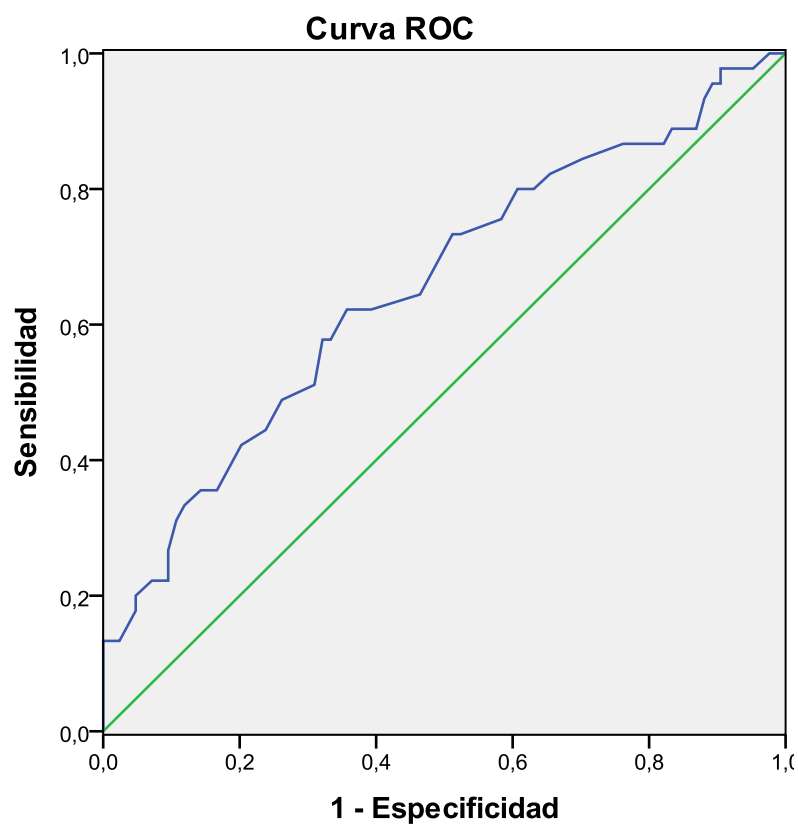


Figura 28. Curva ROC de la prueba de Fluencia Fonémica para diferenciar DCLa de DCLm.

Corrección de Bonferroni $p < 0,0083$	BNT con clave fonológica				
	Área Bajo la Curva	Error Típico	Sig. Asintótica	IC 95%	
				Límite Inferior	Límite Superior
Controles vs DCLa	0,605	0,057	0,074	0,493	0,717
Controles vs DCLm	0,773	0,039	0,000	0,697	0,849
Controles vs EA	0,705	0,067	0,016	0,573	0,837
DCLa vs DCLm	0,676	0,054	0,002	0,570	0,783
DCLa vs EA	0,598	0,084	0,283	0,432	0,763
DCLm vs EA	0,414	0,090	0,307	0,238	0,590

Tabla 36. Área Bajo la Curva ROC del BNT con clave fonológica para los distintos grupos diagnósticos.

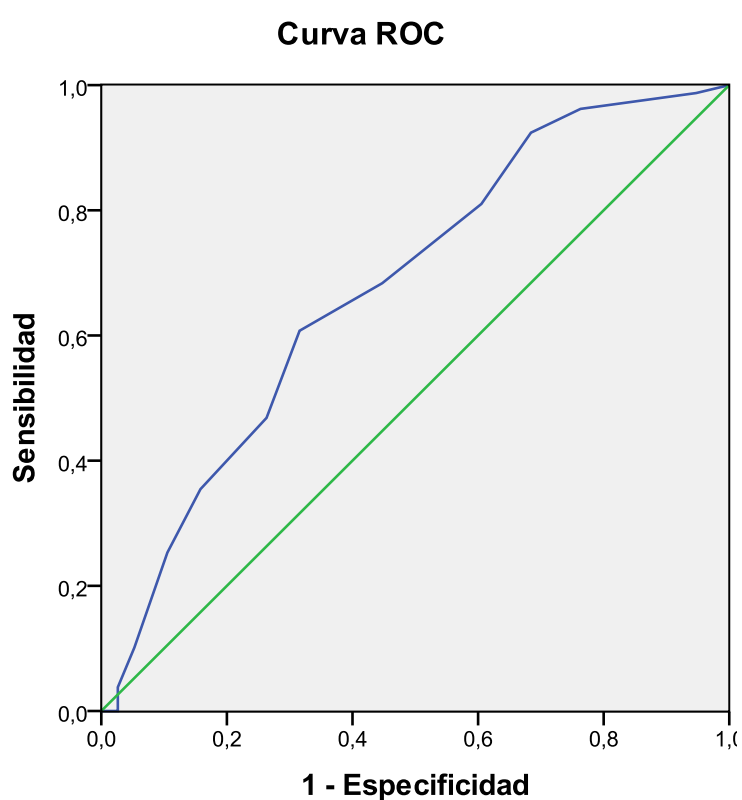


Figura 29. Curva ROC del BNT con clave fonológica para diferenciar DCLa de DCLm.

Las pruebas Cambio de Reglas (ABC: 0,682; $p=0,032$), la determinación del tiempo de la parte B del TMT (ABC: 0,69; $p=0,041$) y el BNT (ABC: 0,702; $p=0,015$) obtiene un área que además de estar por debajo del punto óptimo de 0,75, no se consideran estadísticamente significativas tras aplicar los criterios de la corrección de Bonferroni.

Los puntos de corte se seleccionaron siguiendo el criterio que maximizara la Se y la Sp de las curvas COR calculadas. En la tabla 37 se muestran los puntos de corte seleccionados para las pruebas que podían llegar a diferenciar los DCLa de los DCLm y su comparativa con los puntos de corte que se aplicaron a través del VUS.

EL punto de corte de clasificación por azar esta en VUS=0.17	VUS	Punto de corte			Pruebas Neuropsicológicas que discriminan DCLa y DCLm	Punto de corte	
		Control	DCL	EA		DCLa	DCLM
Mini-Mental State Examination	0,5795	>=29	21 - 28	<=20	Mini-Mental State Examination	>=28	<28
Dígitos Inversos	0,4512	>=5	3 - 4	<=2	Dígitos Inversos	>=4	<4
Cambio de Reglas	0,4798	>=4	2 - 3	<=1	Cambio de Reglas	>=3	<3
FAS Total Fonémica (Test de fluidez Verbal)	0,3515	>=13	6 - 12.5	<=5.7	FAS Total Fonémica (Test de fluidez Verbal)	>=9	<9
Trail Making Test B (Tiempo seg.)	0,4966	<=123	124 - 399	400	Trail Making Test B (Tiempo seg.)	<208	>=208
Boston Naming Test	0,5098	>=54	39 - 53	<=38	Boston Naming Test	>=47	<47
Boston Naming Test (con clave fonológica)	0,2957	<=3	4 - 9	>=10	Boston Naming Test (con clave fonológica)	<5	>=5

Tabla 37. Puntos de corte de las distintas pruebas con diferencias estadísticamente significativas para diferenciar el DCLa del DCLm

En el apartado número 3 de la sección de Anexos se adjuntan las tablas con los valores psicométricos para establecer los puntos de corte en los grupos diagnósticos DCLa vs DCLm.

Para todas las pruebas y sus respectivos puntos de corte se calcularon los valores de validez interna y se resumieron en una tabla. Dicha tabla recoge los valores de sensibilidad, especificidad, falsos positivos, falsos negativos, razón de verosimilitud positiva (RVP), razón de verosimilitud negativa (RVN), valores predictivos positivos y valores predictivos negativos y la eficiencia de dicho punto de corte para diferenciar dos diagnósticos entre sí. Para la elaboración de estas tablas se han propuesto prevalencias

hipotéticas que van desde el 5% al 30%. Además se ha considerado que las pruebas se realizaban de forma individual, no en paralelo o en serie, dado que se alterarían los parámetros de Se y Sp. Dicha información se recopila en el apartado número 4 de la sección de Anexos.

Cuando una RVP o la inversa de la RVN está entre 1 y 2 la prueba es deficiente, cuando está entre 2 y 5 la prueba es regular, cuando está entre 5 y 10 la prueba es buena y si es superior a 10 es excelente. El resumen del área bajo la curva, de la eficiencia, de la RVP, y de la inversa de la RVN de los puntos de corte para pruebas neuropsicológicas en función de los grupos a diferenciar, se muestra en la Tabla 38. Para la elaboración de estas tablas se ha considerado que la Se y Sp de las pruebas se mantiene constante.

Grupos de Diagnóstico Diferencial	Prueba	Punto de Corte	ABC	Eficiencia (prevalencia 15%)	Likelihood Ratio +	Inversa Likelihood Ratio -
Co vs DCL	MMSE	≥ 29 vs 21-28	0,788	83,36%	4,92	3,067
	URInmediato	≥ 30 vs 10-29	0,881	88,98%	8,15	6,85
	URDemorado	≥ 16 vs 1-15	0,848	89,83%	9,694	4,098
	Aciertos TMT_A	≥ 24 vs 23-18	0,553	85,66%	8,977	1,12
	Imitación de Posturas	≥ 8 vs 7	0,586	85,70%	7,412	1,213
	Nº Errores BNT	≤ 1 vs 2-11	0,769	71,14%	2,718	4,636
DCLa vs DCLm	MMSE	≥ 28 vs < 28	0,627	49,43%	1,451	2,379
DCL vs EA	MMSE	21-28 vs ≤ 20	0,768	91,60%	27,235	2,204
	Dígitos Directos	8 vs ≤ 7	0,578	28,30%	1,185	1565
	Fluencia Semántica	14-7,5 vs ≤ 7	0,772	89,33%	10,909	2,362
	Aciertos TMT_A	23-18 vs ≤ 17	0,887	92,50%	14,172	5,646

Tabla 38. Resumen de las mejores razones de verosimilitud+ o de las inversas de la razón de verosimilitud- de las pruebas neuropsicológicas en función de los puntos de corte y de los diagnósticos diferenciales. ABC: Área bajo la curva

En la tabla anterior se ve como la puntuación en las unidades de recuerdo demorado de la prueba de Memoria Lógica tiene una RVP excelente y la inversa de RVN es prácticamente buena. Esto implicaría que si a un paciente, que puede estar bien o presentar un DCL, se le pasa dicha prueba y tiene más de 16 aciertos es unas 10 veces

más probable que este bien a que presente un DCL. Si presentara entre 1 y 15 aciertos tendría unas 4 veces más probabilidades de presentar un DCL que si tuviera 16 o más aciertos. Otro ejemplo sería el número de aciertos en la parte A del TMT. Si a un paciente, que puede presentar un DCL o haber evolucionado a EA, se le pasa dicha prueba y tiene más entre 18 y 23 aciertos es 14 veces más probable que presente un DCL a que presente una EA. Si presentara 17 aciertos o menos tendría unas 6 veces más probabilidades de presentar una EA que un DCL.

Finalmente para medir el riesgo se realizó el cálculo de la *Odds Ratio* (OR) mediante una regresión multinomial controlando por las variables socio-demográficas (edad, género, años de educación y ocupación principal). Existe una correlación negativa en casi todas las variables neuropsicológicas excepto en TMTA_Tiempo, TMTB_Tiempo, BNT_fonolog y E_BNT cuya correlación es positiva. En la Tabla 39 y 40 se resumen todos los resultados (cuando la correlación es positiva los resultados se muestran en rojo).

Así por ejemplo por cada unidad que disminuye la puntuación del MMSE, el riesgo relativo de tener un DCLa frente a estar sano (Control) se multiplica por 1,847 ($p=0,001$ y un IC 95% (1,296-2630)). Si consideramos un ejemplo con correlación negativa (señaladas en rojo en la tabla), por cada segundo que se incrementa el tiempo de realización del TMT parte A, el riesgo relativo de tener un DCLa frente a estar sano (Control) se multiplica por 1,041 ($p<0,001$ y un IC 95% (1,019-1,062)).

		Sig.	OR	Intervalo de Confianza 95%	
				Límite Inferior	Límite Superior
MMSE	DCLa	0,001	1,847	1,296	2,630
	DCLm	0,000	2,359	1,659	3,355
	EA	0,000	5,276	2,921	9,531
DIGITOS_dir	DCLa	0,009	1,340	1,077	1,667
	DCLm	0,007	1,331	1,083	1,635
	EA	0,032	1,545	1,039	2,297
DIGITOS_inv	DCLa	0,083	1,288	0,967	1,714
	DCLm	0,000	1,951	1,406	2,706
	EA	0,000	5,211	2,502	10,856
Unid.Rec_inm	DCLa	0,000	1,258	1,153	1,373
	DCLm	0,000	1,316	1,201	1,441
	EA	0,000	1,561	1,331	1,830
Unid.Rec_dem	DCLa	0,000	1,283	1,167	1,412
	DCLm	0,000	1,379	1,244	1,528
	EA	0,000	1,409	1,211	1,640
CambioReglas	DCLa	0,117	1,370	0,925	2,029
	DCLm	0,000	2,011	1,393	2,903
	EA	0,000	3,449	1,772	6,714
VOSP	DCLa	0,842	1,017	0,863	1,198
	DCLm	0,268	1,090	0,936	1,270
	EA	0,305	1,143	0,885	1,476
Prom_fone	DCLa	0,000	1,237	1,100	1,391
	DCLm	0,000	1,396	1,234	1,578
	EA	0,000	1,590	1,282	1,970
Prom_sem	DCLa	0,002	1,258	1,086	1,456
	DCLm	0,000	1,416	1,218	1,645
	EA	0,000	1,969	1,530	2,535

Tabla 39. Cálculo de la OR de las pruebas Neuropsicológicas en función del tipo de diagnóstico frente al grupo control.

		Sig.	OR	Intervalo de Confianza 95%	
				Límite Inferior	Límite Superior
TMTA_tiempo	DCLa	0,000	1,041	1,019	1,062
	DCLm	0,000	1,045	1,025	1,067
	EA	0,000	1,084	1,054	1,115
TMTA_aciertos	DCLa	0,295	0,685	0,337	1,390
	DCLm	0,940	0,984	0,640	1,511
	EA	0,030	1,623	1,049	2,512
TMTB_tiempo	DCLa	0,000	1,014	1,006	1,021
	DCLm	0,000	1,017	1,010	1,025
	EA	0,000	1,031	1,018	1,044
TMTB_aciertos	DCLa	0,048	1,108	1,001	1,226
	DCLm	0,000	1,187	1,079	1,305
	EA	0,000	1,467	1,222	1,760
ImitaciónPost	DCLa	0,000	12,006	3,246	44,410
	DCLm	0,001	9,286	2,502	34,461
	EA	0,000	15,284	3,991	58,523
BNT	DCLa	0,000	1,233	1,141	1,332
	DCLm	0,000	1,275	1,183	1,375
	EA	0,000	1,322	1,214	1,441
BNT_fonolog	DCLa	0,363	1,078	0,917	1,267
	DCLm	0,014	1,196	1,036	1,381
	EA	0,069	1,226	0,984	1,527
E_BNT	DCLa	0,000	1,323	1,156	1,515
	DCLm	0,000	1,321	1,159	1,507
	EA	0,000	1,469	1,265	1,707

Tabla 40. Cálculo de la OR de las pruebas Neuropsicológicas en función del tipo de diagnóstico frente al grupo control (continuación de la Tabla 39).

3. VARIABLES GENÉTICAS

Del total de 231 participantes se pudo realizar el estudio genético en un total de 222, que suponían el 96,1% del total.

Para poder determinar el patrón de herencia se utilizó SNPStat, una herramienta desarrollada por el IDIBELL (Instituto Catalán de Oncología) y por la UAB (Universidad Autónoma de Barcelona) (Solé, Guinó et al. 2006). Esta herramienta permitió realizar, controlando por edad y por género, un análisis descriptivo, la prueba de Hardy-Weinberg y el estudio por desequilibrio de ligamiento. Todos los genes se encontraban en equilibrio de Hardy-Weinberg. Dado que existían 3 tipos de variables respuesta y grupo control, se realizó un estudio comparado los controles con cada uno de los diagnósticos para determinar el tipo de herencia que predominaba. En la tabla 41 se muestra el patrón de herencia elegido.

Gen	Tipo de herencia	
	<i>Elegida</i>	<i>En discusión</i>
NRG1	Dominante	
BACE1	Recesiva	Aditiva
ERBB4	Dominante	Sobredominante
rs429358	Aditiva	

Tabla 41. Tipo de herencia elegida en función de los resultados de la herramienta SNPStat

La distribución alélica general y según el grupo al que pertenecía cada sujeto se muestra en la tabla 42.

De los cuatro genes estudiados solo la APOE presento una asociación significativa con el tipo de diagnóstico. Se realizó una prueba de Ji Cuadrado para la presencia del alelo 4 y se calculó el estadístico gamma para el SNP rs429358, al ser el tipo de herencia aditivo. En la tabla 43, 44 y 45 se muestran los resultados. Existe una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) en la prueba de Ji-Cuadrado cuando

se presenta el alelo 4 de la APOE y existe una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) en la prueba de Ji-Cuadrado y una asociación Gamma=0,4 (prueba de asociación para variables ordinales que es moderada cuando Gamma=0,5) también significativa ($p < 0,001$) para la herencia aditiva del alelo C del rs 429358.

	Tipo de Diagnóstico				
	Genotipo	Control	DCL amnésico	DCL multidominio	EA
NRG1 dominante para alelo T	CC	25 (36,23%)	25 (53,19%)	30 (35,29%)	10 (47,62%)
	CT y TT	44 (63,77%)	22 (46,81%)	55 (64,71%)	21 (52,38%)
BACE1 recesiva para alelo G	GG	8 (11,59%)	8 (17,02%)	15 (17,65%)	5 (23,81%)
	GC y CC	61 (88,41%)	39 (82,98%)	70 (82,35%)	21 (76,19%)
ERBB4 dominante para alelo G	AA	9 (13,04%)	6 (12,77%)	14 (16,47%)	2 (9,52%)
	AG y GG	60 (86,96%)	41 (87,23%)	71 (83,53%)	21 (90,48%)
APOE4	33	56 (88,89%)	27 (61,36%)	47 (55,95%)	14 (66,67%)
	44 ó 34	7 (11,11%)	17 (38,64%)	37 (44,05%)	7 (33,33%)
rs-429358 aditivo para alelo C	TT	62 (89,86%)	28 (59,57%)	48 (56,47%)	14 (66,67%)
	CT	7 (10,14%)	17 (36,17%)	27 (31,76%)	6 (28,57%)
	CC	2 (4,26%)	2 (4,26%)	10 (11,76%)	1 (4,76%)

Tabla 42. Distribución del genotipo en función del grupo diagnóstico. N total (%)

ApoE (44 ó 34 vs 33)	Valor	Grados de libertad	Sig. Asintótica
Ji-Cuadrado de Pearson	19,120	3	0,000
Asociación Lineal	21,387	3	0,000
Casos Validos	212		

Tabla 43. Prueba de Ji-Cuadrado para la ApoE.

rs-429358 por diagnóstico	Valor	Grados de libertad	Sig. Asintótica
Ji-Cuadrado de Pearson	26,101	6	0,000
Asociación Lineal	14,978	1	0,000
Casos Validos	222		

Tabla 44. Prueba de Ji-Cuadrado para el rs-429358

rs-429358 por diagnóstico	Valor	Sig. Asint. Error Típico	Aprox. T	Aprox. Sig.
Ordinal por Ordinal Gamma	0,404	0,085	4,391	0,000
Casos Validos	222			

Tabla 45. Estadístico Gamma para la rs-429358.

Se calculó el tamaño del efecto que podían presentar los genes con respecto al diagnóstico y se ha estimado la OR de los diferentes grupos diagnósticos frente al grupo control y frente a los diferentes alelos en función del tipo de herencia, controlando por edad y por género. En la Tabla 46 se muestran los resultados. Destaca el SNP rs 428358 con una OR de 5,48 ($p=0,007$) de los DCLa frente a los controles que tuvieran la pareja de alelos CT frente a la TT y una OR de 3,415 ($p=0,025$) de los DCLm frente a los controles que tuvieran la pareja de alelos CT frente a la TT. También se puede resaltar una OR de 4,45 ($p=0,006$) de los DCLa frente a los controles que tuvieran la presencia del alelo 4 frente al genotipo 33.

Tras realizar una corrección introduciendo los valores de la reserva cognitiva del estudio (años de educación y ocupación principal), la edad y el género, y la supresión de los pacientes con EA, los resultados quedan tal y como los refleja la Tabla 47. La presencia del alelo 4 en el genotipo presenta una OR de 7,11 con una $p=0,001$ para tener DCLa: La presencia del alelo 4 en el genotipo presenta una OR de 9,76 con una $p<0,001$ para tener un DCLm. Los resultados del SNP rs 429358 son de una OR aprox. 5,7 para la presencia de ambos DCL frente a los controles, con una $p=0,002$, si nos fijamos en los que tienen genotipo CT frente alelos TT. Los resultados del genotipo CC frente a los TT no son evaluables.

Vs. Control	Contraste	DCLa		DCLm		EA	
		<i>p</i>	OR (IC 95%)	<i>p</i>	OR (IC 95%)	<i>p</i>	OR (IC 95%)
NRG1_Do	1-0 ¹	0,186	0,492 (0,171-1,409)	0,979	1,012 (0,417-2,456)	0,091	0,282 (0,065-1,225)
BACE1_Ad	1-0 ²	0,338	1,906 (0,51-7,121)	0,119	0,472 (0,184-1,213)	0,759	1,329 (0,216-8,19)
ERBB4_Do	0-1 ³	0,938	1,064 (0,224-5,064)	0,609	1,374 (0,407-4,64)	0,466	2,019 (0,306-13,317)
APOE4	1-0 ⁴	0,828	1,331 (0,101-17,57)	0,006	4,45 (1,547-12,802)	0,517	1,833 (0,294-11,428)
rs429358_Ad	1-0 ⁵	0,007	5,483 (1,588-18,934)	0,025	3,415 (1,165-10,009)	0,512	1,847 (0,296-11,54)
	2-0 ⁶	0,997	372324947,522 (0-0)	0,997	326133798,059 (0-0)	1,000	2,39 (0-0)

Tabla 46. Cálculo de la OR de los genes en función del tipo de diagnóstico frente al grupo control.¹ Comparación de CT y TT frente a CC. ²Comparación de GC y CC frente a GG. ³Comparación de AA frente a AG y GG. ⁴ 44 ó 34 vs 33. ⁵Comparación de CT frente a TT. ⁶Comparación de CC frente a TT.

Vs. Control	Contraste	DCLa		DCLm	
		<i>p</i>	OR (IC 95%)	<i>p</i>	OR (IC 95%)
APOE	34 ó 44 vs 33	0,001	7,11 (2,179-23,202)	0,000	9,759 (3,04-31,328)
rs429358_Ad	CT vs TT	0,002	5,713 (1,924-16,965)	0,002	5,761 (1,936-17,139)
	CC vs TT	0,000	8,599*10⁸ (1,615*10⁸-4,576*10⁹)		2,90*10 ⁹ (2,90*10 ⁹ -2,90*10 ⁹)

Tabla 47. Cálculo de la OR la APOE y del SNP rs429358 en función del tipo de diagnóstico frente al grupo control, controlando por género, edad, años de educación y ocupación principal.

A continuación se muestran los resultados que determinan la influencia de las variables genéticas sobre los resultados de las pruebas neuropsicológicas considerando la edad, el sexo, la ocupación, los años de formación, la interacción sexo-gen, la interacción diagnóstico-gen y la interacción sexo-diagnóstico-gen.

Existen diferencias en el número de aciertos del TMT parte B entre los individuos según el genotipo del gen NRG1 ($p=0,015$) pero el gen NRG1 con herencia dominante para el alelo T no influye sobre el resultado de la prueba al no ser estadísticamente significativo ($p=0,144$). De todos los participantes, aquellos con la pareja de alelos CC, tenían 3 errores más en la prueba que aquellos con la pareja de alelos CT o TT. Los resultados se muestran en la Tabla 48 y la Figura 30.

TMT B Aciertos					
NRG1 Dominante para alelo T		Diferencia de medias (I-J)	IC 95% Diferencia de Medias		Sig.
CC (I)	CT y TT (J)		Límite Inferior	Límite Superior	
15,322	18,505	-3,184	-5,752	-0,615	0,015

Tabla 48. Diferencia en los aciertos del TMT parte B en función de la herencia del gen NRG1

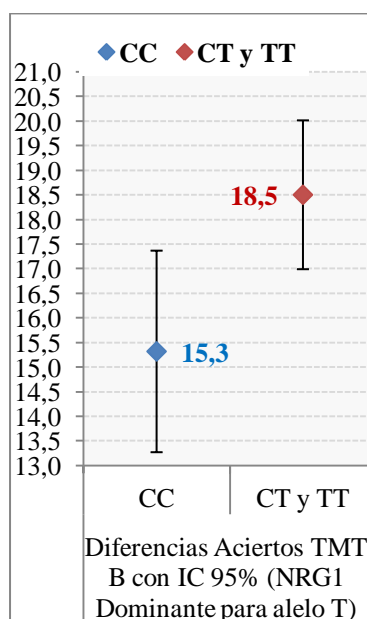


Figura 30. Medias en los aciertos del TMT parte B (con IC al 95%) en función de la herencia del gen NRG1

El gen BACE1 con herencia recesiva para el alelo G influye sobre el tiempo de realización del TMT parte A ($p=0,046$). De todos los participantes, aquellos con la pareja de alelos GG realizaban la prueba 17 segundos más rápido que aquellos con la pareja de alelos GC y CC y con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,046$). Los resultados se muestran en la Tabla 49 y la Figura 31.

TMTA Tiempo					
BACE1 recesiva para alelo G		Diferencia de medias (I-J)	IC 95% Diferencia de Medias		Sig.
GG (I)	GC y CC (J)		Límite Inferior	Límite Superior	
74,685	91,193	-16,508	-32,749	-0,266	0,046

Tabla 49. Diferencia en el tiempo del TMT parte A en función de la herencia del gen BACE1

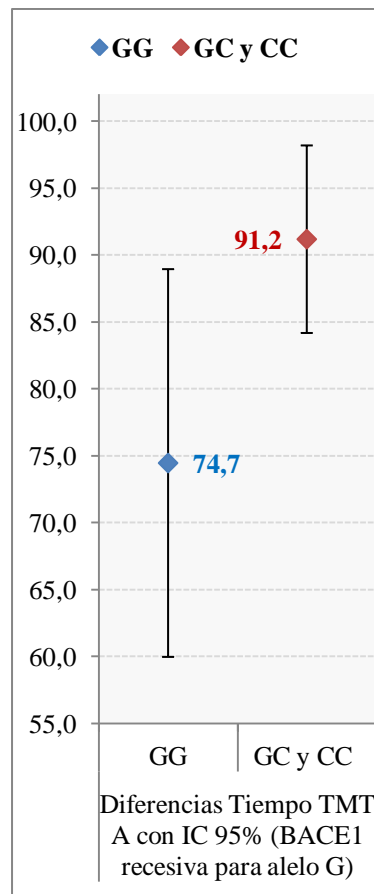


Figura 31. Medias en el tiempo del TMT parte A (con IC al 95%) en función de la herencia del gen BACE1

Los resultados anteriores se explican por la existencia de una interacción entre el género, el tipo de diagnóstico y el BACE1 para la medición del tiempo del TMT parte A siendo esta interacción estadísticamente significativa ($p=0,001$). En mujeres con DCLa, las participantes con una herencia GG realizaban la prueba 47 segundos más rápido que las que tenían la pareja de alelos GC y CC con una p estadísticamente significativa ($p=0,014$). Los resultados se muestran en la Tabla 50 y la Figura 32.

TMTA Tiempo							
Género	Tipo de Diagnóstico	BACE1 recesiva para alelo G		Diferencia de medias (I-J)	IC 95% Diferencia de Medias		Sig.
		GG (I)	GC y CC (J)		Límite Inferior	Límite Superior	
Varón	Control	34,804	54,840	-20,037	-82,024	41,951	0,524
	DCLanmesico	69,651	63,086	6,565	-27,392	40,522	0,703
	DCLmultidominio	85,304	81,305	3,999	-33,056	41,053	0,832
	EA	63,441	93,975	-30,535	-101,054	39,984	0,394
Mujer	Control	49,764	60,225	-10,461	-39,125	18,203	0,472
	DCLanmesico	44,923	91,956	-47,032	-84,412	-9,653	0,014
	DCLmultidominio	93,998	87,825	6,173	-15,060	27,406	0,567
	EA	155,598	196,332	-40,733	-92,879	11,412	0,125

Tabla 50. Diferencias en el tiempo del TMT parte A en función de la herencia del gen BACE1, del género y del diagnóstico

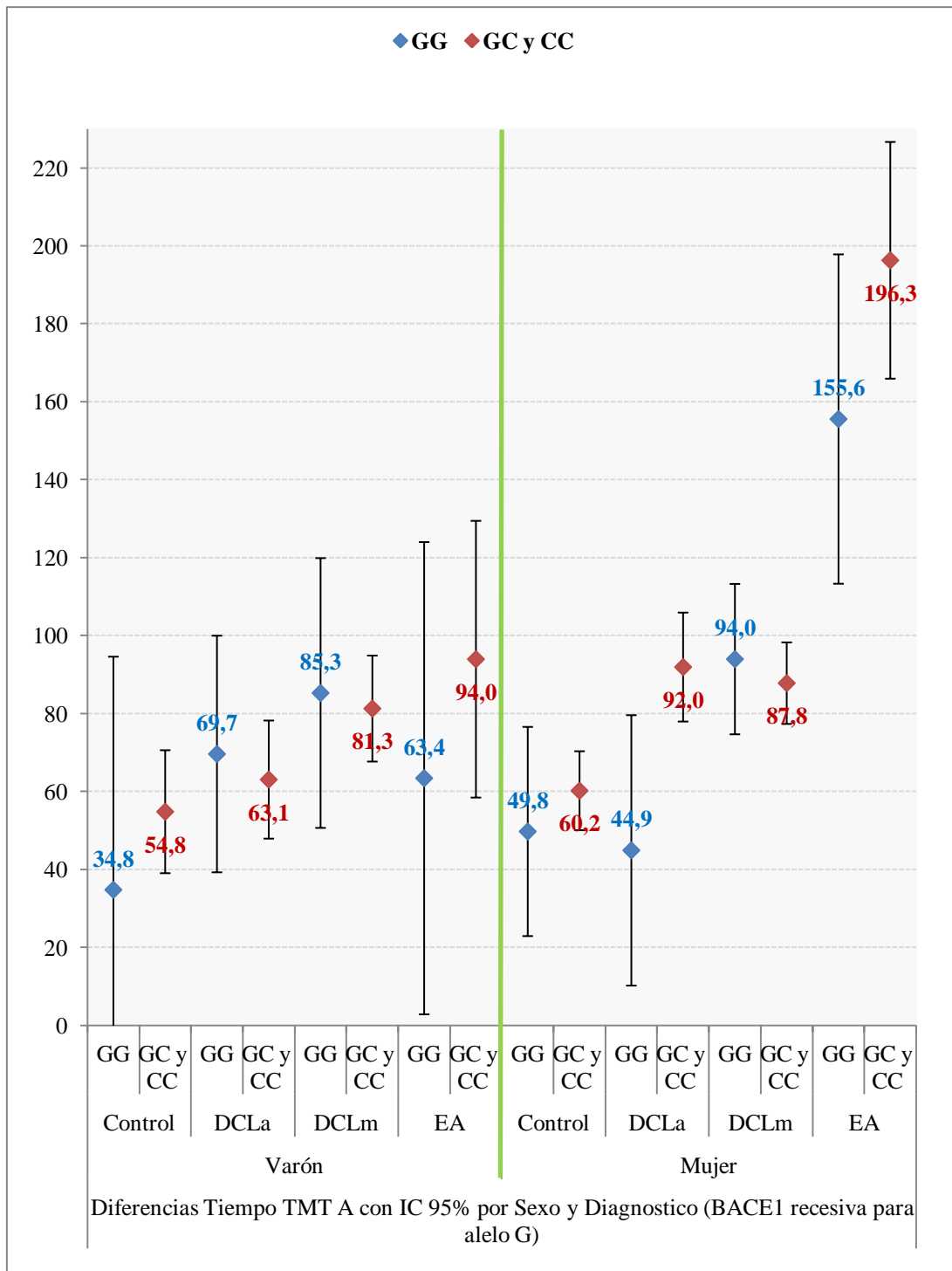


Figura 32. Medias en el tiempo del TMT parte A (con IC al 95%) en función de la herencia del gen BACE1, del género y del diagnóstico

Existe una interacción estadísticamente significativa ($p < 0,001$) entre el género, el tipo de diagnóstico y el ERBB4 que influiría en los resultados del MMSE. En mujeres con EA, las participantes con una herencia AA realizaban la prueba 6 puntos mejor que las que tenían la pareja de alelos AG y GG con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,006$). Los resultados se muestran en la Tabla 51 y la Figura 33.

MMSE							
Género	Tipo de Diagnóstico	ERBB4 dominante AG		Diferencia de medias (I-J)	IC 95% Diferencia de Medias		Sig.
		AA (I)	AG y GG (J)		Límite Inferior	Límite Superior	
Varón	Control	28,786	28,262	0,523	-2,042	3,088	0,688
	DCLanmésico	27,013	28,193	-1,179	-3,711	1,352	0,359
	DCLmultidominio	27,521	26,930	0,591	-1,447	2,630	0,568
	EA		26,828				
Mujer	Control	28,951	29,080	-0,129	-2,044	1,787	0,894
	DCLanmésico	27,070	27,376	-0,306	-3,318	2,706	0,841
	DCLmultidominio	25,644	25,936	-0,293	-1,844	1,258	0,710
	EA	24,099	17,840	6,260	1,818	10,701	0,006

Tabla 51. Diferencias en las puntuaciones del MMSE en función de la herencia del gen ERBB4, del género y del diagnóstico

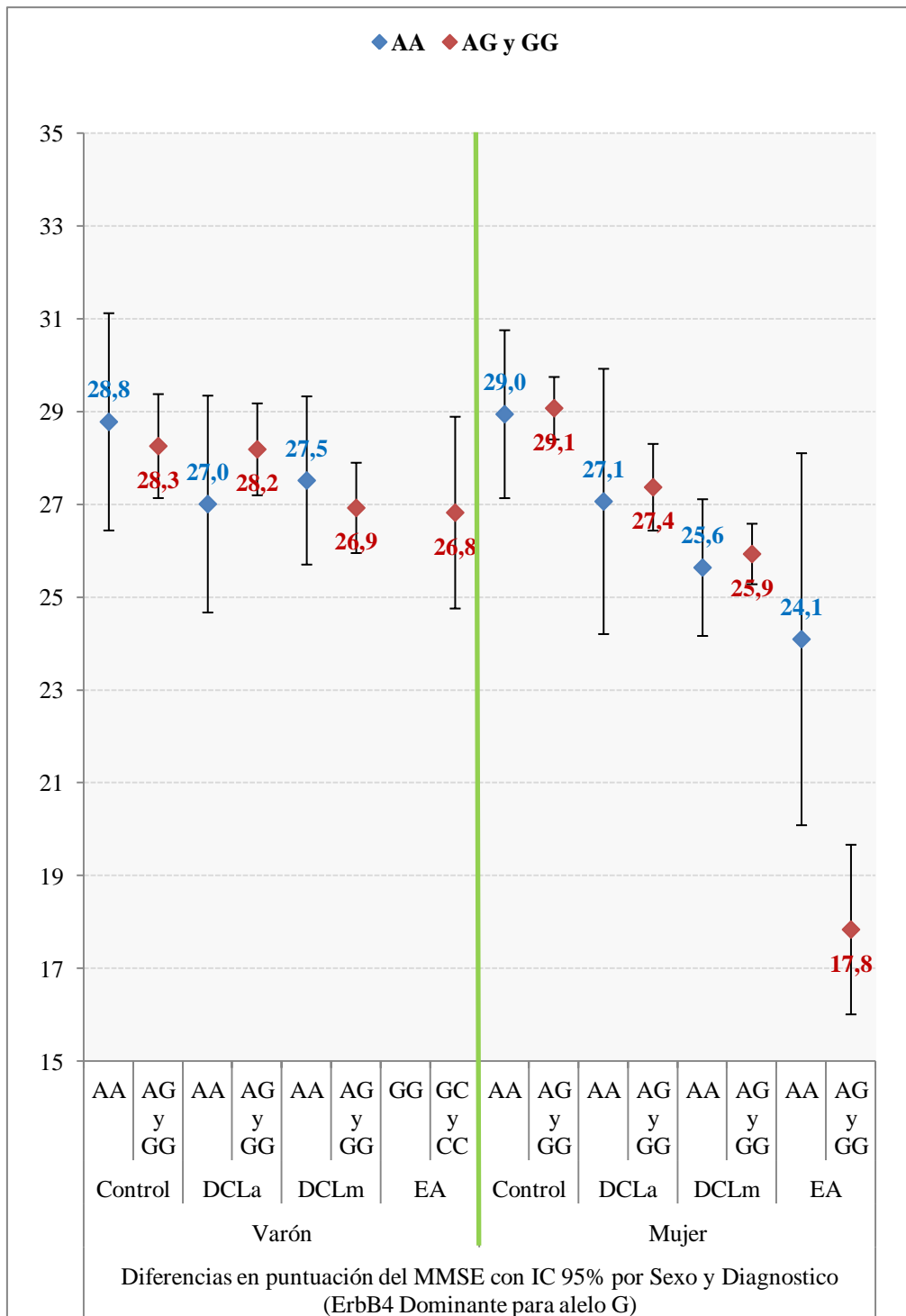


Figura 33. Medias en las puntuaciones del MMSE (con IC al 95%) en función de la herencia del gen ERBB4, del género y del diagnóstico

Existen diferencias en tiempo de realización del TMT parte A entre los individuos según el genotipo del gen ERBB4 ($p=0,020$) pero el gen ERBB4 con herencia dominante para el alelo G no influye sobre el resultado de la prueba al no ser estadísticamente significativo ($p=0,101$). De todos los participantes, aquellos con la pareja de alelos AA realizaban la prueba 18 segundos más rápido que aquellos con la pareja de alelos AC y GG. Los resultados se muestran en la Tabla 52 y la Figura 34.

TMTA Tiempo					
ERBB4 Dominante para alelo G		Diferencia de medias (I-J)	IC 95% Diferencia de Medias		Sig.
AA (I)	AG y GG (J)		Límite Inferior	Límite Superior	
72,327	90,438	-18,112	-33,397	-2,826	0,020

Tabla 52. Diferencia en el tiempo del TMT parte A en función de la herencia del gen ERBB4

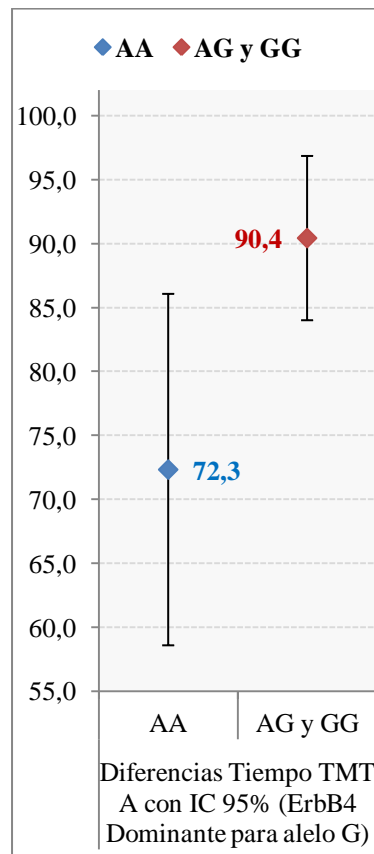


Figura 34. Medias en el tiempo del TMT parte A (con IC al 95%) en función de la herencia del gen ERBB4

Los resultados anteriores se explican por la existencia de una interacción estadísticamente significativa ($p < 0,001$) entre el género, el tipo de diagnóstico y el ERBB4 que influye en el tiempo de realización del TMT parte A. En mujeres con EA, las participantes con una herencia AA realizaban la prueba 77 segundos más rápido que las que tenían la pareja de alelos AG y GG con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,023$). Los resultados se muestran en la Tabla 53 y la Figura 35.

TMTA Tiempo							
Género	Tipo de Diagnóstico	ErbB4 Dominante para alelo G		Diferencia de medias (I-J)	IC 95% Diferencia de Medias		Sig.
		AA (I)	AG y GG (J)		Límite Inferior	Límite Superior	
Varón	Control	41,262	55,951	-14,689	-52,843	23,465	0,448
	DCLanmesico	50,971	66,776	-15,804	-53,451	21,842	0,408
	DCLmultidominio	82,364	82,069	,295	-32,592	33,181	0,986
	EA		86,120				
Mujer	Control	68,458	57,646	10,812	-17,675	39,299	0,455
	DCLanmesico	57,596	90,103	-32,508	-69,971	4,956	0,089
	DCLmultidominio	87,063	89,510	-2,447	-27,029	22,135	0,844
	EA	118,572	195,332	-76,760	-142,801	-10,719	0,023

Tabla 53. Diferencias en el tiempo del TMT parte A en función de la herencia del gen ERBB4, del género y del diagnóstico

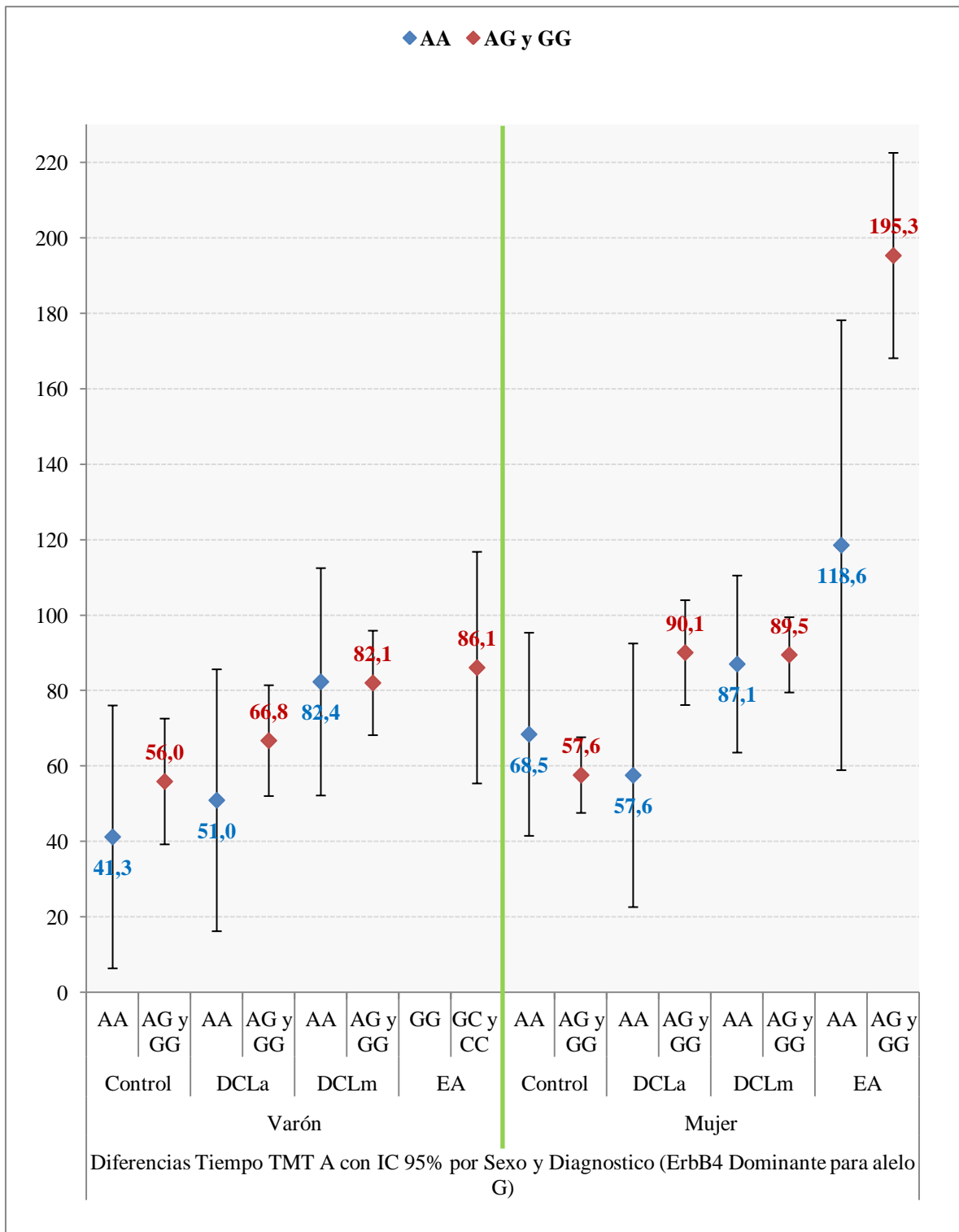


Figura 35. Medias en el tiempo del TMT parte A (con IC al 95%) en función de la herencia del gen ERBB4, del género y del diagnóstico

Existen diferencias en el número de aciertos del TMT parte A entre los individuos según el genotipo del gen ERBB4 ($p=0,020$), además el gen ERBB4 con herencia dominante para el alelo G influye sobre el resultado de la prueba al ser estadísticamente significativo ($p=0,002$). De todos los participantes, aquellos con la pareja de alelos AA tenían un acierto más que aquellos con la pareja de alelos AC y GG y con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,003$). Los resultados se muestran en la Tabla 54 y la Figura 36.

TMT A Aciertos					
ERBB4 dominante para alelo G		Diferencia de medias (I-J)	IC 95% Diferencia de Medias		Sig.
AA (I)	AG y GG (J)		Límite Inferior	Límite Superior	
23,899	22,920	0,979	0,340	1,618	0,003

Tabla 54. Diferencia en el número de aciertos en el TMT parte A en función de la herencia del gen ERBB4

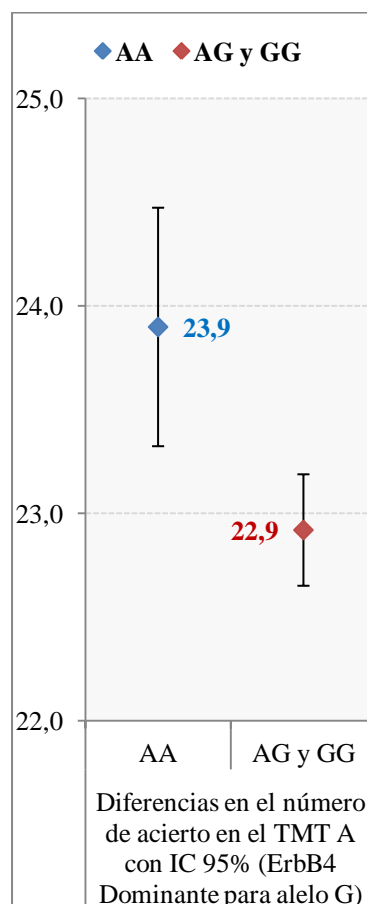


Figura 36. Medias en el número de aciertos en el TMT parte A (con IC al 95%) en función de la herencia del gen ERBB4

Los resultados anteriores se explican por la existencia de una interacción estadísticamente significativa ($p < 0,001$) entre el género, el tipo de diagnóstico y el ERBB4 que influye en el número de aciertos de la parte A del TMT. En mujeres con EA, las participantes con una herencia AA tenían 9 aciertos más que las que tenían la pareja de alelos AG y GG con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$). Los resultados se muestran en la Tabla 55 y la Figura 37.

TMT A Aciertos							
Género	Tipo de Diagnóstico	ERBB4 Dominante para alelo G		Diferencia de medias (I-J)	IC 95% Diferencia de Medias		Sig.
		AA (I)	AG y GG (J)		Límite Inferior	Límite Superior	
Varón	Control	24,033	23,954	0,079	-1,401	1,560	0,916
	DCLanmesico	23,944	23,906	0,038	-1,423	1,499	0,959
	DCLmultidominio	23,469	23,643	-0,175	-1,451	1,101	0,787
	EA		23,909				
Mujer	Control	23,964	23,987	-0,023	-1,128	1,083	0,968
	DCLanmesico	24,088	23,965	0,123	-1,330	1,577	0,867
	DCLmultidominio	23,361	23,806	-0,445	-1,399	0,509	0,358
	EA	23,949	14,995	8,955	6,392	11,517	0,000

Tabla 55. Diferencia en el número de aciertos en el TMT parte A en función de la herencia del gen ERBB4, el género y el tipo de diagnóstico

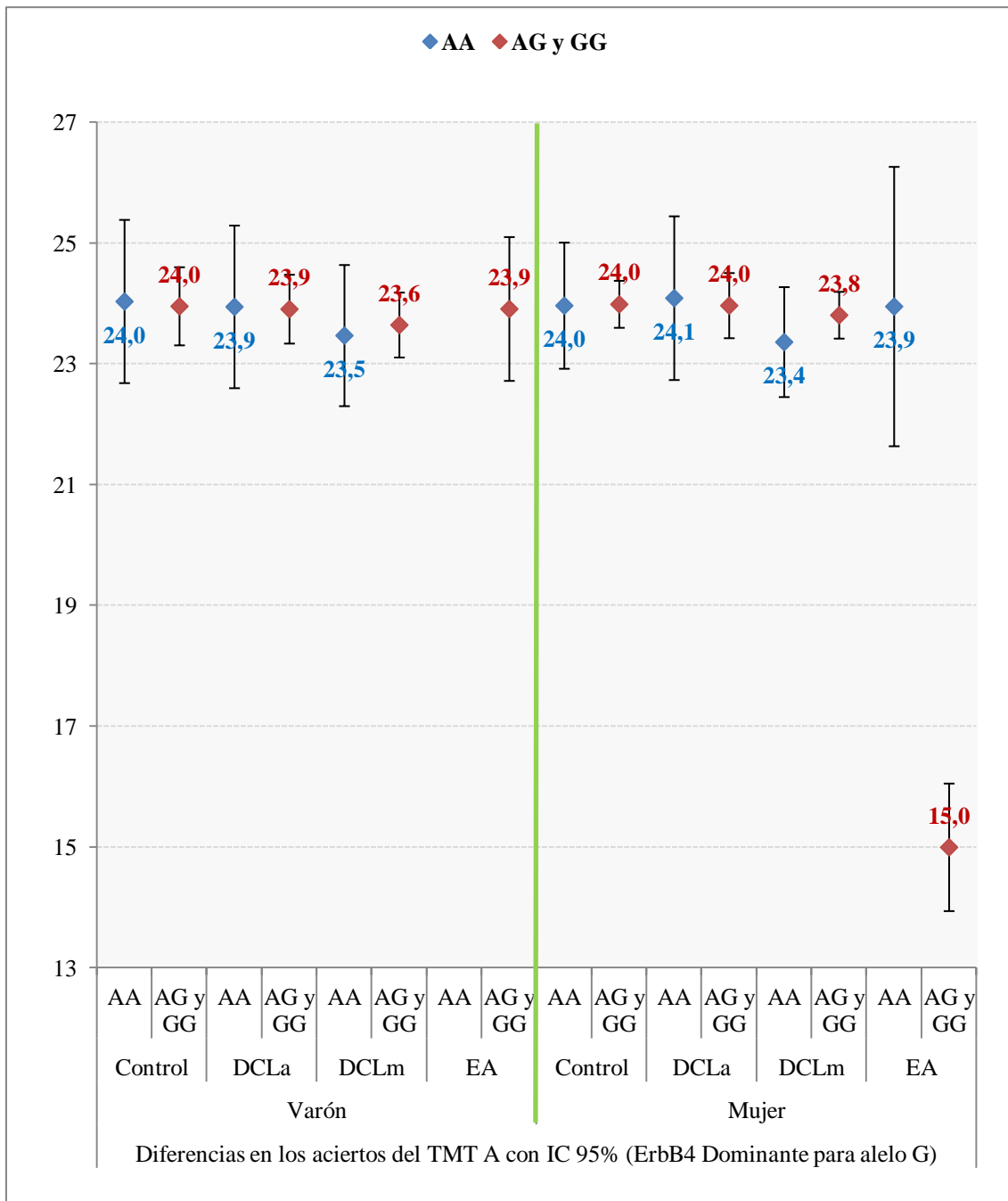


Figura 37. Medias en el número de aciertos en el TMT parte A (con IC al 95%) en función de la herencia del gen ERBB4, del género y del tipo de diagnóstico.

Existe una interacción estadísticamente significativa ($p < 0,001$) entre el género, el tipo de diagnóstico y el ERBB4 que influye en la realización del BNT. En varones con DCLm, los participantes con una herencia AG y GG realizaban la prueba con un total de 7 aciertos menos que los que tenían la pareja de alelos AA con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,04$). Los resultados se muestran en la Tabla 56 y la Figura 38.

BNT							
Género	Tipo de Diagnóstico	ERBB4 Dominante para alelo G		Diferencia de medias (I-J)	IC 95% Diferencia de Medias		Sig.
		AA (I)	AG y GG (J)		Límite Inferior	Límite Superior	
Varón	Control	56,488	54,135	2,35	-6,33	11,04	0,594
	DCLanmésico	48,413	49,867	-1,45	-10,03	7,12	0,738
	DCLmultidominio	50,151	43,066	7,08	0,26	13,91	0,042
	EA		48,517				
Mujer	Control	54,238	51,286	2,95	-3,53	9,44	0,370
	DCLanmésico	38,479	47,292	-8,81	-19,02	1,40	0,090
	DCLmultidominio	41,087	46,352	-5,27	-10,85	0,32	0,065
	EA	41,887	29,815	12,07	-2,72	26,86	0,109

Tabla 56. Diferencias en la puntuación del BNT en función de la herencia del gen ERBB4, del género y del diagnóstico

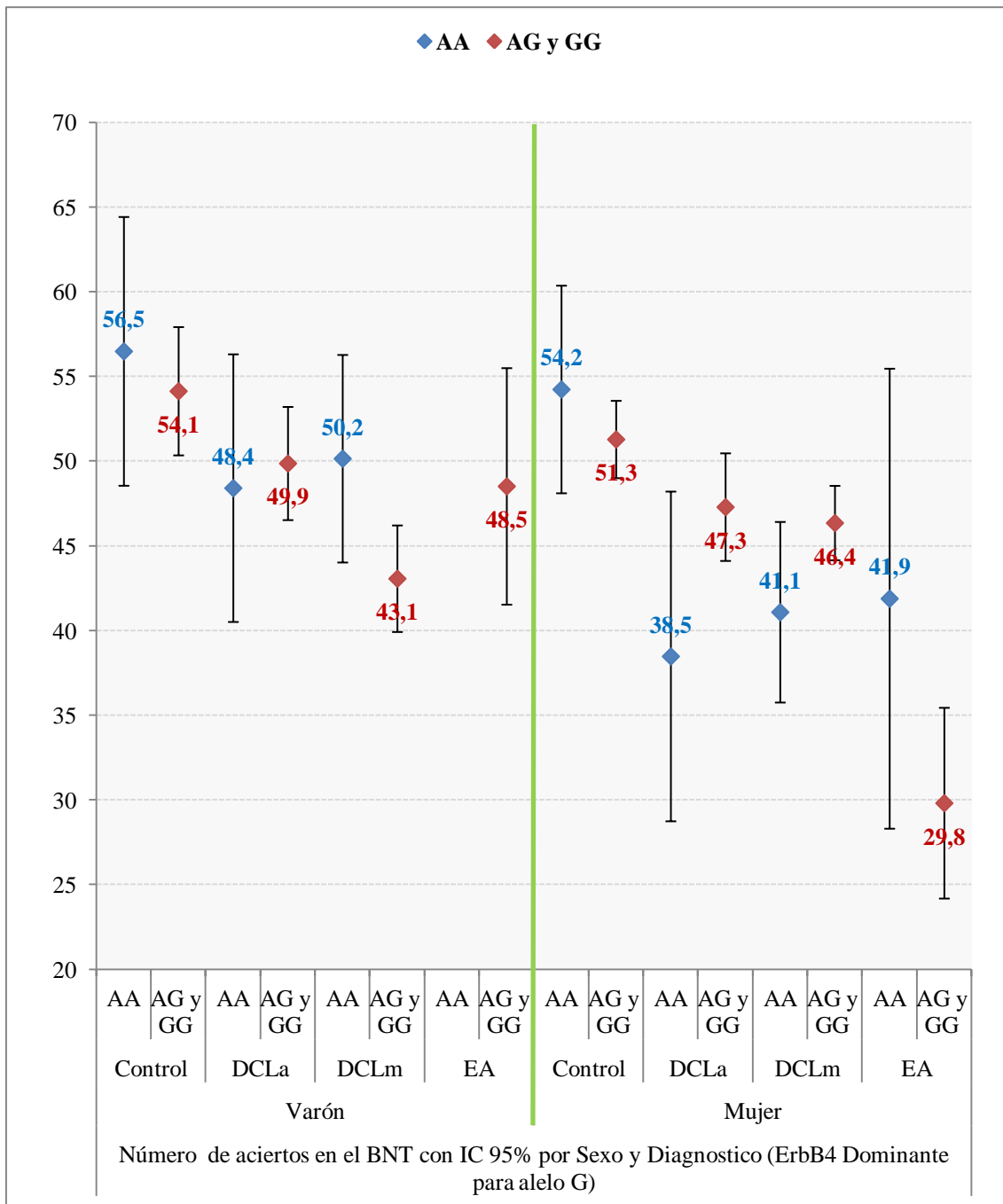


Figura 38. Medias en la puntuación del BNT (con IC al 95%) en función de la herencia del gen ERBB4, del género y del diagnóstico

Existen diferencias en el número de aciertos del test de Dígitos Inversos entre los diferentes individuos según el haplotipo del gen APOE ($p=0,003$), además el gen APOE influye sobre el resultado de la prueba al ser estadísticamente significativo ($p=0,003$). De todos los participantes, aquellos con la pareja de alelos 34 ó 44 tenían un acierto menos que aquellos con la pareja de alelos 33. Los resultados se muestran en la Tabla 57 y la Figura 39.

Dígitos Inversos					
Presencia alelos 34 ó 44		Diferencia de medias (I-J)	IC 95% Diferencia de Medias		Sig.
APOE33 (I)	APOE 34 ó 44 (J)		Límite Inferior	Límite Superior	
4,485	3,342	1,143	0,394	1,893	0,003

Tabla 57. Diferencia en el número de aciertos en la prueba de Dígitos Inversos en función de la herencia del gen APOE.

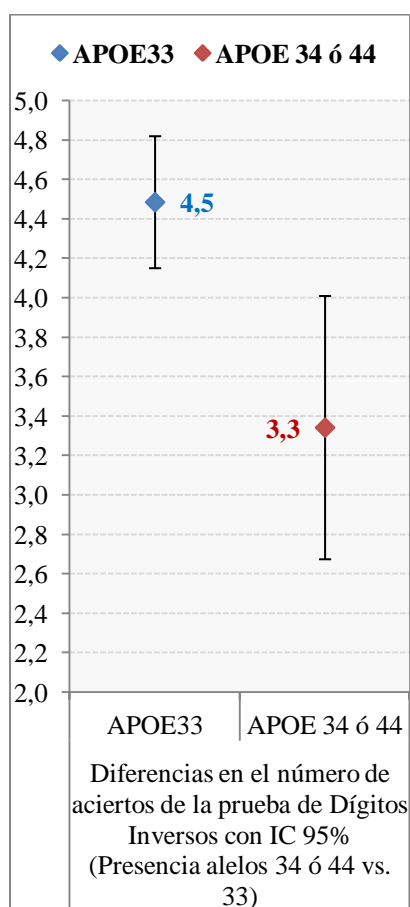


Figura 39. Medias en el número de aciertos en la prueba de Dígitos Inversos (con IC al 95%) en función de la herencia del gen APOE.

Existen diferencias en el número de respuestas en la prueba de Fluencia Fonémica (media de las letras F, A y S) entre los diferentes individuos según el haplotipo del gen APOE ($p=0,029$), además el gen APOE influye sobre el resultado de la prueba al ser estadísticamente significativo ($p=0,029$). De todos los participantes, aquellos con la pareja de alelos 34 ó 44 tenían 2 aciertos menos que aquellos con la pareja de alelos 33, con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,029$). Los resultados se muestran en la Tabla 58 y la Figura 40.

FAS Fonémica					
Presencia alelos 34 ó 44		Diferencia de medias (I-J)	IC 95% Diferencia de Medias		Sig.
APOE 33 (I)	APOE 34 ó 44 (J)		Límite Inferior	Límite Superior	
10,188	7,857	2,331	0,245	4,418	0,029

Tabla 58. Diferencia en el número de palabras en la prueba Fluencia Fonémica en función del gen APOE.

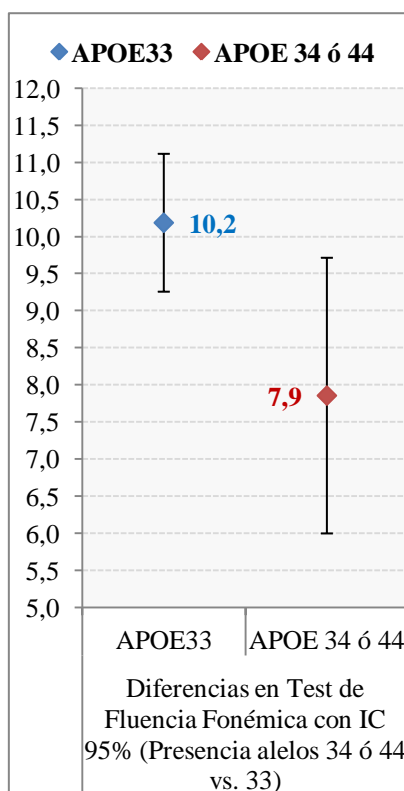


Figura 40. Medias en el número de palabras en la prueba Fluencia Fonémica (con IC al 95%) en función de la herencia del gen APOE.

Los resultados anteriores se explican por la existencia de una interacción estadísticamente significativa ($p=0,035$) entre el tipo de diagnóstico y el gen de la APOE que influye en la realización de la prueba de Fluencia Fonémica. En pacientes con EA, los participantes con una herencia 34 ó 44 realizaban la prueba con un total de 7 aciertos menos que los que tenían la pareja de alelos 33 con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,019$). Los resultados se muestran en la Tabla 59 y la Figura 41.

FAS Fonémico						
Tipo de Diagnóstico	Presencia alelos 34 ó 44		Diferencia de medias (I-J)	IC 95% Diferencia de Medias		Sig.
	APOE 33 (I)	APOE 34 ó 44 (J)		Límite Inferior	Límite Superior	
Control	14,231	10,983	3,248	-1,147	7,642	0,146
DCLanmésico	10,174	10,656	-0,482	-3,040	2,077	0,711
DCLmultidominio	7,601	8,614	-1,012	-2,950	0,925	0,304
EA	8,745	1,174	7,571	1,284	13,858	0,019

Tabla 59. Diferencias en el número de palabras en la prueba de Fluencia Fonémica en función de la herencia del gen APOE y del tipo de diagnóstico.

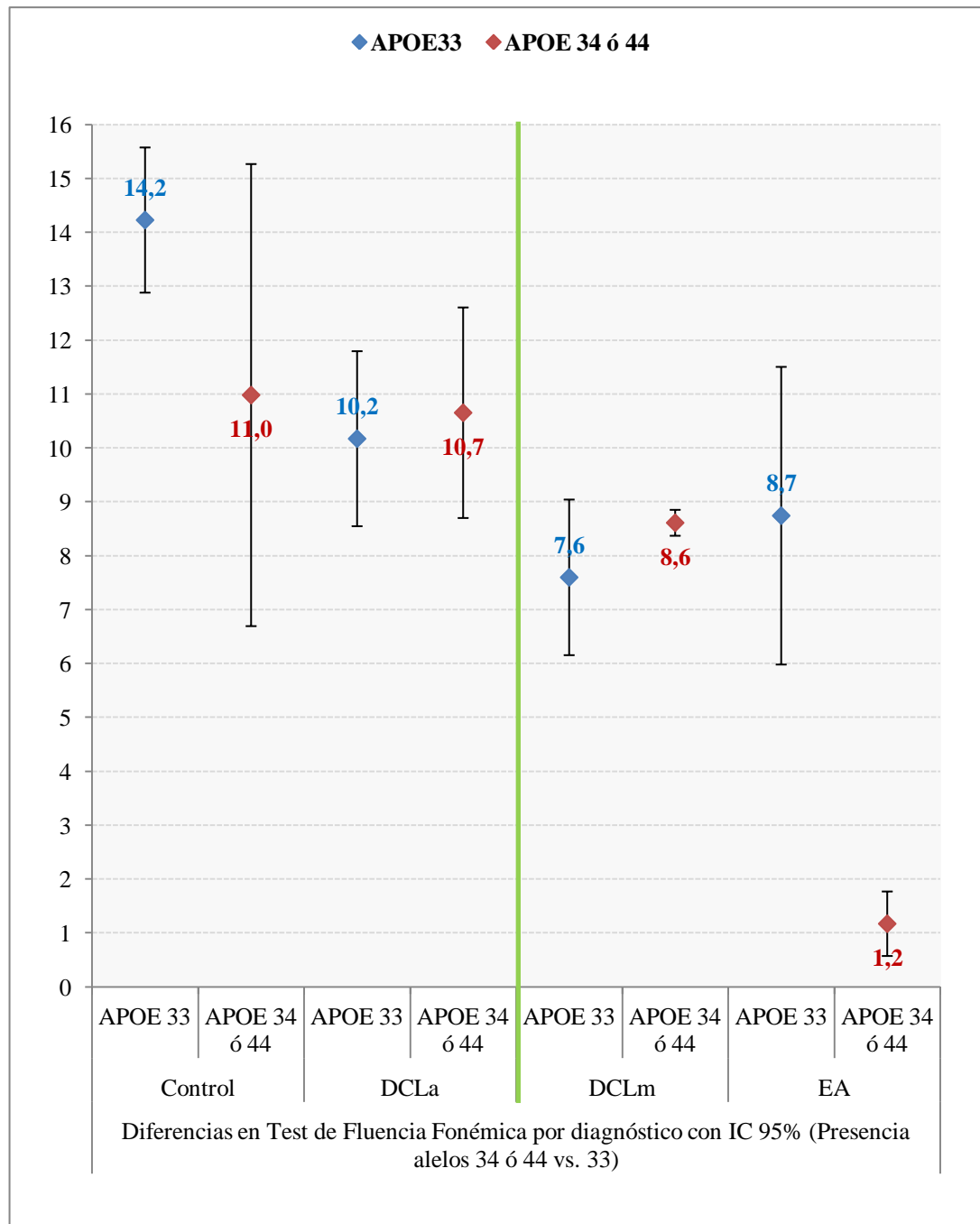


Figura 41. Medias en el número de palabras en la prueba Fluencia Fonémica (con IC al 95%) en función de la herencia del gen APOE y del tipo de diagnóstico.

Existen diferencias en el número de aciertos en la realización del TMT parte A entre los diferentes individuos según el haplotipo del gen APOE ($p=0,005$), además el gen APOE influye sobre el resultado de la prueba al ser estadísticamente significativo ($p=0,005$). De todos los participantes, aquellos con la pareja de alelos 34 ó 44 tenían 1 acierto menos que aquellos con la pareja de alelos 33. Los resultados se muestran en la Tabla 60 y la Figura 42.

TMT A Aciertos					
Presencia alelos 34 ó 44		Diferencia de medias (I-J)	IC 95% Diferencia de Medias		Sig.
APOE 33 (I)	APOE 34 ó 44 (J)		Límite Inferior	Límite Superior	
23,297	22,174	1,124	0,409	1,838	0,005

Tabla 60. Diferencia en el número aciertos de la parte A del TMT en función de la herencia del gen APOE.

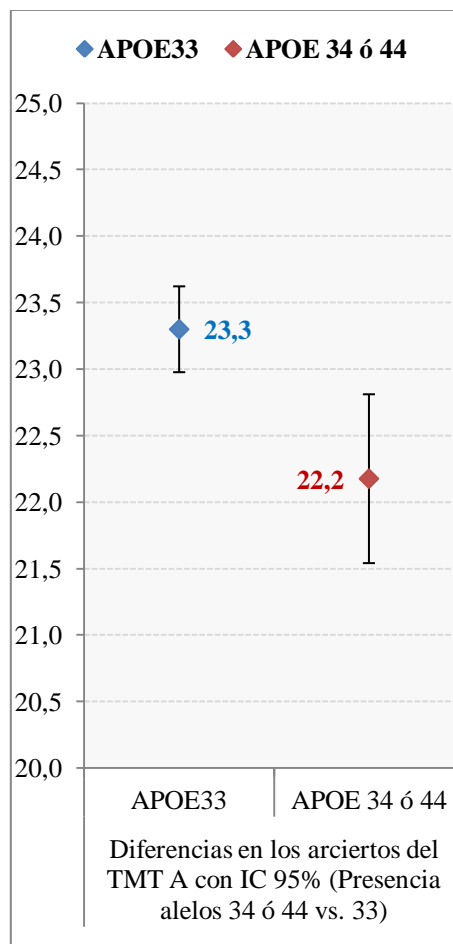


Figura 42. Medias en el número de aciertos de la parte A del TMT (con IC al 95%) en función de la herencia del gen APOE.

Los resultados anteriores se explican por la existencia de una interacción estadísticamente significativa ($p < 0,001$) entre el tipo de diagnóstico, el género y el gen de la APOE para el número de aciertos de la parte A del TMT. En pacientes mujeres con EA, los participantes con una herencia 34 ó 44 realizaban la prueba con un total de 7 aciertos menos que los que tenían la pareja de alelos 33 con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$). Los resultados se muestran en la Tabla 61 y la Figura 43.

TMT A Aciertos							
Género	Tipo de Diagnóstico	Presencia alelos 34 ó 44		Diferencia de medias (I-J)	IC 95% Diferencia de Medias		Sig.
		APOE 33 (I)	APOE 34 ó 44 (J)		Límite Inferior	Límite Superior	
Varón	Control	23,772	23,641	,131	-2,619	2,881	0,925
	DCLanmésico	23,937	24,073	-,136	-1,405	1,134	0,833
	DCLmultidominio	24,336	23,503	,834	-,269	1,936	0,137
	EA	24,347	23,609	,738	-2,345	3,821	0,637
Mujer	Control	23,914	23,728	,186	-,999	1,371	0,757
	DCLanmésico	24,042	24,287	-,245	-1,452	,962	0,689
	DCLmultidominio	24,102	23,826	,275	-,500	1,050	0,485
	EA	17,927	10,722	7,205	4,238	10,172	0,000

Tabla 61. Diferencias en el número de aciertos en la parte A del TMT en función de la herencia del gen APOE, del tipo de diagnóstico y del género.

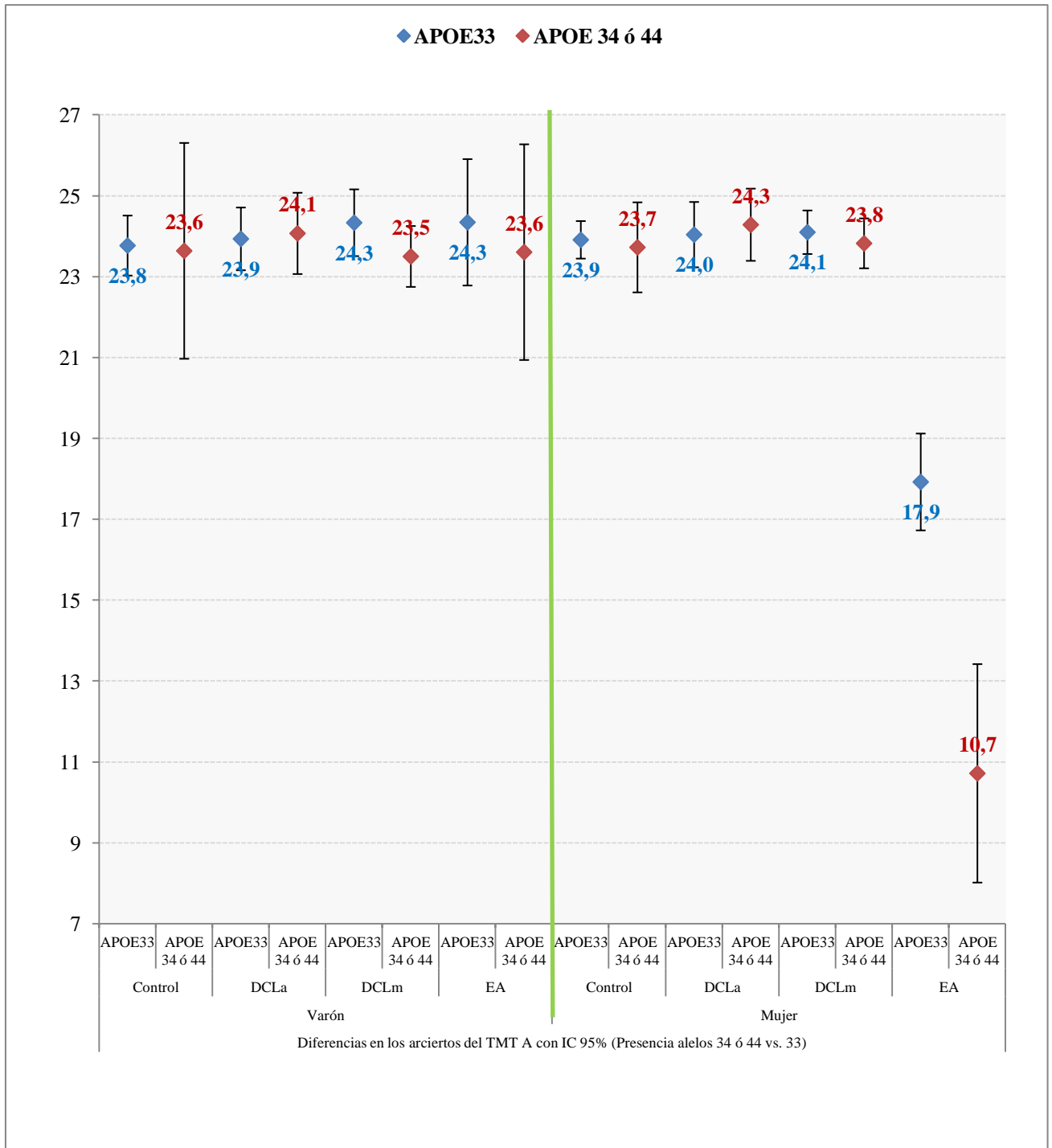


Figura 43. Medias en el número de aciertos de la parte A del TMT (con IC al 95%) en función de la herencia del gen APOE, del tipo de diagnóstico y del género.

Existen diferencias en el tiempo de realización del TMT parte B entre los diferentes individuos según el haplotipo del gen APOE ($p=0,019$), además el gen APOE influye sobre el tiempo de realización de la prueba al ser estadísticamente significativo ($p=0,019$). De todos los participantes, aquellos con la pareja de alelos 34 ó 44 realizaban la prueba 57 segundos más lentos menos que aquellos con la pareja de alelos 33. Los resultados se muestran en la Tabla 62 y la Figura 44.

TMT B Tiempo					
Presencia alelos 34 ó 44		Diferencia de medias (I-J)	IC 95% Diferencia de Medias		Sig.
APOE 33 (I)	APOE 34 ó 44 (J)		Límite Inferior	Límite Superior	
213,069	270,080	-57,011	-104,534	-9,488	0,019

Tabla 62. Diferencia en el tiempo de realización de la parte B del TMT en función de la herencia del gen APOE.

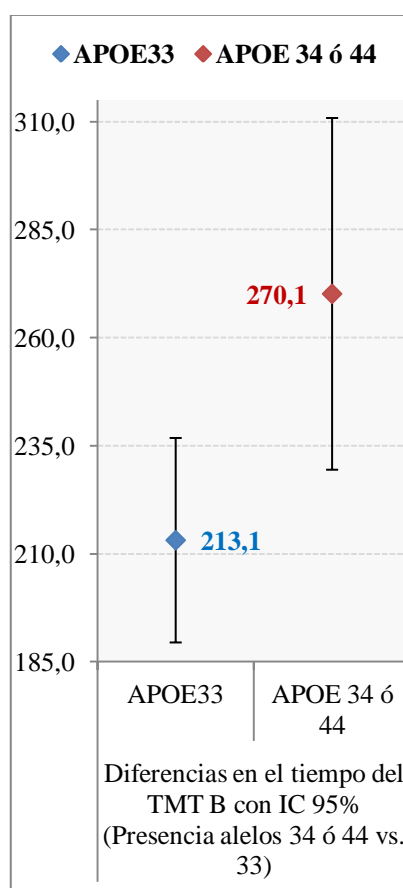


Figura 44. Medias del tiempo de realización de la parte B del TMT (con IC al 95%) en función de la herencia del gen APOE.

Existe una interacción estadísticamente significativa ($p < 0,021$) entre el tipo de diagnóstico y el gen de la APOE para el número de aciertos de la parte B del TMT. En pacientes varones con diagnóstico de EA, los participantes con una herencia 34 ó 44 realizaban la prueba con un total de 20 aciertos menos que los que tenían la pareja de alelos 33 con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,002$). Los resultados se muestran en la Tabla 63 y la Figura 45.

TMT B Aciertos							
Género	Tipo de Diagnóstico	Presencia alelos 34 ó 44		Diferencia de medias (I-J)	IC 95% Diferencia de Medias		Sig.
		APOE 33 (I)	APOE 34*44 (J)		Límite Inferior	Límite Superior	
Varón	Control	20,279	20,599	-,320	-12,014	11,374	0,957
	DCLanmesico	22,527	19,090	3,437	-2,324	9,199	0,240
	DCLmultidominio	19,427	17,316	2,111	-3,185	7,406	0,432
	EA	19,252	-1,173	20,425	7,313	33,538	0,002
Mujer	Control	20,432	20,613	-,181	-5,224	4,862	0,943
	DCLanmesico	16,008	19,415	-3,407	-8,729	1,914	0,208
	DCLmultidominio	13,189	16,421	-3,232	-6,925	,462	0,086
	EA	1,721	-2,985	4,706	-9,370	18,782	0,510

Tabla 63. Diferencias en el número de aciertos de la parte B del TMT en función del género, el diagnóstico y de la herencia del gen APOE.

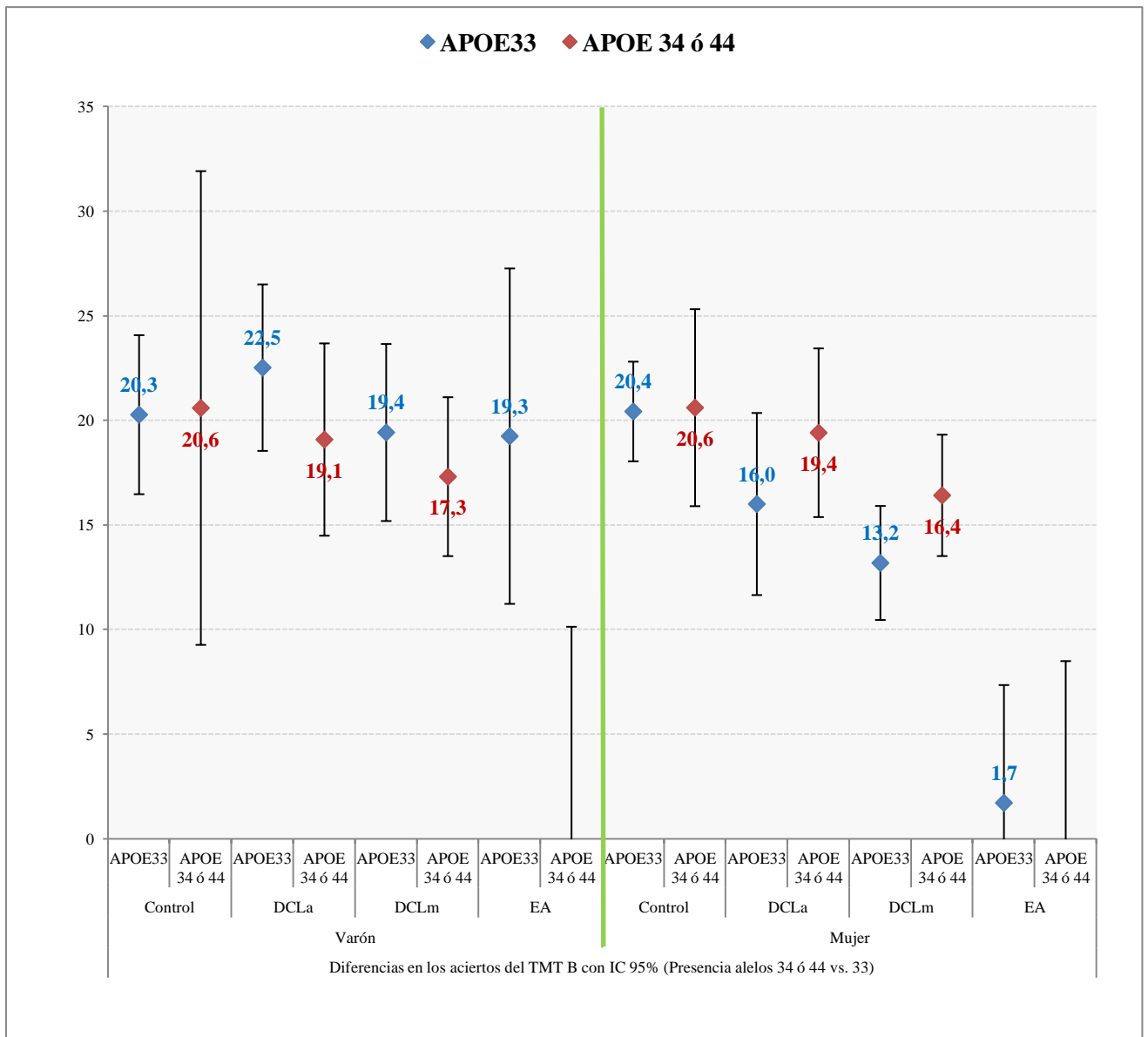


Figura 45. Diferencias en el número de aciertos de la parte B del TMT (con IC al 95%) en función de la herencia del gen APOE, del género y del diagnóstico.

Existen diferencias en la realización de la prueba de Imitación de Posturas entre los diferentes individuos según el haplotipo del gen APOE ($p=0,005$), además el gen APOE influye sobre el resultado de la prueba al ser estadísticamente significativo ($p=0,005$). De todos los participantes, aquellos con la pareja de alelos 34 ó 44 tenían 1 punto menos que aquellos con la pareja de alelos 33. Los resultados se muestran en la Tabla 64 y la Figura 46.

Imitación de Posturas					
Presencia alelos 34 ó 44		Diferencia de medias (I-J)	IC 95% Diferencia de Medias		Sig.
APOE 33 (I)	APOE 34 ó 44 (J)		Límite Inferior	Límite Superior	
7,175	6,389	0,785	0,149	1,422	0,016

Tabla 64. Diferencia en la puntuación de la prueba de Imitación de Posturas en función de la herencia del gen APOE.

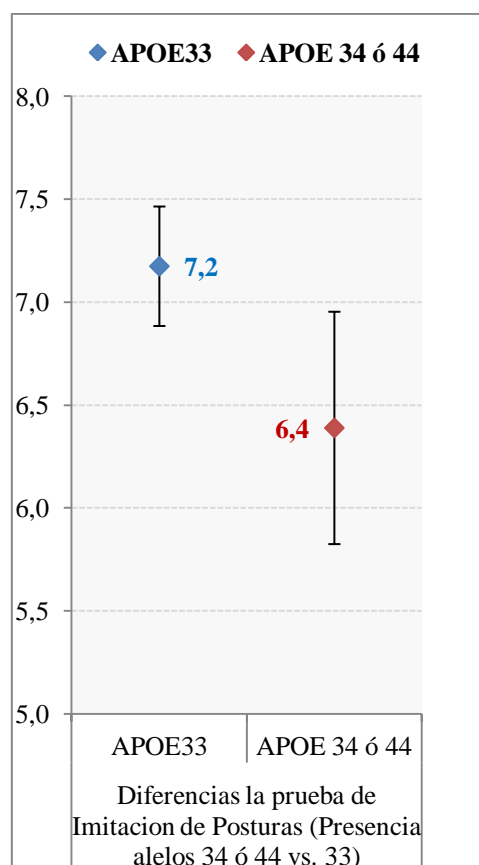


Figura 46. Medias en la puntuación de la prueba de Imitación de Posturas (con IC al 95%) en función de la herencia del gen APOE.

Existe una interacción estadísticamente significativa ($p < 0,009$) entre el tipo de diagnóstico y el gen de la APOE para el número de aciertos del BNT. En pacientes con diagnóstico de EA, los participantes con una herencia 34 ó 44 realizaban la prueba con un total de 12 aciertos menos que los que tenían la pareja de alelos 33 con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,023$). Si nos fijamos en los pacientes con DCLa vemos que aquellos con APOE 34 ó 44, presentan 6 aciertos más que los que presenta los alelos 33 con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,011$). Los resultados se muestran en la Tabla 65 y la Figura 47.

BNT						
Tipo de Diagnóstico	Presencia alelos 34 ó 44		Diferencia de medias (I-J)	IC 95% Diferencia de Medias		Sig.
	APOE 33 (I)	APOE 34 ó 44 (J)		Límite Inferior	Límite Superior	
Control	52,495	50,878	1,617	-6,092	9,326	0,679
DCLanmésico	45,830	51,718	-5,888	-10,423	-1,353	0,011
DCLmultidominio	46,089	45,048	1,041	-2,376	4,458	0,548
EA	41,654	28,820	12,835	1,802	23,867	0,023

Tabla 65. Diferencias en la puntuación de la prueba BNT en función de la herencia del gen APOE y del tipo de diagnóstico.

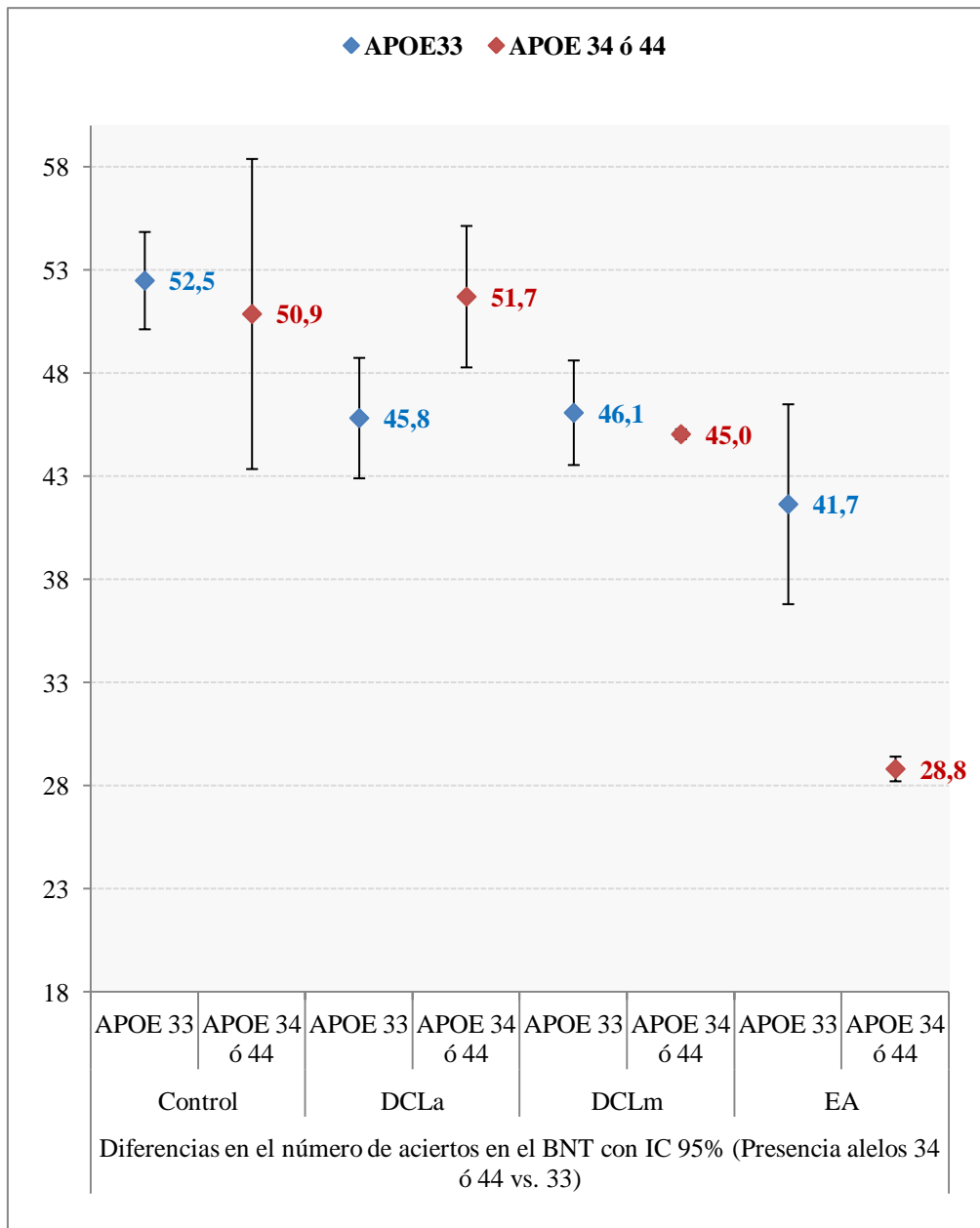


Figura 47. Medias en la puntuación de la prueba BNT (con IC al 95%) en función de la herencia del gen APOE y del diagnóstico.

Los resultados anteriores se explican por la existencia de una interacción estadísticamente significativa ($p < 0,003$) entre el tipo de diagnóstico, el género y el gen de la APOE para el número de aciertos del BNT. En pacientes con diagnóstico de EA, las mujeres con una herencia 34 ó 44 realizaban la prueba con un total de 24 aciertos menos que los que tenían la pareja de alelos 33 con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,002$). Si nos fijamos en las mujeres con DCLa vemos que aquellos con APOE 34 ó 44, presentan 9 aciertos más que los que presenta los alelos 33 con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,007$). Los resultados se muestran en la Tabla 66 y la Figura 48.

BNT							
Género	Tipo de Diagnóstico	Presencia alelos 34 ó 44		Diferencia de medias (I-J)	IC 95% Diferencia de Medias		Sig.
		APOE 33 (I)	APOE 34 ó 44 (J)		Límite Inferior	Límite Superior	
Varón	Control	53,256	53,811	-0,555	-14,676	13,566	0,938
	DCLanmésico	48,599	51,666	-3,067	-9,585	3,452	0,354
	DCLmultidominio	45,770	43,908	1,862	-3,703	7,427	0,510
	EA	47,994	46,789	1,205	-14,623	17,033	0,881
Mujer	Control	51,733	47,944	3,789	-2,294	9,873	0,220
	DCLanmésico	43,060	51,769	-8,709	-15,023	-2,396	0,007
	DCLmultidominio	46,408	46,189	0,219	-3,695	4,134	0,912
	EA	35,315	10,850	24,464	9,370	39,559	0,002

Tabla 66. Diferencias en la puntuación de la prueba BNT en función de la herencia del gen APOE, del género y del tipo de diagnóstico.

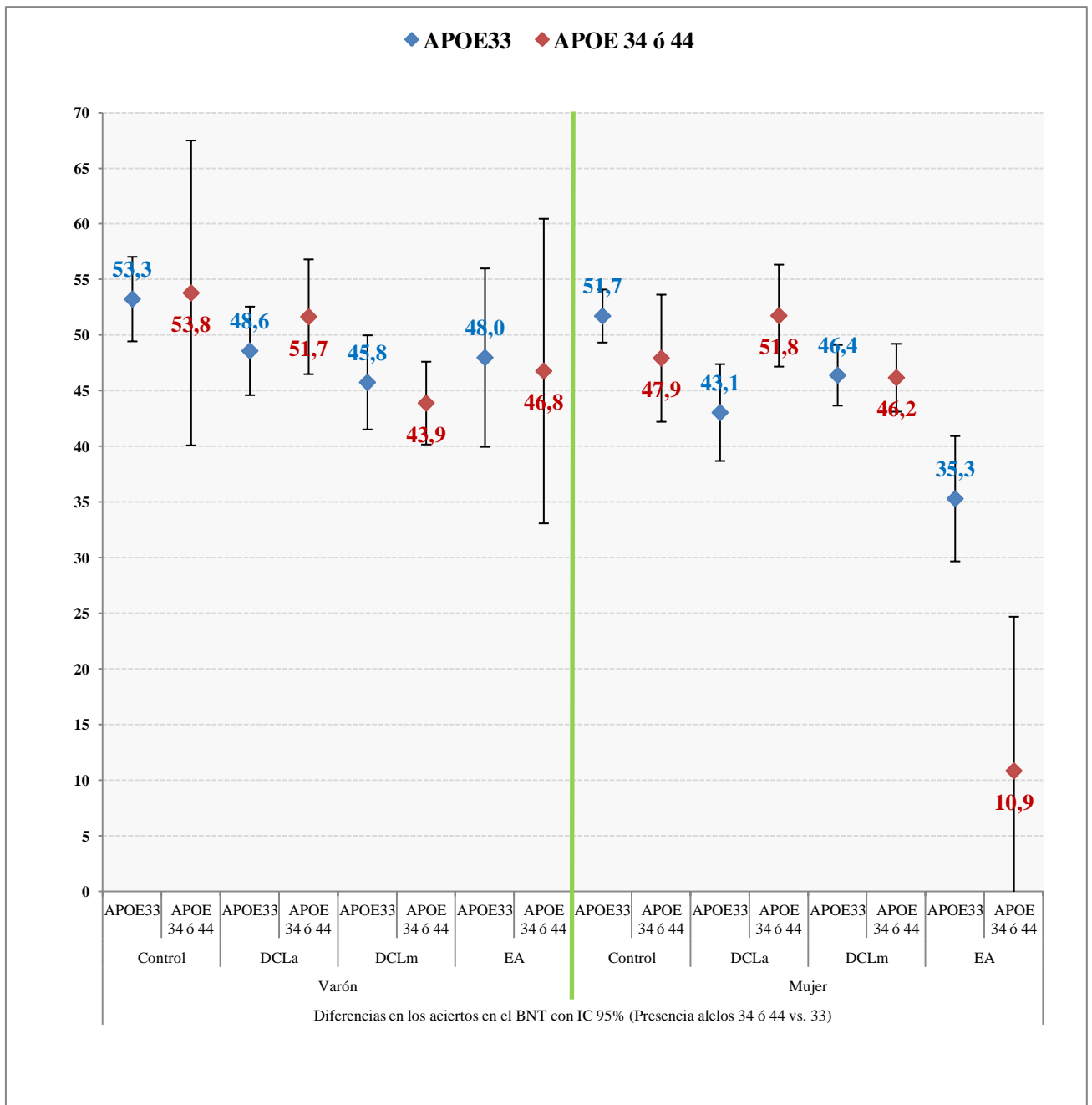


Figura 48. Medias en la puntuación de la prueba BNT (con IC al 95%) en función de la herencia del gen APOE, del género y del diagnóstico.

Existen diferencias en la puntuación de la prueba de Dígitos Inversos entre los individuos según el polimorfismo rs429358 del gen APOE con herencia aditiva para el alelo C, además dicho polimorfismo influye sobre el resultado de la prueba al ser estadísticamente significativo ($p=0,010$). De todos participantes, aquellos con la pareja de alelos CC tenían un acierto menos que aquellos con la pareja de alelos TT y con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,023$). Los resultados se muestran en la Tabla 67 y la Figura 49.

Dígitos Inversos							
rs-429358 aditivo para alelo C		Comprobación entre Genotipos		Diferencia de medias	IC 95% Diferencia de Medias		Sig.
Genotipo	Media				Límite Inferior	Límite Superior	
TT	4,491	TT	CT	0,767	-0,141	1,675	0,128
CT	3,724		CC	1,411	0,148	2,675	0,023
CC	3,080	CT	CC	0,645	-0,797	2,086	0,843

Tabla 67. Diferencias en el número de aciertos en la prueba de Dígitos Inversos en función de la herencia del polimorfismo rs429358 del gen APOE.

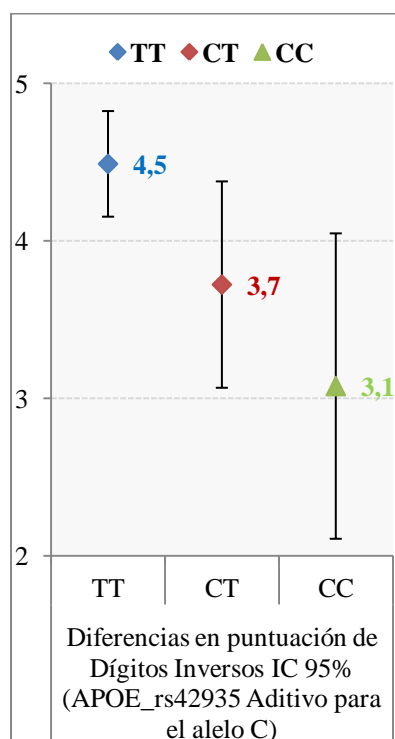


Figura 49. Medias en el número de aciertos en la prueba de Dígitos Inversos (con IC al 95%) en función de la herencia del polimorfismo rs429358 del gen APOE.

Existen diferencias en la puntuación de la prueba Cambio de Reglas entre los individuos según el polimorfismo rs429358 del gen APOE con herencia aditiva para el alelo C pero dicho polimorfismo no influye sobre el resultado de la prueba al no ser estadísticamente significativo ($p=0,088$). De todos participantes, aquellos con la pareja de alelos CC tenían un acierto menos que aquellos con la pareja de alelos TT y con una p estadísticamente significativa ($p=0,009$). De todos participantes, aquellos con la pareja de alelos CC tenían un acierto más que aquellos con la pareja de alelos CT con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,045$). Los resultados se muestran en la Tabla 68 y la Figura 50.

Cambio de Reglas							
rs-429358 aditiva para alelo C		Comprobación entre Genotipos		Diferencia de medias	IC 95% Diferencia de Medias		Sig.
Genotipo	Media				Límite Inferior	Límite Superior	
TT	2,284	TT	CT	0,093	-0,625	0,811	1,000
CT	2,191		CC	1,255	0,248	2,262	0,009
CC	1,029	CT	CC	1,162	0,020	2,304	0,045

Tabla 68. Diferencias en la puntuación de la prueba de Cambio de Reglas en función de la herencia del polimorfismo rs429358 del gen APOE.

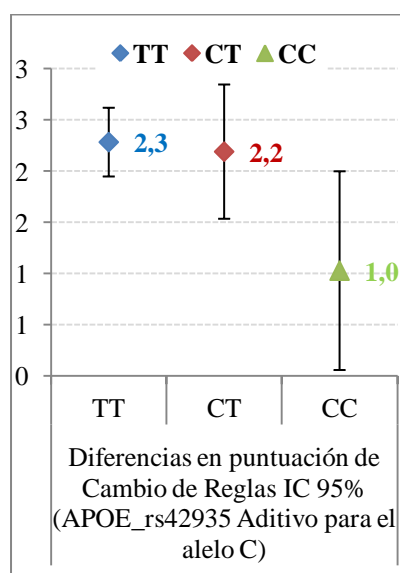


Figura 50. Medias en la puntuación de la prueba de Cambio de Reglas (con IC al 95%) en función de la herencia del polimorfismo rs429358 del gen APOE.

Existen diferencias en el número de aciertos de la parte A del TMT entre los individuos según el polimorfismo rs429358 del gen APOE con herencia aditiva para el alelo C, además dicho polimorfismo influye sobre el resultado de la prueba al ser estadísticamente significativo ($p < 0,001$). Los participantes con la pareja de alelos CT tenían un acierto menos que aquellos con la pareja de alelos TT con una p estadísticamente significativa ($p = 0,001$). Los participantes con la pareja de alelos CC tenían un acierto más que aquellos con la pareja de alelos CT con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,044$). Los resultados se muestran en la Tabla 69 y la Figura 51.

TMT A Aciertos							
rs-429358 aditiva para alelo C		Comprobación entre Genotipos		Diferencia de medias	IC 95% Diferencia de Medias		Sig.
Genotipo	Media				Límite Inferior	Límite Superior	
TT	23,300	TT	CT	1,246	,412	2,079	0,001
CT	22,054		CC	-0,129	-1,314	1,057	1,000
CC	23,429	CT	CC	-1,374	-2,721	-0,028	0,044

Tabla 69. Diferencias en el número de aciertos de la parte A del TMT en función de la herencia del polimorfismo rs429358 del gen APOE.

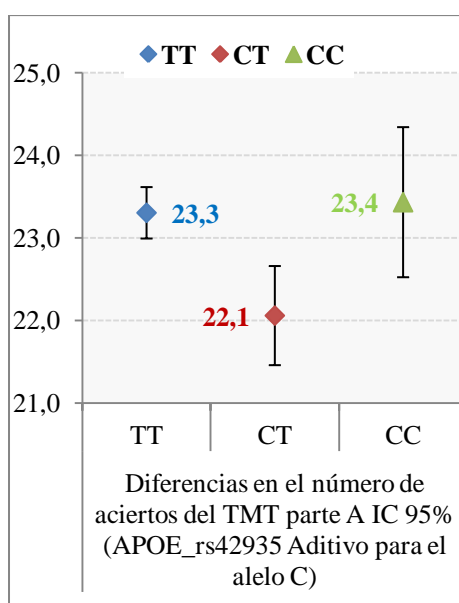


Figura 51. Medias en el número de aciertos de la parte A del TMT (con IC al 95%) en función de la herencia del polimorfismo rs429358 del gen APOE.

La interacción entre el polimorfismo rs429358 del gen APOE con herencia aditiva para el alelo C y el tipo de diagnóstico no influye sobre el número de aciertos de la parte B del TMT ($p=0,146$). Los participantes con EA se diferencian las medias según el genotipo del rs429358 del gen APOE de forma estadísticamente significativa ($p=0,039$) pero dichas diferencias no se dan cuando se comparan los haplotipos. Los resultados se muestran en la Tabla 70 y la Figura 52.

TMT B Aciertos								
Tipo de Diagnóstico	APOE_rs42935 Aditiva para alelo C		Comprobación entre medias		Diferencia de medias (I-J)	IC 95% Diferencia de Medias		Sig.
	Haplotipo	Media	(I)	(J)		Límite Inferior	Límite Superior	
Control	TT	20,651	TT	CT	-0,065	-6,361	6,232	0,984
	CT	20,715		CC				
	CC		CT	CC				
DCLa	TT	19,273	TT	CT	,154	-4,691	5,000	1,000
	CT	19,119		CC				
	CC	20,954	CT	CC				
DCLm	TT	16,189	TT	CT	-,197	-4,287	3,893	1,000
	CT	16,386		CC				
	CC	20,272	CT	CC				
EA	TT	10,503	TT	CT	13,393	-2,030	28,817	0,111
	CT	-2,891		CC				
	CC	-1,046	CT	CC				

Tabla 70. Diferencias en el número de aciertos de la parte B del TMT en función de la herencia del polimorfismo rs429358 del gen APOE y del diagnóstico.

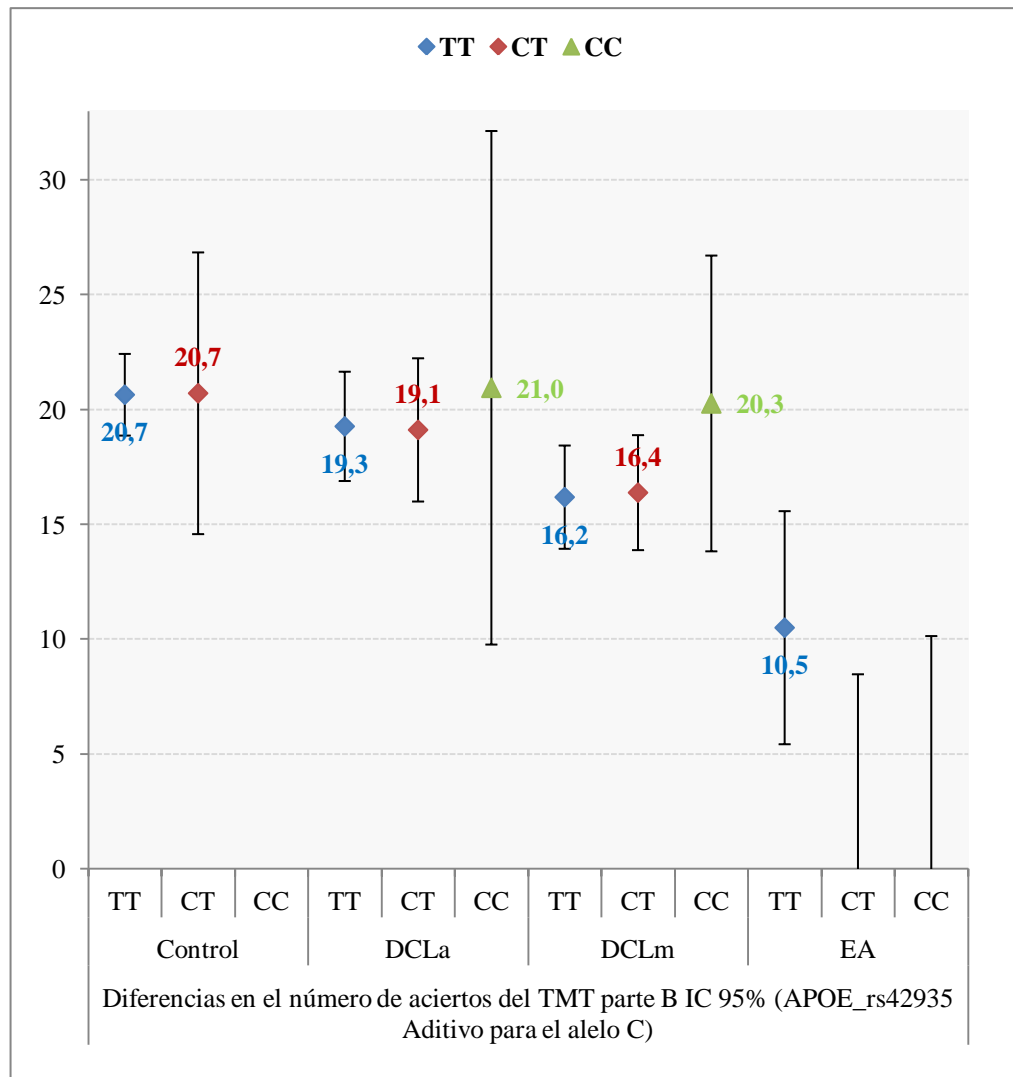


Figura 52. Medias en el número de aciertos de la parte B del TMT (con IC al 95%) en función de la herencia del polimorfismo rs429358 del gen APOE y del diagnóstico.

Existen diferencias en la puntuación de la prueba Imitación de Posturas entre los individuos según el polimorfismo rs429358 del gen APOE con herencia aditiva para el alelo C cuando se considera el tipo de diagnóstico, además dicho polimorfismo influye sobre el resultado de la prueba al ser estadísticamente significativo ($p=0,043$). Los participantes con EA y la pareja de alelos CT tenían 4 puntos menos que aquellos con la pareja de alelos TT con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,005$). Los resultados se muestran en la Tabla 71 y la Figura 53.

Imitación de Posturas								
Tipo de Diagnóstico	rs429358 aditiva para alelo C		Comprobación entre medias		Diferencia de medias (I-J)	IC 95% Diferencia de Medias		Sig.
	Haplotipo	Media	(I)	(J)		Límite Inferior	Límite Superior	
Control	TT	7,819	TT	CT	0,129	-1,198	1,456	0,848
	CT	7,690		CC				
	CC		CT	CC				
DCLa	TT	7,041	TT	CT	0,641	-0,293	1,576	0,297
	CT	6,400		CC	-0,344	-2,473	1,785	1,000
	CC	7,385	CT	CC	-0,985	-3,158	1,187	0,823
DCLm	TT	7,211	TT	CT	-0,092	-0,920	0,736	1,000
	CT	7,303		CC	0,141	-0,931	1,213	1,000
	CC	7,070	CT	CC	0,233	-0,881	1,348	1,000
EA	TT	6,674	TT	CT	4,136	0,985	7,287	0,005
	CT	2,538		CC	1,013	-2,086	4,112	1,000
	CC	5,661	CT	CC	-3,123	-7,245	0,998	0,206

Tabla 71. Diferencias en la puntuación de la prueba Imitación de Posturas en función de la herencia del polimorfismo rs429358 del gen APOE y del diagnóstico.

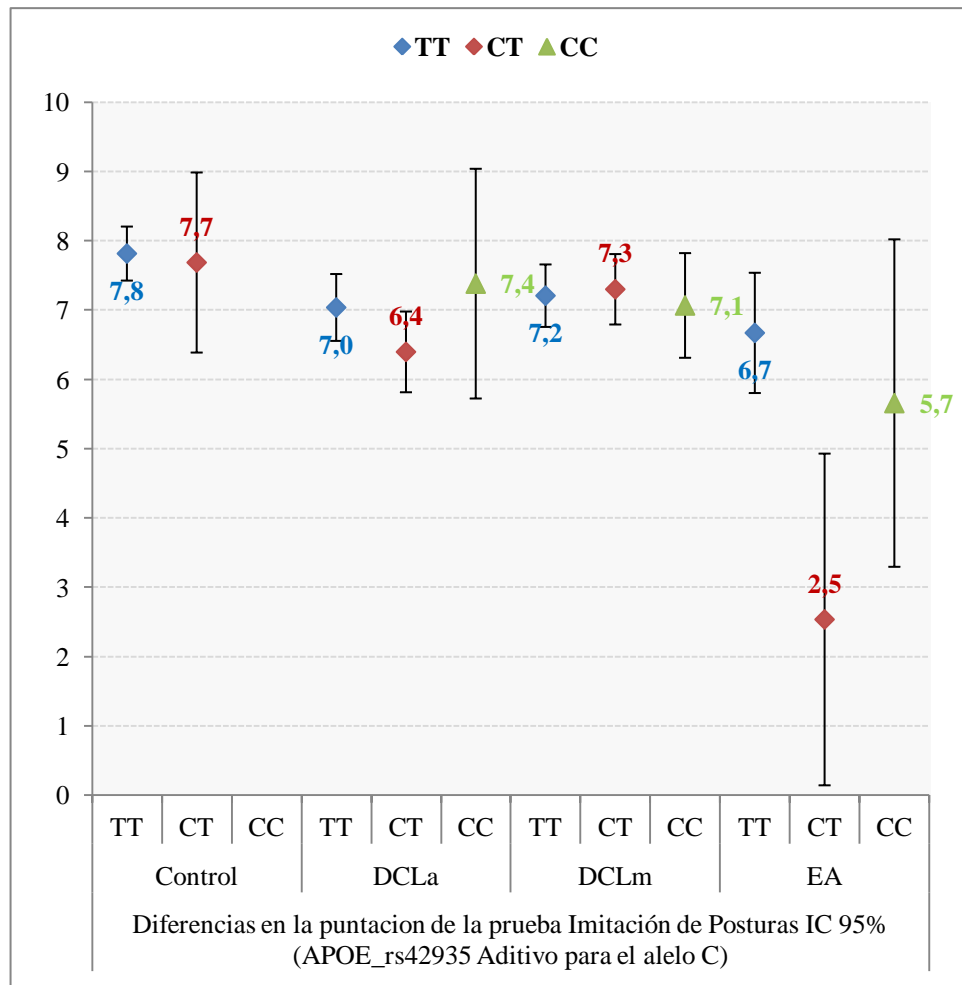


Figura 53. Medias en la puntuación de la prueba Imitación de Posturas (con IC al 95%) en función de la herencia del polimorfismo rs429358 del gen APOE y del diagnóstico.

4. MODELOS PREDICTIVOS

Antes de la elaboración del mejor modelo que permitiera poder discriminar entre dos categorías diagnosticas se escogieron las pruebas que presentaban una VUS más elevada. Las pruebas elegidas fueron MMSE, Dígitos Inversos, Memoria Lógica tanto las unidades de recuerdo inmediato como las de recuerdo demorado, la prueba de fluencia fonémica y semántica, el tiempo del TMT tanto de la parte A como de la B y el BNT. Se calculó la existencia de una correlación lineal entre las variables que quedaron, de forma que cuando esta fuera muy elevada ($>0,7$) se pudiera omitir una de las dos pruebas neuropsicológicas. Los resultados de la correlación de Pearson se observan en la Tabla 72.

	MMSE	DIGITOS_inv	Unid.Rec_inm	Unid.Rec_dem	Prom_fone	Prom_sem	TMTA tiempo	TMTB tiempo	BNT
MMSE		0,412	0,598	0,581	0,501	0,564	-0,620	-0,590	0,627
DIGITOS_inv	0,412		0,576	0,528	0,606	0,492	-0,481	-0,528	0,447
Unid.Rec_inm	0,598	0,576		0,940	0,611	0,713	-0,534	-0,634	0,531
Unid.Rec_dem	0,581	0,528	0,940		0,556	0,663	-0,482	-0,629	0,500
Prom_fone	0,501	0,606	0,611	0,556		0,682	-0,515	-0,547	0,564
Prom_sem	0,564	0,492	0,713	0,663	0,682		-0,534	-0,513	0,582
TMTA tiempo	-0,620	-0,481	-0,534	-0,482	-0,515	-0,534		0,639	-0,559
TMTB tiempo	-0,590	-0,528	-0,634	-0,629	-0,547	-0,513	0,639		-0,590
BNT	0,627	0,447	0,531	0,500	0,564	0,582	-0,559	-0,590	

Tabla 72. Correlación de Pearson entre las distintas pruebas neuropsicológicas

Las unidades de recuerdo inmediato (URI) y las unidades de recuerdo demorado (URD) de la prueba de Memoria Lógica presentaban una correlación de Pearson de 0,94 ($p<0,001$) y la prueba de fluencia semántica con las unidades de recuerdo inmediato de la prueba de Memoria Lógica presentaban una correlación de Pearson de 0,713 ($p<0,001$).

Posteriormente se evaluó la Tolerancia y el Factor de Inflación de la Varianza (en inglés *variance inflation factor* o VIF) para descartar la existencia de multicolinealidad entre las variables. Las URI y las URD presentaban una tolerancia de 0,110 y de 0,123 (Tolerancia normal > 0,2) y una VIF de 9,052 y 8,107 (VIF normal < 10). Estos valores y el cálculo de los valores de *Eigen* con un 94% y 87% de la varianza compartida en una de las dimensiones calculadas permitieron considerar como innecesaria una de ellas. Se considero prescindir de las URD al precisar de más tiempo para su administración en la práctica clínica. Además, la alta correlación entre la prueba de fluencia semántica y las URI, hizo que no se contara para el análisis del modelo la prueba de fluencia semántica.

La estrategia para identificar las variables para mejor modelo diagnóstico de nuestra muestra consistió en la generación y evaluación de todos los modelos posibles de todas las variables de candidatos por un guión específico SPSS (AllSetsReg V2011-02-04, Domenech JM and Navarro JB, Laboratori d'Estadística Aplicada, UAB, Barcelona, Spain). En la Tabla 73 se ve el mejor modelo diagnóstico según el criterio de Información de Akaike, el Área bajo la curva de ROC y el criterio de parsimonia.

Grupos Diagnósticos	Pruebas Neuropsicológicas Seleccionadas	AIC	AUC	Se	Sp
Co vs DCLa	Unid.Rec_inm, Prom_fone	65,8	0,934	76.5%	97.1%
Co vs DCLm	MMSE, Unid.Rec_inm, BNT	37,8	0,991	94.9%	98.6%
Co vs EA	Unid.Rec_inm	11,9	0,998	85.7%	98.6%
DCLa vs DCLm	MMSE, DIGITOS_inv, Prom_fone	113,5	0,748	86.4%	50.0%
DCLa vs EA	DIGITOS_inv, Unid.Rec_inm, Prom_fone, TMTA_tiempo	28,5	0,922	71.4%	100.0%
DCLm vs EA	DIGITOS_inv, Prom_fone, TMTA_tiempo, BNT	31,8	0,937	71.4%	100.0%

Tabla 73. Conjunto de las mejores pruebas diagnósticas para diferenciar los distintos grupos diagnósticos entre sí. AIC (Akaike Information Criterion), AUC (Area Under the ROC Curve), Se (Sensibility), Sp (Specificity)

En la Tabla 74 se ve el mejor modelo diagnóstico tras añadir las variables genéticas y seleccionar mediante la misma técnica y según el criterio de Información de Akaike, el Área bajo la curva de ROC y el criterio de parsimonia.

Grupos Diagnósticos	Pruebas Neuropsicológicas Seleccionadas	AIC	AUC	Se	Sp
Co vs DCLa	Unid.Rec_inm, Prom_fone, BACE1, NRG1, rs429358	56,6	0,972	86.4%	96.8%
Co vs DCLm	MMSE, Unid.Rec_inm, BNT, NRG1, ERBB4	32,1	0,995	98.7%	100.0%
Co vs EA	Unid.Rec_inm, rs429358		1	100%	100%
DCLa vs DCLm	MMSE, DIGITOS_inv, Prom_fone, NRG1	142,3	0,742	91.0%	48.8%
DCLa vs EA	DIGITOS_inv, Unid.Rec_inm, Prom_fone, TMTA_tiempo, ERBB4	54,8	0,892	68.8%	97.7%
DCLm vs EA	DIGITOS_inv, Prom_fone, TMTA_tiempo, BNT, ERBB4	73,8	0,85	37.5%	97.4%

Tabla 74. Conjunto de las mejores pruebas diagnósticas para diferenciar los distintos grupos diagnósticos entre sí, añadiendo variables genéticas. AIC (Akaike Information Criterion), AUC (Area Under the ROC Curve), Se (Sensibility), Sp (Specificity)

En las Tablas de la 75 a la 80 se muestran los resultados de la AUC, Se y Sp de las pruebas neuropsicológicas seleccionadas y las diferentes parejas de diagnósticos (Co vs DCLa, Co vs DCLm, Co vs EA, DCLa vs DCLm, DCLa vs EA y DCLm vs EA), obtenidos mediante regresión logística. Las AUC se seleccionaron siguiendo el criterio que maximizara la Se y la Sp de las curvas ROC calculadas. Para facilitar la comparación visual se muestra la representación de dichas curvas. Así cada pareja comparativa de diagnósticos presenta una figura **a**, en donde se muestra la Curva ROC sin genética, una figura **b**, en donde se muestra la Curva ROC con genética y una figura **c**, en donde se muestran ambas curvas ROC. Las Figuras 54, 56, 57, 58, 59 y 59 muestran las curvas ROC de las parejas de grupos diagnósticos: Co vs DCLa, Co vs DCLm, Co vs EA, DCLa vs DCLm, DCLa vs EA y DCLm vs EA.

Co vs DCLa	Pruebas Seleccionadas	AUC	Se	Sp
Sin Genética	Unid.Rec_inm, Prom_fone	0,951	82,22%	97,10%
Con Genética	Unid.Rec_inm, Prom_fone, BACE1_Re, NRG1_Do, APOE_rs429358_Ad	0,972	86,36%	96,83%

Tabla 75. Comparación de modelos predictivos diagnósticos entre las pruebas neuropsicológicas seleccionadas sin variables genéticas y con variables genéticas para los diagnósticos Co y DCLa. AUC (Area Under the ROC Curve), Se (Sensibility), Sp (Specificity).

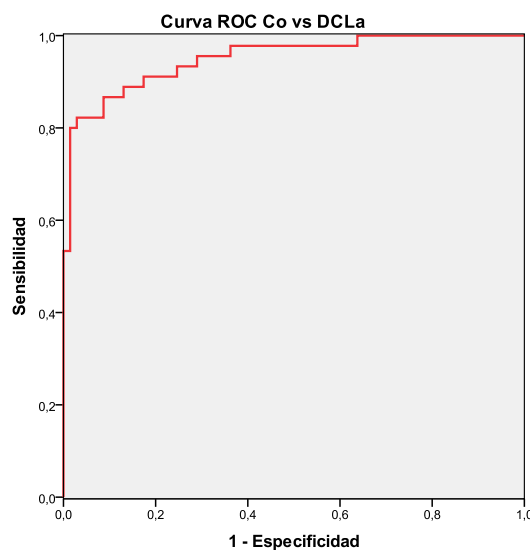


Figura 54a. Curva ROC del mejor modelo predictivo en Co vs DCLa sin genética

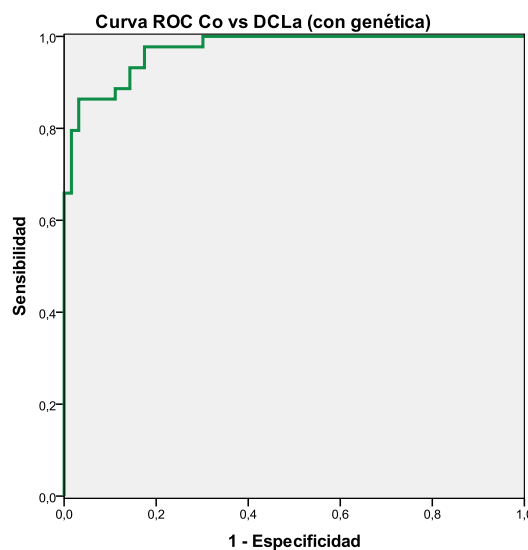


Figura 54b. Curva ROC del mejor modelo predictivo en Co vs DCLa con genética

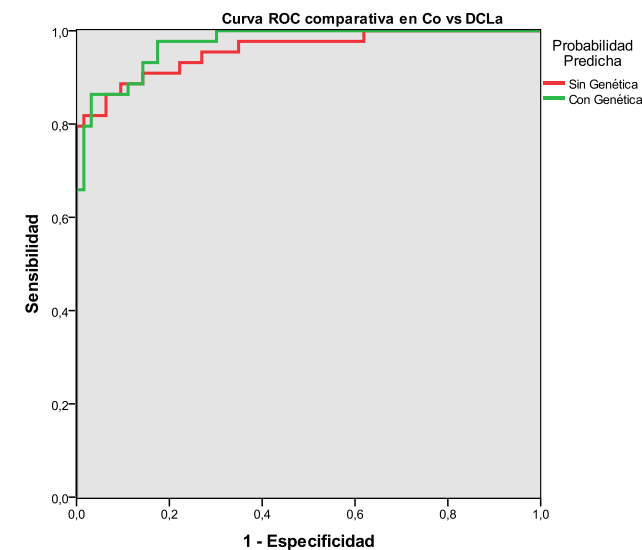


Figura 54c. Comparativa de Curvas ROC del mejor modelo predictivo en Co vs DCLa, con y sin genética.

Co vs DCLm	Pruebas Seleccionadas	AUC	Se	Sp
Sin Genética	MMSE, Unid.Rec_inm, BNT	0,994	97,47%	98,55%
Con Genética	MMSE, Unid.Rec_inm, BNT, NRG1_Do, ERBB4_Do	0,991	96,10%	98,41%

Tabla 76. Comparación de modelos predictivos diagnósticos entre las pruebas neuropsicológicas seleccionadas sin variables genéticas y con variables genéticas para los diagnósticos Co y DCLm. AUC (Area Under the ROC Curve), Se (Sensibility), Sp (Specificity).

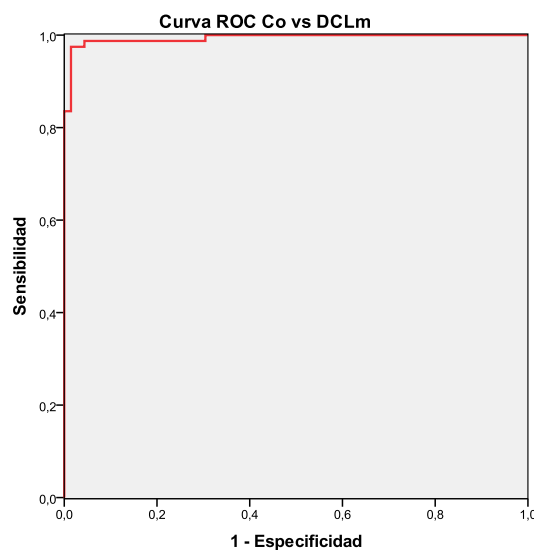


Figura 55a. Curva ROC del mejor modelo predictivo en Co vs DCLm sin genética

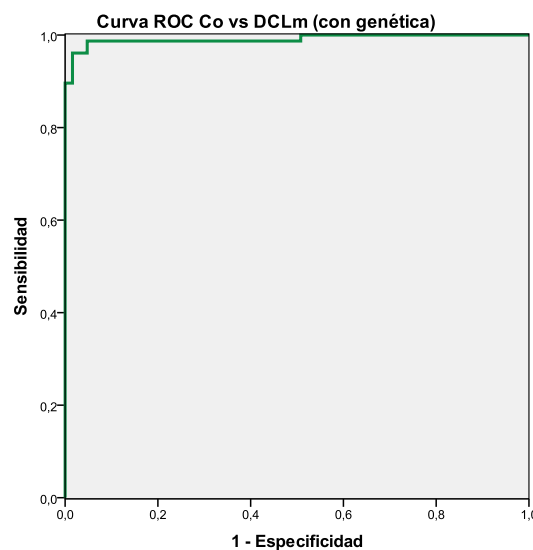


Figura 55b. Curva ROC del mejor modelo predictivo en Co vs DCLm con genética

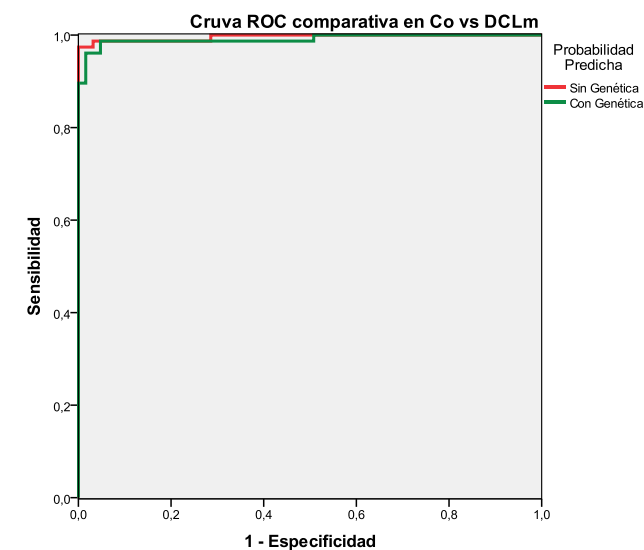


Figura 55c. Comparativas de Curvas ROC del mejor modelo predictivo en Co vs DCLm, con y sin genética

Co vs EA	Pruebas Seleccionadas	AUC	Se	Sp
Sin Genética	Unid.Rec_inm	0,998	100,00%	98,55%
Con Genética	Unid.Rec_inm, APOE_rs429358_Ad	1,000	100,00%	100,00%

Tabla 77. Comparación de modelos predictivos diagnósticos entre las pruebas neuropsicológicas seleccionadas sin variables genéticas y con variables genéticas para los diagnósticos Co y EA. AUC (Area Under the ROC Curve), Se (Sensibility), Sp (Specificity).

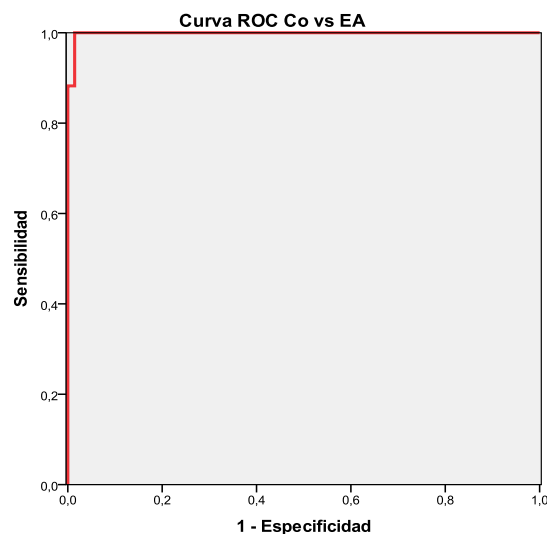


Figura 56a. Curva ROC del mejor modelo predictivo en Co vs EA sin genética

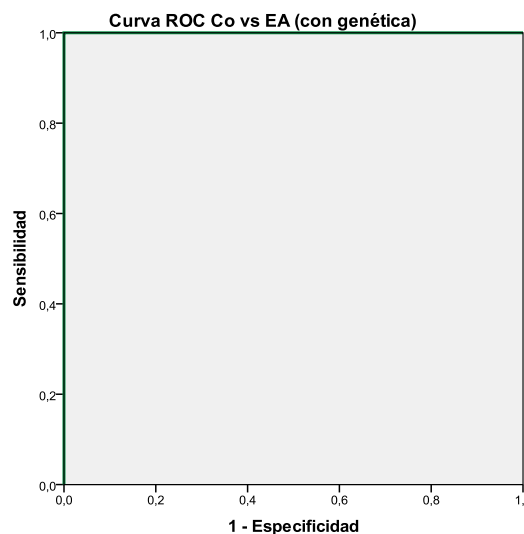


Figura 56b. Curva ROC del mejor modelo predictivo en Co vs EA con genética

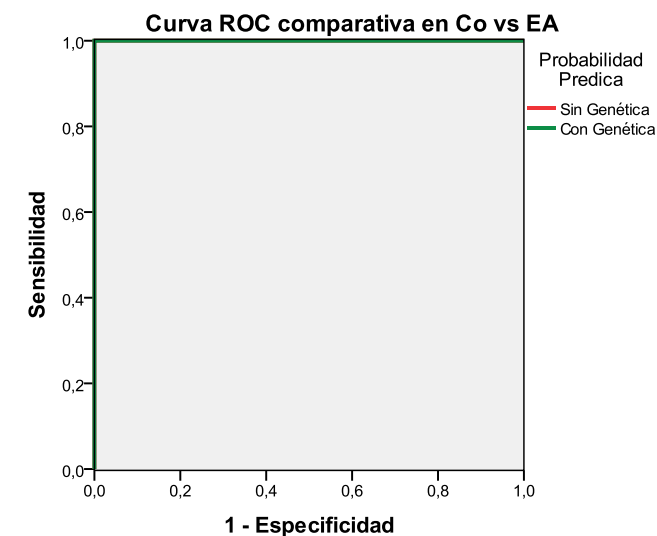


Figura 56c. Comparativa de Curvas ROC del mejor modelo predictivo en Co vs EA, con y sin genética

DCLa vs DCLm	Pruebas Seleccionadas	AUC	Se	Sp
Sin Genética	MMSE, DIGITOS_inv, Prom_fone	0,729	73,75%	61,90%
Con Genética	MMSE, DIGITOS_inv, Prom_fone, NRG1_Do	0,743	70,51%	65,85%

Tabla 78. Comparación de modelos predictivos diagnósticos entre las pruebas neuropsicológicas seleccionadas sin variables genéticas y con variables genéticas para los diagnósticos DCLa y DCLm. AUC (Area Under the ROC Curve), Se (Sensibility), Sp (Specificity).

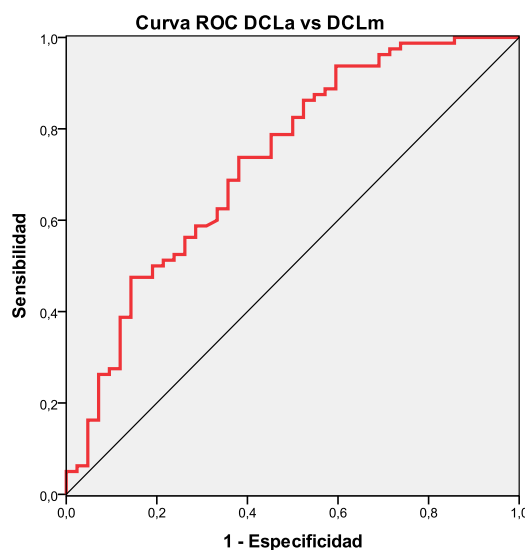


Figura 57a. Curva ROC del mejor modelo predictivo en DCLa vs DCLm sin genética

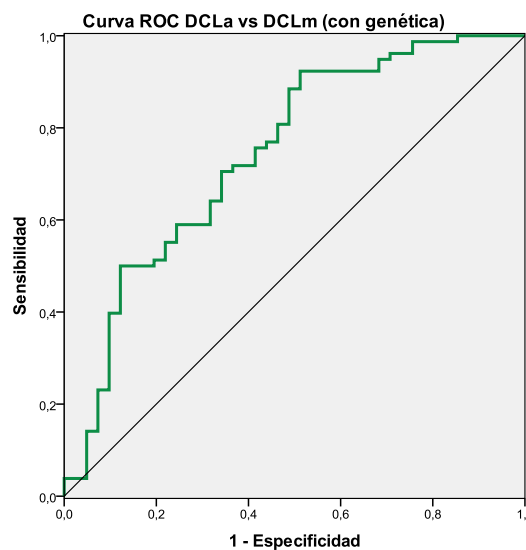


Figura 57b. Curva ROC del mejor modelo predictivo en DCLa vs DCLm con genética

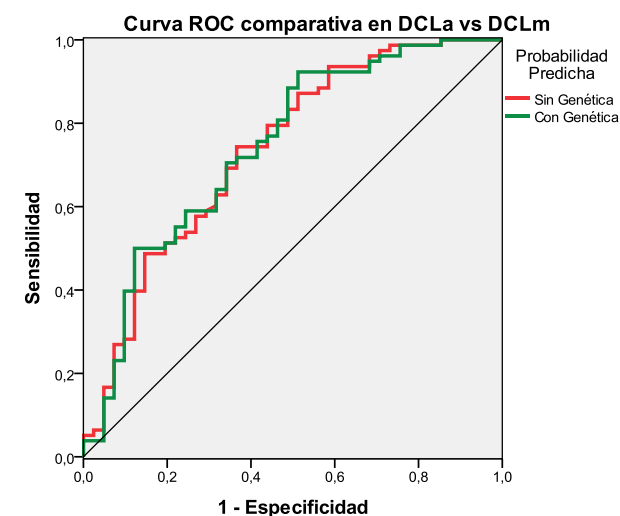


Figura 57c. Comparativa de Curvas ROC del mejor modelo predictivo en DCLa vs DCLm, con y sin genética

DCLa vs EA	Pruebas Seleccionadas	AUC	Se	Sp
Sin Genética	DIGITOS_inv, Unid.Rec_inm, Prom_fone, TMTA_tiempo	0,891	87,50%	84,09%
Con Genética	DIGITOS_inv, Unid.Rec_inm, Prom_fone, TMTA_tiempo, ERBB4_Do	0,891	87,50%	81,40%

Tabla 79. Comparación de modelos predictivos diagnósticos entre las pruebas neuropsicológicas seleccionadas sin variables genéticas y con variables genéticas para los diagnósticos DCLa y EA. AUC (Area Under the ROC Curve), Se (Sensibility), Sp (Specificity).

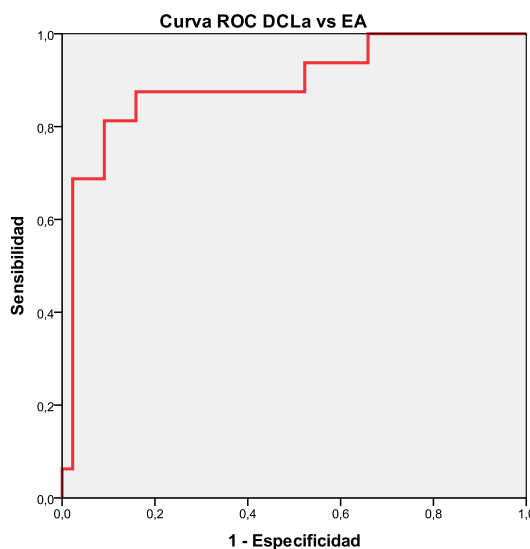


Figura 58a. Curva ROC del mejor modelo predictivo en DCLa vs EA sin genética

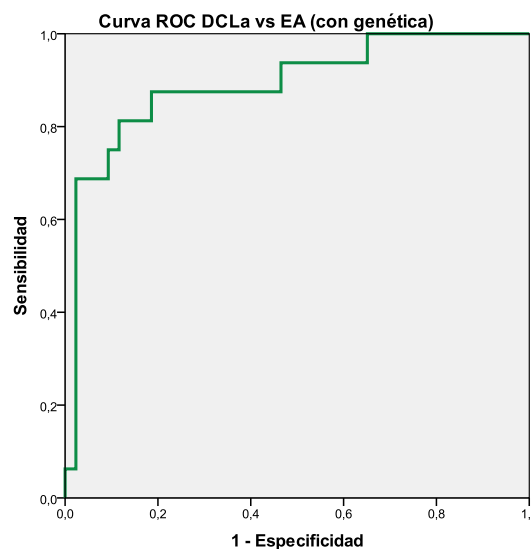


Figura 58b. Curva ROC del mejor modelo predictivo en DCLa vs EA con genética

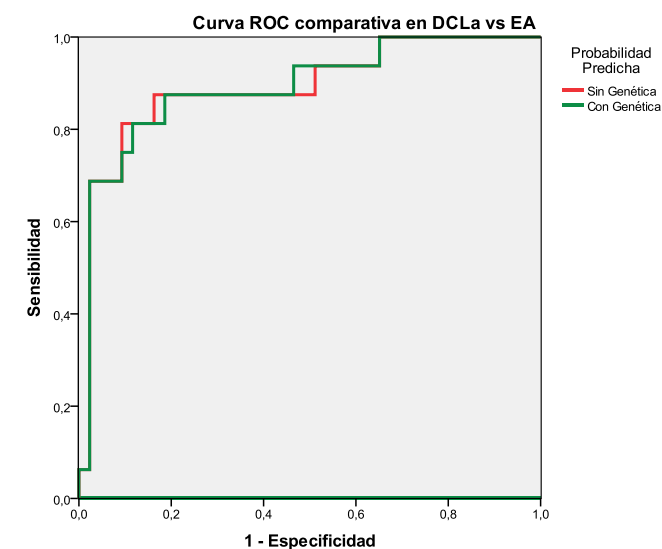


Figura 58c. Comparativa de Curvas ROC del mejor modelo predictivo en DCLa vs EA, con y sin genética

DCLm vs EA	Pruebas Seleccionadas	AUC	Se	Sp
Sin Genética	DIGITOS_inv, Prom_fone, TMTA_tiempo, BNT	0,842	87,50%	64,10%
Con Genética	DIGITOS_inv, Prom_fone, TMTA_tiempo, BNT, ERBB4_Do	0,848	87,50%	66,23%

Tabla 80. Comparación de modelos predictivos diagnósticos entre las pruebas neuropsicológicas seleccionadas sin variables genéticas y con variables genéticas para los diagnósticos DCLm y EA. AUC (Area Under the ROC Curve), Se (Sensibility), Sp (Specificity).

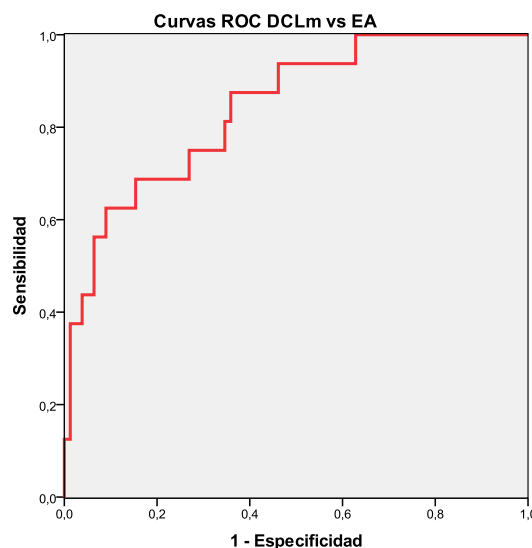


Figura 59a. Curva ROC del mejor modelo predictivo en DCLm vs EA sin genética

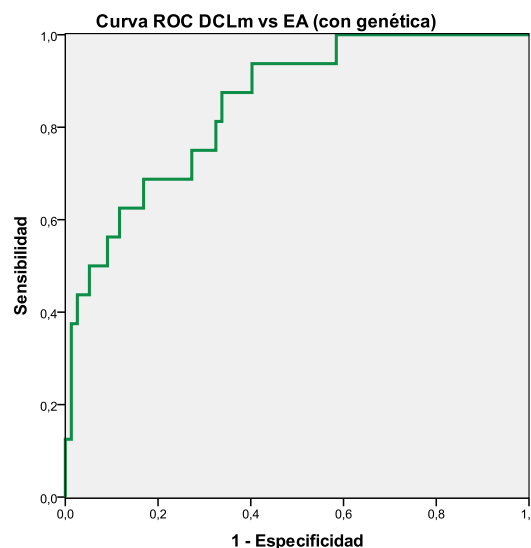


Figura 59b. Curva ROC del mejor modelo predictivo en DCLm vs EA con genética

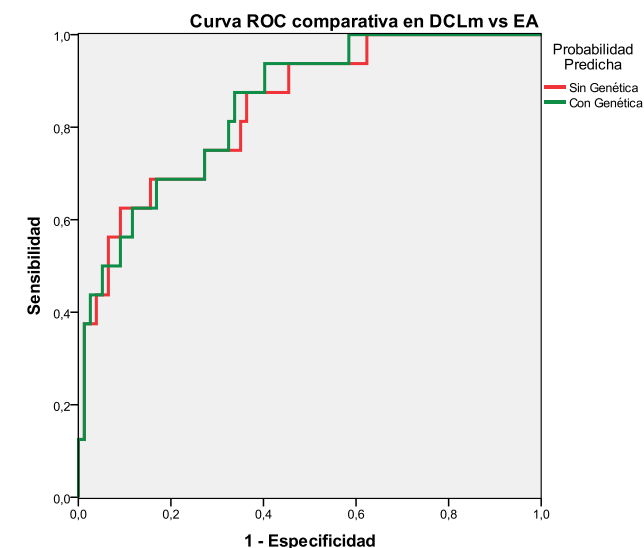


Figura 59c. Comparativa de Curvas ROC del mejor modelo predictivo en DCLm vs EA, con y sin genética

Al no poder saber *a priori* si un paciente presenta o no un DCL, se decidió realizar el mismo tipo de análisis agrupando DCLa y DCLm. Se ha usado la misma estrategia para identificar el mejor modelo diagnóstico de nuestra muestra cuando se agrupo el DCL. En la Tabla 81 se ve los mejores modelos diagnósticos según el criterio de Información de Akaike, el Área bajo la curva de ROC y el criterio de parsimonia cuando no se incluyen las pruebas genéticas. En la Tabla 82 se ve los mejores modelos diagnósticos según el criterio de Información de Akaike, el Área bajo la curva de ROC y el criterio de parsimonia cuando se incluyen las pruebas genéticas.

En las Tablas de la 83 a la 85 se muestran los resultados de la AUC, Se y Sp de las pruebas neuropsicológicas seleccionadas y las diferentes parejas de diagnósticos (Co vs DCL, Co vs EA, y DCL vs EA), obtenidos mediante regresión logística. Para facilitar la comparación visual de dicha comparación, solo se ha elaborado la figura 60 donde se muestran las curvas ROC comparativas de la comparación DCL vs EA, con y sin genética.

Grupos Diagnósticos	Pruebas Seleccionadas	AIC	AUC	Se	Sp
Co vs DCL	DIGITOS_inv, Unid.Rec_inm, Prom_fone, TMTA_tiempo	76,2	0,974	92.5%	89.9%
Co vs EA	Unid.Rec_inm	11,9	0,998	85.7%	98.6%
DCL vs EA	DIGITOS_inv, Unid.Rec_inm, Prom_fone	36,4	0,914	42.9%	100.0%

Tabla 81. Conjunto de las mejores pruebas diagnósticas para diferenciar los distintos grupos diagnósticos entre sí cuando se agrupan los DCL. AIC (Akaike Information Criterion), AUC (Area Under the ROC Curve), Se (Sensibility), Sp (Specificity)

Grupos Diagnósticos	Pruebas Seleccionadas	AIC	AUC	Se	Sp
Co vs DCL	DIGITOS_inv, Unid.Rec_inm, Prom_fone, TMTA_tiempo, NRG1_Do, APOE_rs429358_Ad	72,4	0,984	94.2%	92.1%
Co vs EA	Unid.Rec_inm, NRG1_Do		1	100.0%	100.0%
DCL vs EA	DIGITOS_inv, Unid.Rec_inm, Prom_fone, NRG1_Do	91,9	0,813	17.6%	100.0%

Tabla 82. Conjunto de las mejores pruebas diagnósticas para diferenciar los distintos grupos diagnósticos entre sí, añadiendo variables genéticas, cuando se agrupan los DCL. AIC (Akaike Information Criterion), AUC (Area Under the ROC Curve), Se (Sensibility), Sp (Specificity)

Co vs DCL	Pruebas Seleccionadas	AUC	Se	Sp
Sin Genética	DIGITOS_inv, Unid.Rec_inm, Prom_fone, TMTA_tiempo	0,979	91,87%	95,65%
Con Genética	DIGITOS_inv, Unid.Rec_inm, Prom_fone, TMTA_tiempo, NRG1_Do, APOE_rs429358_Ad	0,984	91,74%	98,41%

Tabla 83. Comparación de modelos predictivos diagnósticos entre las pruebas neuropsicológicas seleccionadas sin y con variables genéticas para los diagnósticos Co y DCL. AUC (Area Under the ROC Curve), Se (Sensibility), Sp (Specificity).

Co vs EA	Pruebas Seleccionadas	AUC	Se	Sp
Sin Genética	Unid.Rec_inm	1,000	100,00%	98,55%
Con Genética	Unid.Rec_inm, NRG1_Do	1,000	100,00%	100,00%

Tabla 84. Comparación de modelos predictivos diagnósticos entre las pruebas neuropsicológicas seleccionadas sin y con variables genéticas para los diagnósticos Co y EA. AUC (Area Under the ROC Curve), Se (Sensibility), Sp (Specificity).

DCL vs EA	Pruebas Seleccionadas	AUC	Se	Sp
Sin Genética	DIGITOS_inv, Unid.Rec_inm, Prom_fone	0,815	76,47%	82,17%
Con Genética	DIGITOS_inv, Unid.Rec_inm, Prom_fone, NRG1_Do	0,815	70,59%	88,10%

Tabla 85. Comparación de modelos predictivos diagnósticos entre las pruebas neuropsicológicas seleccionadas sin y con variables genéticas para los diagnósticos Co y DCL. AUC (Area Under the ROC Curve), Se (Sensibility), Sp (Specificity).

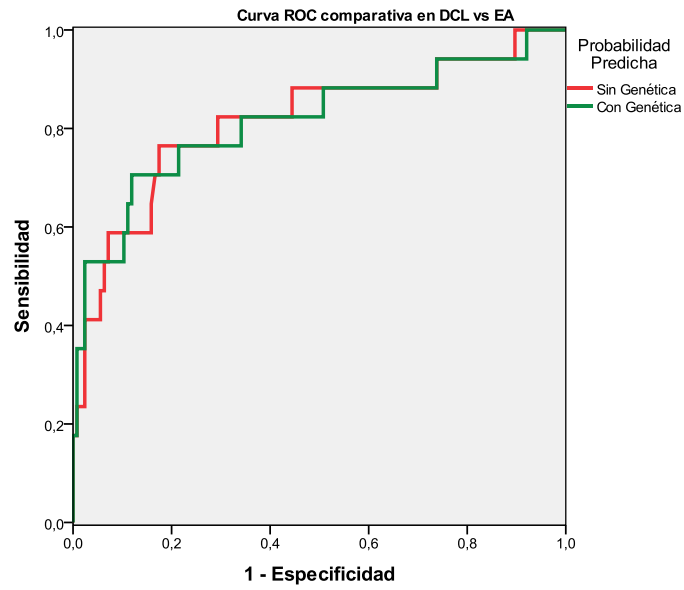


Figura 60. Comparativa de Curvas ROC del mejor modelo predictivo en DCL vs EA, con y sin genética

Para poder dotar de un mayor sentido clínico los resultados expuestos anteriormente se completó el cálculo de los valores de validez interna de los modelos de predicción con las variables seleccionadas. A las variables seleccionadas anteriormente para cada par de diagnósticos, se añadieron las variables Edad, Género, Años de Educación y Ocupación Principal, para dotar al modelo de mayor precisión aunque algunas de ellas no fueran significativas. Se calculó el modelo mediante regresión logística y después se calcularon las curvas ROC. Tras realizar dicho cálculo se obtuvieron los puntos óptimos mediante el cálculo del punto más próximo al ángulo superior izquierdo. Para obtener dicho punto se aplicó el teorema de Pitágoras:

$$d = \sqrt{(1 - Se)^2 + (1 - Sp)^2}$$

Con dicho punto de corte se obtuvieron la Se y la Sp. Tras lo cual, se calcularon los valores predictivos y las razones de verosimilitud (*likelihood ratio*) de los diagnósticos diferenciales más prácticos. Para dicho cálculo se utilizó el programa Stata 14 y el comando de usuario dti. El cálculo está basado en el teorema de Bayes que precisa de aportar la prevalencia poblacional obtenida fuera de la muestra al ser un estudio de casos y controles. Para dicha estimación se asumió que tanto la sensibilidad como la especificidad eran constantes. Los datos de prevalencia utilizados (5%, 10%, 15%, 20%, 25% y 30%) han sido seleccionados de forma aleatoria. Para que pueda servir de referencia el DSM-5 estima la prevalencia del DCL entre el 2% y el 10% a los 65 años y entre el 5% y el 25% a la edad de 85 años. Las cifras de prevalencia para la EA son muy similares pero para edades más tardías, así para la séptima década se estima entre el 5% y el 10% y hasta el 25% en edades posteriores (American Psychiatric Association 2013).

En la Tabla 86 se muestran los valores de las variables de la ecuación predictiva, para poder realizar el diagnóstico diferencial entre sujetos Controles y pacientes con DCL.

	B	S.E.	Exp(B)	Sig.
DIGITOS_inv	0,464	0,276	1,591	0,093
Unid.Rec_inm	-0,256	0,053	0,774	0,000
Prom_fonol	-0,187	0,093	0,830	0,044
TMTA_tiempo	0,041	0,017	1,041	0,015
Edad	-0,007	0,058	0,993	0,904
Género	-2,219	0,858	0,109	0,010
Nivel de estudios	-0,013	0,395	0,988	0,975
Ocupación	-0,718	0,466	0,488	0,124
Constante	8,122	5,315	3368,224	0,126

Tabla 86. Valores de la ecuación predictiva para el diagnóstico diferencial entre Controles y DCL. **B:** coeficiente b de la ecuación de regresión. **S.E** (Standard Error) error típico del coeficiente b. **Exp (B):** Exponencial de b u *Odds Ratio* de la variable. **Sig.:** significación

La ecuación obtuvo un AUC de 0,980 y para un punto de Corte de 0,579 se obtuvieron los resultados de validez interna que aparecen en la Tabla 87.

TEST DIAGNÓSTICOS: TEOREMA DE BAYES			
Co vs DCL sin genética			
Sensibilidad	92,31%	Likelihood Ratio +	27,555
Especificidad	95,65%	Likelihood Ratio -	0,08
Falsos positivos	3,35%	inverse -	12,568
Falsos negativos	7,69%		
(Pre-test Prob.) Prevalencia Hipotética	(Probabilidad Post-test)		Clasificados Correctamente (Eficiencia)
	Valores Predictivos		
	Positivo	Negativo	
5,00%	59,19%	99,58%	96,43%
10,00%	75,38%	99,12%	96,22%
15,00%	82,94%	98,62%	96,00%
20,00%	87,32%	98,05%	95,78%
25,00%	90,18%	97,42%	95,57%
30,00%	92,19%	96,70%	95,35%
*Se asume una Sensibilidad y una Especificidad constantes			

Tabla 87. Valores de Validez Interna para la ecuación diagnóstica que diferencia Co de DCL sin genética.

En la Tabla 88 se muestran los valores de las variables de la ecuación predictiva cuando se añaden las variables genéticas seleccionadas que permiten realizar el diagnóstico diferencial entre controles y DCL.

	B	S.E.	Exp(B)	Sig.
DIGITOS_inv	0,268	0,302	1,308	0,375
Unid.Rec_inm	-0,312	0,078	0,732	0,000
Prom_fonol	-0,112	0,098	0,894	0,251
TMTA_tiempo	0,038	0,021	1,038	0,070
NRG1 (CT o TT)	-1,991	0,973	0,137	0,041
APOE_rs429358 (CT)	2,417	1,158	11,215	0,037
APOE_rs429358 (CC)	17,726	11418,739	49926675,688	0,999
Edad	0,056	0,076	1,057	0,464
Género	-2,272	1,174	0,103	0,053
Nivel estudios	-0,278	0,519	0,757	0,592
Ocupación	-0,057	0,640	0,944	0,929
Constante	5,980	6,964	395,361	0,391

Tabla 88. Valores de la ecuación predictiva para el diagnóstico diferencial entre Controles y DCL añadiendo genética. B: coeficiente b de la ecuación de regresión. S.E (Standard Error) error típico del coeficiente b. Exp (B): Exponencial de b u *Odds Ratio* de la variable. Sig.: significación

La ecuación para diferenciar los sujetos control de los pacientes con EA, obtuvo un AUC de 0,988 y para un punto de Corte de 0,601 se obtuvieron los resultados de validez interna que aparecen en la Tabla 89.

TEST DIAGNÓSTICOS: TEOREMA DE BAYES			
Co vs DCL con genética			
Sensibilidad	93,91%	Likelihood Ratio +	19,729
Especificidad	95,24%	Likelihood Ratio -	0,064
Falsos positivos	4,76%	inverse -	15,639
Falsos negativos	6,09%		
(Pre-test Prob.) Prevalencia Hipotética	(Probabilidad Post-test)		Clasificados Correctamente (Eficiencia)
	Valores Predictivos		
	Positivo	Negativo	
5,00%	50,94%	99,67%	95,17%
10,00%	68,67%	99,30%	95,11%
15,00%	77,69%	98,88%	95,04%
20,00%	83,14%	98,43%	94,97%
25,00%	86,80%	97,91%	94,91%
30,00%	89,42%	97,33%	94,84%
*Se asume una Sensibilidad y una Especificidad constantes			

Tabla 89. Valores de Validez Interna para la ecuación diagnóstica que diferencia Co de DCL con genética.

En las Tablas 82 y 83 se especifican los valores para el conjunto de pruebas seleccionadas para el diagnóstico diferencial entre sujetos Control y pacientes con DCL, con y sin genética. En la Tabla 87, el punto de corte de 0,579 obtiene una sensibilidad del 92,31% para el diagnóstico de DCL, éste es el porcentaje del total de DCL clasificados correctamente. La especificidad es del 95,65% para el diagnóstico de sujeto Control. Obtuvimos un 3,35% de falsos positivos, es decir clasifican como DCL cuando son Controles. Si nos fijamos en los falsos negativos, el 7,69% se clasifican como Controles cuando son DCL. La prevalencia de DCL en la población de más de 75 años de edad se sitúa en torno al 12% (Gauthier, Reisberg et al. 2006) o el 19% (Sánchez-Rodríguez and Torrellas-Morales 2011). Si dijéramos que la prevalencia se sitúa en el 15%, el 82,94% de todos los que el modelo clasifica como DCL, estarían bien clasificados (valor predictivo positivo). Y el 98,62% de los clasificados como Co estarían bien clasificados. El resultado positivo es 27,555 veces más frecuente en los DCL que en los Controles (likelihood ratio +) y el resultado negativo es 12,568 veces más frecuente en los Controles que en los DCL.

Cuando se utilizan las pruebas de Dígitos Inversos, Memoria lógica (recuerdo inmediato), el FAS fonémico y el tiempo para realizar el TMT parte A, controlando por edad, género, años de educación y ocupación principal se diferencian correctamente un 96% de los Controles y de los DCL para una prevalencia aproximada del 15%.

Si se determinara el genotipo para NRG1 y APOE_rs429358, los valores predictivos apenas cambiarían. Sin embargo, al añadir la determinación genética, ser clasificado como DCL es 19,729 veces más frecuente en los DCL que en los Controles (likelihood ratio +) frente a las 27,555 veces si no se tuviera en cuenta la genética. Cuando se añade al modelo la determinación de la NRG1 y APOE_rs429358, es 15,639

veces más frecuente ser clasificado como Control cuando realmente lo es que ser clasificado como DCL, si no se tuviera en cuenta sería de 12,568 veces.

Cuando se utilizan las pruebas de Dígitos Inversos, Memoria lógica (recuerdo inmediato), el FAS fonémico y el tiempo para realizar el TMT parte A, NRG1 y APOE_rs429358, controlando por edad, género, años de educación y ocupación principal se diferencian correctamente un 95,04% de los Controles y de los DCL para una prevalencia aproximada del 15%.

En la Tabla 90 se muestran los valores de las variables de la ecuación predictiva sin variables genéticas, para poder realizar el diagnóstico diferencial entre pacientes con DCLa y pacientes con DCLm.

	B	S.E.	Exp(B)	Sig.
MMSE	-0,236	0,107	0,790	0,027
DIGITOS_inv	-0,392	0,206	0,676	0,057
Prom_fonol	-0,081	0,067	0,922	0,222
Edad	-0,021	0,042	0,979	0,612
Género	0,177	0,516	1,194	0,731
Nivel estudios	0,219	0,249	1,244	0,379
Ocupación	-0,299	0,246	0,741	0,224
Constante	10,862	4,882	52147,086	0,026

Tabla 90. Valores de la ecuación predictiva para el diagnóstico diferencial entre DCLa y DCLm. B: coeficiente b de la ecuación de regresión. S.E (Standard Error) error típico del coeficiente b. Exp (B): Exponencial de b u Odds Ratio de la variable. Sig.: significación

La ecuación para el diagnóstico diferencial entre pacientes con DCLa y pacientes con DCLm sin genética, obtuvo un AUC de 0,757 y para un punto de Corte de 0,601 se obtuvieron los resultados de validez interna que aparecen en la Tabla 91.

TEST DIAGNÓSTICOS: TEOREMA DE BAYES			
DCLa vs DCLm sin genética			
Sensibilidad	82,89%	Likelihood Ratio +	2,21
Especificidad	62,50%	Likelihood Ratio -	0,274
Falsos positivos	37,50%	inverse -	3,653
Falsos negativos	17,11%		
(Pre-test Prob.) Prevalencia Hipotética	(Probabilidad Post-test)		Clasificados Correctamente (Eficiencia)
	Valores Predictivos		
	Positivo	Negativo	
5,00%	10,42%	98,58%	63,52%
10,00%	19,72%	97,05%	64,54%
15,00%	28,06%	95,39%	65,56%
20,00%	35,59%	93,59%	66,58%
25,00%	42,42%	91,64%	67,60%
30,00%	48,65%	89,50%	68,62%
*Se asume una Sensibilidad y una Especificidad constantes			

Tabla 91. Valores de Validez Interna para la ecuación diagnóstica que diferencia DCLa de DCLm sin genética.

En la Tabla 92 se muestran los valores de las variables de la ecuación predictiva cuando se añaden las variables genéticas seleccionadas que permiten realizar el diagnóstico diferencial entre pacientes con DCLa y pacientes con DCLm.

	B	S.E.	Sig.	Exp(B)
MMSE	-0,185	0,112	0,098	0,831
DIGITOS_inv	-0,352	0,213	0,098	0,703
Prom_fonol	-0,110	0,069	0,111	0,896
NRG1 (CT o TT)	0,354	0,475	0,456	1,425
Edad	-0,021	0,044	0,632	0,979
Género	0,229	0,529	0,665	1,257
Nivel estudios	0,210	0,262	0,423	1,234
Ocupación	-0,334	0,255	0,191	0,716
Constante	9,350	5,138	0,069	11498,005

Tabla 92. Valores de la ecuación predictiva para el diagnóstico diferencial entre DCLa y DCLm añadiendo genética. B: coeficiente b de la ecuación de regresión. S.E (Standard Error) error típico del coeficiente b. Exp (B): Exponencial de b u *Odds Ratio* de la variable. Sig.: significación

La ecuación con variables genéticas para diagnóstico diferencial entre pacientes con DCLa y pacientes con DCLm cuando se añaden las variables genéticas, obtuvo un AUC de 0,765 y para un punto de Corte de 0,658 se obtuvieron los resultados de validez interna que aparecen en la Tabla 93.

TEST DIAGNÓSTICOS: TEOREMA DE BAYES			
DCLa vs DCLm con genética			
Sensibilidad	72,97%	Likelihood Ratio +	2,846
Especificidad	74,36%	Likelihood Ratio -	0,364
Falsos positivos	25,64%	inverse -	2,751
Falsos negativos	27,03%		
(Pre-test Prob.) Prevalencia Hipotética	(Probabilidad Post-test)		Clasificados Correctamente (Eficiencia)
	Valores Predictivos		
	Positivo	Negativo	
5,00%	13,03%	98,12%	74,29%
10,00%	24,03%	96,12%	74,22%
15,00%	33,43%	93,97%	74,15%
20,00%	41,57%	91,67%	74,08%
25,00%	48,68%	89,19%	74,01%
30,00%	54,95%	86,52%	73,94%
*Se asume una Sensibilidad y una Especificidad constantes			

Tabla 93. Valores de Validez Interna para la ecuación diagnóstica que diferencia DCLa de DCLm con genética.

En la Tabla 94 se muestran los valores de las variables de la ecuación predictiva, para poder realizar el diagnóstico diferencial entre DCL y pacientes con EA sin genética.

	B	S.E.	Exp(B)	Sig.
DIGITOS_inv	-0,973	0,417	0,378	0,020
Unid.Rec_inm	-0,132	0,072	0,876	0,067
Prom_fonol	0,059	0,125	1,061	0,636
Edad	-0,052	0,072	0,949	0,470
Género	0,581	0,926	1,787	0,531
Nivel estudios	0,307	0,403	1,359	0,447
Ocupación	0,707	0,416	2,028	0,089
Constante	3,605	5,720	36,773	0,529

Tabla 94. Valores de la ecuación predictiva para el diagnóstico diferencial entre DCL y EA. B: coeficiente b de la ecuación de regresión. S.E (Standard Error) error típico del coeficiente b. Exp (B): Exponencial de b u Odds Ratio de la variable. Sig.: significación

La ecuación para el diagnóstico diferencial entre DCL y pacientes con EA, obtuvo un AUC de 0,865 y para un punto de Corte de 0,083 se obtuvieron los resultados de validez interna que aparecen en la Tabla 95.

TEST DIAGNÓSTICOS: TEOREMA DE BAYES			
DCL vs EA sin genética			
Sensibilidad	81,82%	Likelihood Ratio +	3,87
Especificidad	78,86%	Likelihood Ratio -	0,231
Falsos positivos	21,14%	inverse -	4,338
Falsos negativos	18,18%		
(Pre-test Prob.) Prevalencia Hipotética	(Probabilidad Post-test)		Clasificados Correctamente (Eficiencia)
	Valores Predictivos		
	Positivo	Negativo	
5,00%	16,92%	98,80%	79,01%
10,00%	30,07%	97,50%	79,16%
15,00%	40,58%	96,09%	79,30%
20,00%	49,18%	94,55%	79,45%
25,00%	56,33%	92,86%	79,60%
30,00%	62,39%	91,01%	79,75%
*Se asume una Sensibilidad y una Especificidad constantes			

Tabla 95. Valores de Validez Interna para la ecuación diagnóstica que diferencia DCL de EA sin genética.

En la Tabla 96 se muestran los valores de las variables de la ecuación predictiva cuando se añaden las variables genéticas seleccionadas que permiten realizar el diagnóstico diferencial entre pacientes con DCL y pacientes con EA.

	B	S.E.	Exp(B)	Sig.
DIGITOS_inv	-0,975	0,431	0,377	0,024
Unid.Rec_inm	-0,121	0,071	0,886	0,088
Prom_fonol	0,062	0,126	1,064	0,624
NRG1 (CT o TT)	-0,334	0,810	0,716	0,680
Edad	-0,047	0,078	0,954	0,549
Género	0,562	0,945	1,754	0,552
Nivel estudios	0,390	0,426	1,477	0,361
Ocupación	0,645	0,422	1,905	0,127
Constante	3,304	6,202	27,217	0,594

Tabla 96. Valores de la ecuación predictiva para el diagnóstico diferencial entre DCL y EA añadiendo genética. B: coeficiente b de la ecuación de regresión. S.E (Standard Error) error típico del coeficiente b. Exp (B): Exponencial de b u Odds Ratio de la variable. Sig.: significación

La ecuación para el diagnóstico diferencial entre DCL y pacientes con EA cuando se añaden variables genéticas, obtuvo un AUC de 0,870 y para un punto de Corte de 0,091 se obtuvieron los resultados de validez interna que aparecen en la Tabla 97.

TEST DIAGNÓSTICOS: TEOREMA DE BAYES			
DCL vs EA con genética			
Sensibilidad	81,82%	Likelihood Ratio +	4,268
Especificidad	80,83%	Likelihood Ratio -	0,225
Falsos positivos	19,17%	inverse -	4,446
Falsos negativos	18,18%		
(Pre-test Prob.) Prevalencia Hipotética	(Probabilidad Post-test)		Clasificados Correctamente (Eficiencia)
	Valores Predictivos		
	Positivo	Negativo	
5,00%	18,34%	98,83%	80,88%
10,00%	32,17%	97,56%	80,93%
15,00%	42,96%	96,18%	80,98%
20,00%	51,62%	94,68%	81,03%
25,00%	58,72%	93,03%	81,08%
30,00%	64,65%	91,21%	81,13%
*Se asume una Sensibilidad y una Especificidad constantes			

Tabla 97. Valores de Validez Interna para la ecuación diagnóstica que diferencia DCL de EA con genética.

Para resumir en la Tabla 97 se muestran la eficiencia y la Likelihood Ratio + para los diferentes modelos con o sin genética.

Grupos de Diagnóstico Diferencial	Eficiencia		Likelihood Ratio +		Inversa Likelihood Ratio -	
	Sin Genética	Con Genética	Sin Genética	Con Genética	Sin Genética	Con Genética
Co vs DCL	96,00%	95,04%	27,555	19,729	12,568	15,639
DCLa vs DCLm	65,56%	74,15%	2,21	2,846	3,653	2,751
DCL vs EA	79,30%	80,98%	3,87	4,268	4,338	4,446

Tabla 98. Resumen de la Eficiencia y de la Razón de Verosimilitud positiva (Likelihood Ratio +)

El grado en que la probabilidad predicha por los distintos modelos coincidía con la observada, fue evaluado mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow. En dicha prueba si la significación es mayor de 0,05 se rechaza la H_0 , según la cual no hay diferencias entre los valores observados y los valores pronosticados. En la Tabla 99 se muestran los resultados.

Grupos de Diagnóstico Diferencial	Test Hosmer and Lemeshow	
	Sin Genética*	Con Genética*
Co vs DCL	4,821 (p=0,776)	1,159 (p=0,997)
DCLa vs DCLm	6,473 (p=0,594)	9,23 (p=0,323)
DCL vs EA	3,161 (p=0,924)	6,996 (p=0,537)

Tabla 99. Prueba de Bondad de Ajuste. *Ji-Cuadrado (significación).

Se evaluaron las diferencias entre la eficiencia de dichos modelos. Las diferencias entre los modelos predictivos para diferenciar DCLa y DCLm son estadísticamente significativas con $p < 0,001$. Por ello, cuando se añade al modelo el genotipado del rs6994992 del gen NRG1, el modelo tiene una mayor eficiencia a la hora de diferenciar entre ambos diagnósticos. En la Tabla 100 se muestran los resultados de la prueba de Ji Cuadrado al comparar las predicciones de ambos modelos.

Prueba de Ji-Cuadrado para DCLa vs DCLM		
	Valor	Sig. Asint. (2-lados)
Ji-Cuadrado de Pearson	148,453	0,000

Tabla 100. Prueba de Ji-Cuadrado que compara la diferencias de eficiencia entre las ecuaciones predictivas para diferenciar DCLa de DCLm cuando se añade genética.

VI DISCUSIÓN

Determinar la relevancia de las variables neuropsicológicas y genéticas ha sido uno de los objetivos de esta tesis. Las diferentes funciones cognitivas: orientación y atención, percepción, memoria, funciones verbales y habilidades lingüísticas, rendimiento (praxis) constructivo y motor, formación de conceptos y razonamiento, y funciones ejecutivas (Lezak 2012) han sido estudiadas a través de diversas pruebas neuropsicológicas. Los genes utilizados se han seleccionado por su relación con la función cognitiva, la conectividad neuronal y con la EA. Relacionar el funcionamiento cognitivo con un genotipo nos ha permitido comprobar la influencia que un determinado perfil genético tiene sobre los resultados de las pruebas neuropsicológicas. Con estos resultados hemos podido establecer el conjunto de pruebas que permiten clasificar de forma fiable y parsimoniosa a un individuo como normal, como paciente con DCL, diferenciando entre DCLa y DCLm, o como paciente con EA.

La memoria se ve afectada durante el envejecimiento fisiológico, en personas con DCL y en personas con EA. En nuestro trabajo para el estudio de la memoria, los participantes han realizado las pruebas de Memoria Lógica y de Dígitos. Los resultados de estas pruebas se ven afectados por la actividad cognitiva actual y por la actividad cognitiva desempeñada a lo largo de la vida del individuo (Wilson, Barnes et al. 2005). El concepto de reserva cognitiva engloba estas consideraciones. Según Jones se entiende por reserva cognitiva aquella característica de una estructura y/o funciones cerebrales que modifican la relación entre la lesión o la patología y el rendimiento en las tareas neuropsicológicas o los resultados clínicos (Jones, Manly et al. 2011). La reserva cognitiva se ha asociado con los años de educación y la complejidad laboral (Lojo Seoane 2013). Por otro lado los años de educación se han asociado con el riesgo de presentar deterioro cognitivo (Rolstad, Nordlund et al. 2008). Otro factor a considerar es la complejidad de la profesión que se asocia con un menor riesgo de evolución a

demencia (Rolstad, Nordlund et al. 2008) e influye en las manifestaciones cognitivas de la EA (Molinuevo, Ripolles et al. 2014). Estas variables junto con la edad se han asociado con el tipo de diagnóstico (Tabla 13). La edad tiene una relación lineal positiva con el deterioro cognitivo. El nivel de estudios y la ocupación principal tienen una correlación negativa coincidente con los resultados de los estudios anteriores. Solo habría que realizar una puntualización y es que en nuestro estudio existen diferencias estadísticamente significativas en las variables Nivel de Estudios y Ocupación principal, entre los Controles y los grupos DCLa y DCLm que son estadísticamente significativas pero no entre los grupos Co y EA, DCLa y DCLm. DCLa y EA y DCLm y EA.

Tanto las pruebas de Memoria Lógica como de Dígitos se asocian con la edad, los años de educación y la ocupación principal. El tiempo de realización de la parte A y B del TMT, prueba que evalúa la atención y la función ejecutiva, se asocia con la edad, los años de educación y también con el género. La función ejecutiva y el lenguaje cuando se miden a través de la prueba de Fluencia Verbal o la prueba de Cambio de Reglas y la percepción evaluada a través del VOSP, también se asocian con la edad, los años de educación y la ocupación principal. El BNT, que evalúa las funciones verbales solo se asocia con los años de educación y con la ocupación principal. Dado que existe una asociación estadísticamente significativa con diversas pruebas neuropsicológicas, estas variables (edad, años de educación, ocupación principal y género) han sido incluidas en el análisis del riesgo con respecto al tipo de diagnóstico, la influencia del perfil genético sobre los resultados de las variables neuropsicológicas y la realización del modelo predictivo.

La primera parte de la hipótesis formulada en este trabajo plantea que la utilización de marcadores neuropsicológicos (MMSE, *Span* de Dígitos, VOSP, Memoria Lógica, BNT, Imitación de Posturas Manuales, Cambio de Reglas y el Test de

Fluencia Verbal) y/o de marcadores genéticos (APOE 4, NRG1, ERBB4 y BACE1) disminuyen las dificultades diagnósticas del médico ante la heterogeneidad que presentan los pacientes con un deterioro cognitivo (DCLa, DCLm o EA).

Para evaluar si es cierto repasamos los resultados obtenidos y enfatizamos lo que nos aportaban en la diferenciación de las distintas patologías. Como se observa en la tabla 22, existen diferencias en la puntuación media de las variables neuropsicológicas estudiadas según el tipo de diagnóstico. Las medias de las variables neuropsicológicas mostraron una asociación lineal según empeoraba el tipo de diagnóstico - DCLa<DCLm<EA- (tabla 23). Para detallar dicha asociación, se realizó un análisis estratificado que comparaba las medias de las pruebas neuropsicológicas entre las diferentes parejas de tipos de diagnósticos (Co vs DCLa, Co vs DCLm, Co vs EA, DCLa vs DCLm, DCLa, vs EA y DCLm vs EA).

El grupo Control se diferenciaba en todas las pruebas de los grupos DCLm y EA. Sin embargo, con respecto al grupo DCLa no existía dicha diferencia en cuanto al VOSP, el número de aciertos del TMT A y el número de aciertos con clave fonológica en el BNT.

El grupo DCLa se diferenciaba del DCLm en las pruebas MMSE, Dígitos inversos, Fluencia Fonémica, el número de aciertos con clave fonológica en el BNT y en el número de aciertos de la parte B del TMT. Este grupo se diferenciaba del grupo EA en las pruebas MMSE, en las unidades de recuerdo inmediato de la prueba de Memoria Lógica, en la prueba de Fluencia Semántica, en el número de aciertos en la parte A y B del TMT y en el tiempo de realización de la parte A del TMT.

El grupo DCLm era el que más se asemejaba a grupo EA. Sólo se diferenciaba en las unidades de recuerdo inmediato de la prueba de Memoria Lógica y en la prueba de

Fluencia semántica. Los pacientes con DCLm realizan peor que los pacientes con DCLa estas pruebas neuropsicológicas, objetivándose un peor desempeño cognitivo.

A través de la VUS determinamos que pruebas podrían servir para diferenciar a Controles, DCL y EA entre ellos. Las pruebas que mejor diferenciaban dichos grupos fueron el MMSE, la prueba de Memoria Lógica (inmediata y demorada) y la prueba de fluencia semántica.

Los datos de la literatura revisados ponen en evidencia que el MMSE obtiene una sensibilidad del 85,5% y una especificidad del 66,7% para diferenciar controles del DCL en pacientes hospitalizados, utilizando el mismo punto de corte que en nuestro estudio ($MMSE \leq 28$) (De Marchis, Foderaro et al. 2009). Otro estudio hecho en pacientes seguidos en atención primaria alcanza una precisión aceptable cuando se utilizaba un punto de corte de 26 ó 27 para diferenciar aquellos individuos que tienen un DCL, pero sin diferenciar entre amnésico o multidominio (Kilada, Gamaldo et al. 2005). En un meta-análisis sobre el MMSE (Mitchell 2009) se determina que tiene una precisión modesta para el diagnóstico de demencia, debiéndose ajustar por la edad y los años de educación. En nuestro estudio, el MMSE clasificó correctamente el 84,3% de los Controles, el 75,6% de los DCL y el 50% de los EA para los puntos de corte dados ($Co \geq 29$, DCL 21-28 y $EA \leq 20$). El análisis del punto de corte de 29 obtuvo una Se del 72,2% y una Sp del 85,3% para diferenciara Co de DCL y el punto de corte de 20 obtuvo una Se del 55,6% y una Sp del 98% para diferenciar DCL de EA.

La prueba de Memoria Lógica es una prueba que se ha considerado de utilidad para la evaluación del deterioro cognitivo (Ferrario, Seccia et al. 1998). Las unidades de recuerdo inmediato distinguen los sujetos con EA de los pacientes con DCL y sin deterioro (Coutinho, Drummond et al. 2015). Las unidades de recuerdo demorado han

demostrado que diferencian los sujetos con DCL de aquellos sin deterioro cognitivo (Nordlund, Rolstad et al. 2005). La utilización combinada de ambas unidades ha puesto en evidencia su utilidad. Didic *et al.* han descrito una sensibilidad del 45,5% y una especificidad del 100% (Didic, Felician et al. 2013). En nuestro estudio hemos podido comprobar que tanto las unidades de recuerdo inmediato como las unidades de recuerdo demorado son de gran utilidad para diferenciar entre sí a los sujetos controles, con DCL y con EA. Clasificando correctamente el 88,4% de los Controles, el 61,5% de los DCL y el 82,4% de los EA para los puntos de corte dados ($Co \geq 30$, DCL 10-29 y $EA \leq 9$). Esta prueba, en la que se ha comprobado que tiene una elevada especificidad para detectar el deterioro cognitivo puede aumentar su sensibilidad combinándola con una prueba de fluencia verbal, que es más exigente a nivel ejecutivo y verbal (Rabin, Paré et al. 2009). Los pacientes con EA presentan peores resultados en la prueba semántica y también en la fonémica. A este deterioro se le da el significado de una degradación del almacenamiento semántico. El deterioro de dicho almacenamiento, o para ser más exactos de la memoria verbal, puede predecir la conversión a EA en una muestra comunitaria (Tian, Bucks et al. 2003).

Otra de las pruebas que, según datos de la literatura y que hemos podido constatar en nuestro trabajo, consigue diferenciar los tres grupos (Controles, DCL y EA) es la de fluencia semántica. Durante las tareas de fluencia semántica una persona tiene que generar y seguir una estrategia para explorar el almacenamiento de dichas palabras, después tiene que generar categorías y seguir una estrategia de subcategorías para extraer las palabras, si no es eficaz cambiar de estrategia y por último mantener una activación durante la tarea (Reverberi, Cherubini et al. 2014). Las personas con EA presentan un menor número de cambios de subcategorías y menos palabras por subcategoría (Salmon, Thomas et al. 2002). Sin tener que recoger el número de cambios

o de palabras por subcategoría, unos peores resultados en la puntuación total se relacionan con el deterioro del almacenamiento semántico y con alteraciones en la recuperación de la información (Henry, Crawford et al. 2004). De hecho, es un marcador prematuro de los trastornos neurodegenerativos (Lissemore, Lenio et al. 2015), pudiendo discriminar muy bien entre los controles sanos y los pacientes con EA (Salmon, Thomas et al. 2002). En nuestro estudio esta prueba clasificó correctamente el 71,0% de los Controles, el 79,2% de los DCL y el 52,9% de los EA para los puntos de corte dados ($Co \geq 15$, DCL 8-14 y $EA \leq 7$).

Aunque los test de Memoria Lógica y de Fluencia Semántica fueron adecuados para diferenciar los Controles, de los pacientes con DCL y EA, no pudieron discriminar satisfactoriamente los DCLa de DCLm. Sin embargo, en nuestro estudio, el MMSE, la prueba de Dígitos Inversos, la prueba de Fluencia Fonémica y la parte fonológica del BNT si que eran capaces de diferenciar los pacientes con DCLa de los DCLm.

La tarea de dígitos inversos precisa de la memoria de trabajo para poder ser realizada, más en concreto del procesamiento visual y verbal (Lezak 2012). En un estudio realizado por Klekociuk y Summers en 2014, se demuestra que los pacientes con DCLm presentan peores resultados en las pruebas de memoria de trabajo y de procesamiento atencional mientras que, los DCLa no difieren significativamente de los del grupo Control (Klekociuk and Summers 2014). La prueba de Dígitos Inversos también ha demostrado tener un valor predictivo para el diagnóstico del DCL (Muangpaisan, Intalapaporn et al. 2010).

Respecto a las tareas de fluencia fonémica, comentar que requieren una estrategia novedosa, no utilizada previamente, para organizar la producción verbal y que es necesario un mayor esfuerzo que para las tareas de fluidez semánticas (Arasanz, Staines

et al. 2012). Los sujetos que mejor desempeñen las funciones ejecutivas serán aquellos que realicen mejor la tarea de fluencia fonémica. Si a esto se le añade que los DCLm muestran un mayor deterioro a lo largo del tiempo, si además de la memoria, tienen afectado el dominio de las funciones ejecutivas (Mansbach, Mace et al. 2015), es normal que dicha prueba sea adecuada para la diferenciación de los DCLa frente a los DCLm.

Se han realizado estudios de neuroimagen en pacientes con DCL a los que se les había hecho pruebas de Fluencia Verbal y se ha encontrado áreas con funcionamiento diferente según los resultados obtenidos en dichas pruebas (Reverberi, Cherubini et al. 2014). Estos autores concluyeron que la parte ventral posterior de los lóbulos temporales contribuye a la mejor realización de las pruebas de fluencia fonémica y en el lóbulo frontal solo contribuye el giro inferior frontal derecho. La fluencia semántica tiene un fuerte componente bilateral y se relaciona con el volumen de la sustancia gris de ambos lóbulos temporales. Una afectación de dichas áreas podría acarrear un peor desempeño de las pruebas de fluencia.

Los pacientes con EA presentan un deterioro semántico que se evidencia con peores resultados en el BNT y en la fluencia semántica. Sin embargo, dicho deterioro no es tan llamativo en la fluencia fonémica o en los resultados del BNT con clave fonológica (Henry, Crawford et al. 2004). La evolución del deterioro cognitivo está relacionada con la desconexión progresiva del hipocampo del resto de estructuras, generando alteraciones en la codificación de nueva información para su almacenamiento en la memoria y para la recuperación de la ya almacenada (Pasquini, Scherr et al. 2014). Así los pacientes con EA leve tienen dificultades para la inhibición de las respuestas incorrectas, ya sean visuales o fonológicas (Lukatela, Malloy et al. 1998). Los pacientes que tengan problemas en la recuperación pero no pérdida de la información almacenada,

son los que más se benefician de las pistas fonológicas (Lezak 1991). Los DCLm presentan un mayor deterioro que los DCLa pero menor que los EA por ello se pueden beneficiar de las pistas fonológicas, mientras que los pacientes con DCLa es menos probable que las necesiten.

Los pacientes con DCLm presentan una mayor alteración en la memoria de trabajo, el procesamiento atencional y en las funciones ejecutivas. Estos déficits se correlacionan con las dificultades para el establecimiento de estrategias para la recuperación de información que se pone de manifiesto en las pruebas de fluencia fonémica y con mayores dificultades para el manejo de la información almacenada en la memoria de trabajo. El MMSE, la prueba de Dígitos inversos, la fluencia fonémica y los resultados del BNT con pistas fonológicas ponen de manifiesto estos déficits. Estas pruebas, como hemos comprobado en nuestro trabajo, ayudan a la diferenciación del DCLa del DCLm.

Los parámetros de validez interna para las diferentes pruebas y puntos de corte fueron calculados de forma individual en función de dos grupos diagnósticos. La tabla 38 muestra dichos resultados. Las pruebas que de forma individual ayudan al clínico a diferenciar Co de DCL son el MMSE, Memoria Lógica, el número de aciertos en el TMT parte A, la imitación de Posturas y el número de errores totales del BNT. La prueba del MMSE es la que mejor diferencia los DCLa de los DCLm de forma individual. Las pruebas MMSE, Dígitos Directos, fluencia semántica y el número de aciertos en el TMT parte A, son las que mejor diferencian los DCL de la EA.

Otro objetivo de nuestro estudio fue determinar el conjunto de pruebas que permiten clasificar de forma fiable y parsimoniosa a un individuo como normal, como paciente con DCL, diferenciando entre DCLa y DCLm, o como paciente con EA. Tras

determinar qué conjunto de pruebas eran la que mejor diferenciaban los grupos diagnósticos se elaboraron los modelos predictivos. En todos los modelos se incluyeron la edad, el género y las variables de reserva cognitiva (años de educación y ocupación principal) para darle un sentido práctico.

Cuando se considera la evaluación neuropsicológica de una persona con un posible deterioro cognitivo, no existe un consenso de las pruebas cognitivas que se han de pasar. No se han determinado cuales son las mejores pruebas para evaluar a aquellos sujetos en los que existe la sospecha de presentar un DCL o una EA, e incluso no existe un consenso sobre la decisión de si se han de pasar pruebas de rutina o centradas en el despistaje de un objetivo cognitivo concreto (Mitchell 2009). Si consideramos diferenciar el grado de deterioro cognitivo que puede presentar un paciente, hasta la diferenciación de un DCLa de un DCLm es importante, ya que se ha demostrado que un DCLm presenta un mayor riesgo de evolución EA (Ahmed, Mitchell et al. 2008).

Como queda demostrado en nuestros resultados, las pruebas que mejor diferencian un Co de un DCLa son las pruebas de Memoria Lógica y de Fluencia Semántica. Los dominios que evalúan dichas pruebas son la memoria, la función ejecutiva y el lenguaje. Las pruebas que mejor diferencian los Co de los DCLm son el MMSE, la prueba de Memoria Lógica y el BNT. Los dominios que evalúan dichas pruebas son la memoria, las funciones ejecutivas y el lenguaje. También hemos comprobado que los Co se diferencian mejor de los DCLm si se introducen pruebas que evalúan la memoria y las estrategias de recuperación de información y de reconocimiento (Memoria Lógica-Unidades de Recuerdo Inmediato y el BNT). El modelo predictivo que diferencia los pacientes sin deterioro de aquellos con DCL, elaborado con dichas pruebas neuropsicológicas, obtiene una eficiencia del 96% cuando se considera una prevalencia supuesta de DCL del 15%, una RVP de 27,55 y una

inversa de la RVN de 12,57. Si consideramos las pruebas genéticas el SNP de la APOE rs-429358 con herencia aditiva para el alelo C actúa como un factor de riesgo y el gen de la NRG1 dominante para el alelo T actúa como un factor protector. El modelo predictivo que diferencia los pacientes sin deterioro de aquellos con DCL, elaborado tras añadir el estudio genético, obtiene una eficiencia del 95,04% cuando se considera una prevalencia supuesta de DCL del 15%, una RVP de 19,729 y una inversa de la RVN de 15,64. Por tanto, en nuestro trabajo, incorporar el estudio de los genes descritos al modelo predictivo no mejora significativamente la eficiencia y solo mejora levemente la inversa de la RVN.

Las pruebas que mejor diferencian los DCLa de los DCLm son el MMSE, Dígitos Inversos y la Fluencia Fonémica. Los dominios que evalúan dichas pruebas son la memoria de trabajo, la atención, la función ejecutiva y el lenguaje. Sin embargo dichas pruebas de forma individual no presentan unos parámetros de validez interna que permitan una correcta clasificación de los pacientes. Tras la elaboración del modelo predictivo obtuvimos para una prevalencia media supuesta del 15% una eficiencia del 63,7% de los DCLa y DCLm, una RVP de 2,21 y una inversa de la RVN de 3,65. Este resultado contrasta con los resultados que obtiene el MMSE, la mejor prueba para diferenciarlos, cuando se utiliza de forma individual. El MMSE sólo obtiene eficiencia del 49,4%, una RVP de 1,45 y una inversa de la RVN de 2,38. La eficiencia en la diferenciación aumenta al 74,15% cuando añadimos la determinación del gen NRG1 siendo la RVP de 2,85 y la inversa de la RVN de 2,75. El cambio de eficiencia es estadísticamente significativo, por ello, añadir la determinación de la NRG1 al modelo mejora la diferenciación entre DCLa y DCLm.

Los perfiles neuropsicológicos permiten diferenciar varios subtipos de DCL (DCLa, DCLm y DCL sin afectación de la memoria) pero los aspectos

neuropsicológicos de dicha diferenciación están pobremente definidos, no se han concretado los puntos de corte de las pruebas neuropsicológicas o no existe consenso sobre las baterías que se han de utilizar (Portet, Ousset et al. 2006). En nuestro trabajo definimos los aspectos neuropsicológicos de las pruebas, aportamos los puntos de corte y los datos de validez interna y además generamos un modelo predictivo que incluye el género, la edad y la reserva cognitiva. De esta manera, aportamos la información no referenciada en trabajos previos con respecto a este tema.

Las pruebas que mejor diferencian los DCLa y DCLm de los EA son Dígitos Inversos, la Fluencia Fonémica y el tiempo del TMT parte A. La única salvedad es que para diferenciar el DCLm de EA es preciso añadir el BNT. Los dominios que evalúan estas pruebas son la memoria de trabajo, la función ejecutiva, el lenguaje, el procesamiento verbal y la atención. El modelo predictivo que diferencia los pacientes con DCL de aquellos con EA, obtiene una eficiencia del 79,3% cuando se considera una prevalencia supuesta de EA del 15%, una RVP 3,87 y una inversa de la RVN de 4,34. Si consideramos la determinación del gen de la NRG1 dominante para el alelo T, el modelo predictivo que diferencia DCL de EA obtiene una eficiencia del 80,98% cuando se considera una prevalencia supuesta de EA del 15%, una RVP de 4,27 y una inversa de la RVN de 4,45. El aporte de la genética no mejora significativamente la eficiencia pero mejora levemente la RVP y la inversa de la RVN.

La severidad del deterioro cognitivo se pone de manifiesto en nuestro trabajo mediante unos peores resultados en las pruebas de memoria, de procesamiento atencional y de velocidad de procesamiento. La alteración de dichas pruebas predice la conversión a EA (Borroni, Anchisi et al. 2006). En los pacientes con DCL los mejores predictores de evolución a EA son las pruebas de memoria y de reconocimiento, dentro de estos dominios, los primeros cambios detectables se producen en la memoria

semántica y en los procesos de atención (Thomas-Antérion and Laurent 2006). En nuestro trabajo, la prueba de memoria lógica (memoria semántica), dígitos directos (atención), dígitos inversos (memoria de trabajo) y el TMT (atención y función ejecutiva) presentan medianas diferentes y con tendencia lineal con respecto al diagnóstico. Todo ello sería coherente con la predicción de evolución a EA descrita en otros trabajos.

La elaboración de baterías neuropsicológicas implica la conjunción de pruebas que realicen una evaluación multidimensional y que sean sensibles para cada área a evaluar (Peña-Casanova, Fombuena et al. 2004). Sin embargo no suele ser compatible con el tiempo disponible en la práctica clínica, esta situación conlleva a que un porcentaje elevado de los profesionales sólo pueda utilizar instrumentos generales y que sea un porcentaje pequeño de los mismo los que utilicen un número elevado de instrumentos específicos (Facal, Corbelle et al. 2015). Por ello la selección de las pruebas específicas dotaría al especialista de una mejor herramienta para su práctica diaria. La única salvedad, que habría que tener en cuenta, es que la utilización de pruebas para la evaluación de pacientes con deterioro cognitivo con una frecuencia semestral producen un efecto de práctica, es decir por conocimiento previo, en los resultados de las pruebas, sobre todo en los pacientes con DCL (Goldberg, Harvey et al. 2015). La consecuencia es que se afecta la evaluación de los dominios cognitivos por lo que es necesario valorar la frecuencia con la que un conjunto de pruebas determinado, se han de pasar para realizar su seguimiento.

La segunda parte de nuestra hipótesis plantea que determinados genes pueden tener una influencia sobre el desempeño de las pruebas neuropsicológicas.

En este trabajo ponemos en evidencia de forma novedosa la influencia de un determinado perfil genético, en los 4 genes estudiados, sobre los resultados de las pruebas neuropsicológicas.

Las ventajas cognitivas que presentaba la variante rs6994992 del gen NRG1 fueron estudiadas por Keri et al en 2009. Realizó un estudio sobre 200 voluntarios sanos con un elevado CI, y comprobó que los portadores del genotipo T/T presentaban una mayor creatividad comparada con los portadores de los genotipos C/T y C/C (Keri 2009). En nuestro estudio los pacientes portadores del alelo T presentan un mejor rendimiento en el TMT-B de forma estadísticamente significativa. Los mejores rendimientos en esta prueba se correlacionan con la mejor utilización de los recursos atencionales y con una mejor memoria a corto y a largo plazo, en los adultos jóvenes con quejas subjetivas de memoria (de León, Llanero-Luque et al. 2010). Sin embargo, tras incluir dicho genotipo con el resto de variables dentro del modelo mixto lineal generalizado, se comprobó que dicho polimorfismo no influye en los resultados del TMT-B.

Los homocigotos para el alelo G del SNP rs638405 del gen BACE1 presentan, un mayor volumen de la sustancia gris del cerebelo que los portadores del alelo C pero se desconocen las consecuencias de esta modificación (Tsai, Huang et al. 2012). El incremento de la actividad de la BACE1 en el líquido céfalo-raquídeo se ha correlacionado con una disminución del volumen del hipocampo en pacientes con EA (Ewers, Cheng et al. 2011). Tsai en 2012 sugería que BACE1 podría modular la morfología cerebral y la neurodegeneración.

Las lesiones focales en el cerebelo producen afectaciones cognitivo-afectivas que consisten en la producción de déficits en la función ejecutiva, en la cognición visuo-

espacial en el lenguaje, en el afecto y en la conducta (Schmahmann and Sherman 1998). El cerebelo tiene conexiones bidireccionales con el hipotálamo y los ganglios basales. Estas vías facilitan la incorporación del cerebelo en los diversos circuitos neuronales que rigen el intelecto, la emoción y la función autonómica además del control sensoriomotor (Schmahmann and Caplan 2006). Los tumores que afectan al hemisferio derecho del cerebelo se correlacionan con el procesamiento de la inteligencia verbal y con las tareas complejas del lenguaje. Los tumores que afectan al hemisferio izquierdo afectarían a la capacidad de procesamiento de las tareas no verbales y a la entonación prosódica. Independientemente de la lateralidad, se produce un empeoramiento en la nominación, en la comprensión y dificultades con el procesamiento ejecutivo y con las tareas de atención que se controlan por tiempo (Riva and Giorgi 2000).

Es posible que los cambios producidos por la actividad de la BACE1 en el cerebelo sean los responsables de las alteraciones en el funcionamiento cognitivo. Así los homocigotos para el alelo G de la BACE1 podrían presentar una menor actividad de la enzima en el LCR y esto suponer una menor afectación del hipocampo. En nuestro estudio, los homocigotos para el alelo G del SNP rs638405 realizaban 20 segundos más rápido la parte A del TMT. Cuando se hace un análisis estratificado se vio que las mujeres con EA, homocigotas para el alelo G del SNP rs638405 del gen BACE1 realizaron el TMT parte A en menos tiempo. Estos datos apoyarían la hipótesis de que los portadores del alelo C del SNP rs638405 del gen BACE1 podrían tener afectado el cerebelo e influir en el desempeño de las pruebas cognitivas.

En un estudio que asociaba el riesgo de presentar esquizofrenia con la presencia de diferentes SNP del gen ERBB4, entre ellos el rs839523, se evaluó la memoria de trabajo. En el grupo con el genotipo de riesgo de esquizofrenia se encontró una menor fracción de anisotropía (FA) en la sustancia blanca del lóbulo temporal (asociados con

la memoria de trabajo, la memoria verbal, las funciones ejecutivas y la atención) incluyendo tractos de fibras fronto-temporales, predominantemente en el hemisferio izquierdo. El tiempo de reacción de la atención selectiva aumentó en el grupo con genotipo de riesgo y se correlacionaba con la fracción de anisotropía en la región del cerebro afectada. Tanto la integridad de la memoria de trabajo como el tiempo de reacción de la atención selectiva se encontraban alterados (Konrad, Vucurevic et al. 2009). Este SNP se ha relacionado con una disminución de la FA en el fascículo uncinado del lóbulo temporal izquierdo que se correlaciona con un peor desempeño de las tareas que evalúan la atención, las funciones ejecutivas o la memoria (Szeszko, Robinson et al. 2008).

En nuestro estudio los pacientes portadores del alelo G en el SNP rs839523 del gen ERBB4 realizaban peor el TMT parte A, prueba que evalúa la atención. Los portadores del alelo G tardaban más tiempo y tenían menos aciertos que los homocigotos para el alelo A. Habría que introducir una salvedad y es la existencia de una interacción con el género y el diagnóstico para el tiempo pero no para el número de aciertos. Es decir en nuestro estudio solo las mujeres con EA portadoras del alelo G de este SNP realizaban más lentamente, 77 segundos, la parte A del TMT. Por otro lado, los portadores de dicho alelo tenían un acierto menos independientemente del género o del diagnóstico.

La disminución en el número de aciertos en el BNT se ha asociado con una disminución del flujo cerebral en el hemisferio izquierdo, más concretamente en la región fronto-temporal de los pacientes con afasia primaria progresiva (San Pedro, Deutsch et al. 2000). Por un lado, el BNT proporciona un índice de acceso a la información de la memoria a largo plazo a través de asociaciones semánticas bien aprendidas y por otro, la memoria de trabajo implica la capacidad para recuperar de

manera estratégica y manipular la información semántica de la memoria a largo plazo (Price, Kinsella et al. 2010). En los resultados de nuestro estudio hemos encontrado una interacción entre el género, el diagnóstico y el rs839523. Los varones con DCLm portadores del alelo G tenían 7 aciertos menos en el BNT. En estos pacientes, la presencia del alelo G podría estar relacionada con un deterioro en la recuperación de la información de la memoria a largo plazo o con un deterioro en el funcionamiento de la memoria de trabajo, dado que son las funciones que se relacionan con unos peores resultados en el BNT.

Los pacientes con EA presentan dificultades en la capacidad de dividir la atención en comparación con sujetos sanos de su misma edad debido a un deterioro del Ejecutivo Central de la memoria de trabajo (Baddeley 2003). Aquellos pacientes con EA cuya atención dividida está más conservada tienen un deterioro funcional más lento (Pillai, Bonner-Jackson et al. 2014). La prueba de Dígitos Inversos evalúa la atención y en mayor grado la memoria de trabajo (Lezak 2012). En los resultados de dicha prueba influyen el género, la edad y los años de educación (Choi, Lee et al. 2014). Por ello, para valorar el efecto que la APOE puede tener sobre el desempeño de esta prueba, se han de considerar dichas variables. Existen diversos estudios que no encuentran diferencias en un análisis simple entre portadores del alelo $\epsilon 4$ y los no portadores, posiblemente al no descartar los portadores del alelo $\epsilon 2$ y no considerar adecuadamente dichas variables socio-demográficas (Chu, Lu et al. 2014). Otros estudios, realizados sólo en pacientes con EA, que si tienen en cuenta dichas consideraciones tampoco encuentran diferencias significativas en la realización de la prueba de dígitos inversos entre los portadores del alelo $\epsilon 4$ (Chung, Kim et al. 2014). En este último caso habría que considerar la falta de pacientes en diferentes estadios de deterioro cognitivo y la utilización de un SNP diferente (rs2075650). En nuestro estudio los individuos con el

genotipo 34 ó 44 del gen de la APOE realizaban peor la prueba de dígitos inversos. Los individuos con el genotipo 34 ó 44 tenían un acierto menos que los del genotipo 33. Si nos centramos en el polimorfismo rs429358 del gen APOE, de todos los participantes, aquellos con la pareja de alelos CC tenían un acierto menos que aquellos con la pareja de alelos TT. Cuando en el gen de la APOE un individuo tiene dos alelos C en el rs429358 presenta un genotipo 44 y si tiene dos alelos T presenta un genotipo 22, 23 ó 33 del gen APOE. Por tanto, estaríamos comparando estos dos grupos de genotipos a través de la comparación del SNP rs429358 del gen de la APOE.

Los pacientes con EA sufren un deterioro gradual de la organización y del contenido de la memoria semántica. El deterioro de dicha memoria se observa mejor en las tareas de fluencia semántica (Salmon, Heindel et al. 1999). Ambas tareas de la prueba de Fluencia Verbal, la fonémica y la semántica, representan una demanda del proceso de control ejecutivo y del de la recuperación. Sin embargo, la fluencia semántica se ve más deteriorada cuando la integridad de dicha memoria está más afectada mientras que la fluencia fonémica está más deteriorada cuando la inteligencia verbal o la velocidad psicomotora están más afectas. La fluencia fonémica implica una disfunción ejecutiva (Henry, Crawford et al. 2004). Estas discrepancias, según el tipo fluencia verbal, son normales en la EA (Laws, Duncan et al. 2010). En estadios iniciales de la EA, como el DCLa, se ha visto que la fluencia fonémica está deteriorada (Nutter-Upham, Saykin et al. 2008). Evidenciar un deterioro de la fluencia fonémica nos ayuda a un diagnóstico precoz de la EA (Gomez and White 2006). En nuestro estudio los individuos con un genotipo 34 ó 44 en el gen de la APOE realizaban peor la prueba fluencia fonémica. Los individuos con un genotipo 34 ó 44 tenían 2 aciertos menos que los del genotipo 33. Estas diferencias se explican por la existencia de una interacción

entre el genotipo y el tipo de diagnóstico, de tal forma que los pacientes con EA, con el genotipo 34 ó 44 tienen hasta 8 aciertos menos que los que tienen el genotipo 33.

En los estadios iniciales de la EA se produce un deterioro de las habilidades atencionales (Rizzo, Anderson et al. 2000). La parte A del TMT es una prueba que mide la atención. De hecho, la comisión de errores en la parte A del TMT se ha relacionado con el deterioro de las habilidades para conducir en las personas mayores de 65 años (Dobbs and Shergill 2013). Es previsible que a medida que avanza la enfermedad la realización de dicha prueba empeore. Ashendorf et al. en 2007, sin realizar una determinación genética, no encontraron diferencias en el número de errores de la parte A del TMT cuando se evaluaban Co, DCL y EA (Ashendorf, Jefferson et al. 2008). En nuestro estudio los participantes con un genotipo 34 ó 44 en el gen de la APOE presentaban un menor número de aciertos en la parte A del TMT, esta parte de la prueba evalúa la atención. Los portadores del genotipo 34 ó 44 tenían 1 acierto menos que los del genotipo 33. Existe una interacción con el tipo de diagnóstico y el género, de tal forma que las mujeres con EA, portadores del genotipo 34 ó 44 tienen hasta 7 aciertos menos que los portadores del genotipo 33. La existencia de dicha interacción podría ser debida a los pocos varones con genotipo 34 ó 44 y EA de nuestra muestra. El polimorfismo rs429358 del gen APOE con herencia aditiva para el alelo C influye sobre el número de aciertos del TMT parte A. Los participantes con la pareja de alelos CT (genotipo 34 del gen de la APOE) tenían un acierto menos que aquellos con la pareja de alelos TT (genotipo 22, 23 ó 33 del gen de la APOE) y los participantes con la pareja de alelos CC (genotipo 44 del gen de la APOE) tenían un acierto más que aquellos con la pareja de alelos CT. El alelo ϵ 4 de la APOE influye en las pruebas de memoria pero no tiene por qué influir en las pruebas de función ejecutiva (Dickerson and Wolk 2011), de

ahí que los sujetos con genotipo 34 puedan hacerlo peor que los que presenta el genotipo 44.

La parte B del TMT evalúa las funciones ejecutivas. El tiempo de realización depende de la búsqueda o atención visual y la puntuación depende de la memoria de trabajo y de las funciones ejecutivas (Mahurin, Velligan et al. 2006). La comisión de errores en la parte B del TMT es más sensible y específica para la detección de evolución del DCL que el incremento del tiempo de realización (Ashendorf, Jefferson et al. 2008). En nuestro estudio los pacientes portadores del genotipo 34 ó 44 del gen de la APOE realizaban la parte B del TMT en un menor tiempo y un menor número de aciertos. Los portadores del genotipo 34 ó 44 tardaban 57 segundos más en realizar la prueba que los del genotipo 33. Los varones portadores del genotipo 34 ó 44 tenían 20 aciertos menos que los del genotipo 33. Si analizamos en detalle según la herencia aditiva para el alelo C del polimorfismo rs429358 del gen APOE, aún sin ser estadísticamente significativos, los pacientes con EA y la pareja de alelos CT (genotipo 34 del gen de la APOE) tenían 13 aciertos menos que aquellos con la pareja de alelos TT (genotipo 22, 23 ó 33 del gen de la APOE) y la pareja de alelos CC (genotipo 44 del gen de la APOE) tenían 12 aciertos menos que aquellos con la pareja de alelos TT (genotipo 22, 23 ó 33 del gen de la APOE). La media según genotipo y número de aciertos en la parte B del TMT es: ϵ_{23} (20,67 aciertos), ϵ_{33} (17,92), ϵ_{34} (17,20) y ϵ_{44} (15,23). Al introducir en el análisis los pacientes con el alelo ϵ_2 se observa el incremento del número de aciertos en la parte B del TMT.

La parte B de TMT junto con la prueba de Dígitos y la de Fluencia Verbal son las pruebas neuropsicológicas que sin evaluar la memoria mejor predicen la evolución a EA (Ewers, Walsh et al. 2012)

Los pacientes con EA presentan más dificultades en las tareas de coordinación ojo-mano (Fujimori, Imamura et al. 1998). La apraxia ideomotora aparece en las fases iniciales de la EA y se correlaciona con un mayor deterioro cognitivo (Dobigny-Roman, Dieudonne-Moinet et al. 1998). El deterioro de la imitación de los gestos es muy sensible cuando existe una demencia pero es poco específico (Nagahama, Okina et al. 2014). Sá et al en 2012 comprobaron que la praxis ideomotora era peor en los pacientes con EA de comienzo temprano (Sa, Pinto et al. 2012). En nuestro estudio, como en los anteriormente mencionados, los pacientes portadores del genotipo 34 ó 44 del gen de la APOE realizaban peor la prueba de Imitación de Posturas. Los portadores del genotipo 34 ó 44 tenían 1 aciertos menos que los del genotipo 33. El polimorfismo rs429358 del gen APOE con herencia aditiva para el alelo C influye en la puntuación de la prueba de Imitación de Posturas en función del diagnóstico. Los pacientes con EA y la pareja de alelos CT (genotipo 34 del gen de la APOE) tenían 4 puntos menos que aquellos con la pareja de alelos TT (genotipo 22, 23 ó 33 del gen de la APOE). Los portadores del genotipo 34 ó 44 del gen APOE tienen alterada praxis ideo-motora.

Wolk *et al.* en 2010 comunicaron que en pacientes ancianos sin deterioro cognitivo los portadores del alelo $\epsilon 4$ de la APOE realizaban mejor el BNT que los no portadores (Wolk, Dickerson et al. 2010). Cuando el deterioro ya está establecido, la media de aciertos en el BNT, entre los pacientes con DCL que progresan frente a los que no progresan, no presenta diferencias significativas (Samaranch, Cervantes et al. 2010). Sin embargo, los pacientes con 2 alelos $\epsilon 4$ en el gen de la APOE tienen una tasa más lenta de disminución del BNT que los pacientes con 1 o ningún alelo $\epsilon 4$. (Hoyt, Massman et al. 2005). La presencia del alelo $\epsilon 4$ de la APOE no influye negativamente en las funciones del lenguaje (De Blasi, Montesanto et al. 2009). En nuestro estudio existe una interacción estadísticamente significativa en el número de aciertos en el BNT

entre el tipo de diagnóstico y el gen de la APOE, de tal forma que los pacientes con EA, portadores del genotipo 34 ó 44 tienen hasta 12 aciertos menos que los portadores del genotipo 33. También se ha detectado una diferencia con los pacientes con DCLa al presentar los portadores del genotipo 34 ó 44 hasta 6 aciertos más que los portadores del genotipo 33. La interacción continua siendo estadísticamente significativa cuando se considera el género, de tal manera que las mujeres portadores del genotipo 34 ó 44 tienen hasta 24 aciertos menos que los portadores del genotipo 33 y en el caso de las mujeres con DCLa portadoras del genotipo 34 ó 44 hasta 9 aciertos más que las portadoras del genotipo 33. Estos datos son congruentes con los ya publicados por Wolk *et al.* en 2010.

La flexibilidad cognitiva es uno de los procesos que influye en la utilización de la reserva cognitiva y es una habilidad mental dentro de las funciones ejecutivas (Ward, Summers *et al.* 2015). Los sujetos con portadores del alelo $\epsilon 4$ de la APOE realizan peor las pruebas que evalúan las funciones ejecutivas (Wisdom, Callahan *et al.* 2011). Sin embargo, cuando se evalúa en detalle, los homocigotos del alelo $\epsilon 4$ de la APOE realizan peor las pruebas de memoria pero los heterocigotos $\epsilon 3/\epsilon 4$, realizan peor las pruebas de funciones ejecutivas (Mez, Cosentino *et al.* 2013). En nuestro estudio el polimorfismo rs429358 del gen APOE con herencia aditiva para el alelo C influye sobre el resultado de la prueba de Cambio de Reglas. Esta prueba evalúa la función ejecutiva de los participantes y más concretamente la flexibilidad cognitiva. De todos los participantes, aquellos con la pareja de alelos CC (genotipo 44 del gen de la APOE) tenían un acierto menos que aquellos con la pareja de alelos TT (genotipo 22, 23 ó 33 del gen de la APOE).

En los resultados que evalúan la influencia de los genes sobre las pruebas neuropsicológicas se ha observado peores resultados en las mujeres cuando existía una

interacción. Más allá de la existencia de un sesgo de proporción de género, también se ha demostrado que las mujeres pueden realizar una transición más abrupta desde la cognición normal a la demencia, aunque en edades más tardías (Petersen, Roberts et al. 2010). Incluso a nivel neuropsicológico, las mujeres con EA presentan un mayor deterioro en las habilidades del lenguaje durante los diferentes evaluaciones realizadas durante el curso de la enfermedad (Ripich, Petrill et al. 1995).

VII CONCLUSIONES

- 1- Si consideramos las pruebas neuropsicológicas de forma individual, la prueba de Memoria Lógica, la de Fluencia Semántica y el MMSE son las que mejor diferencian a los sujetos cuando se consideran los tres grupos -Co, DCL y EA-. Para diferenciar los sujetos con DCLa de los que tiene DCLm las mejores pruebas son el MMSE, Dígitos Inversos y la Fluencia Fonémica.
- 2- El MMSE, los Dígitos Inversos y la prueba de Cambio de Reglas, son las pruebas que por cada punto que disminuye el resultado de la prueba, más riesgo confieren para que el paciente presente una EA.
- 3- La presencia de uno o más alelos $\epsilon 4$ en el gen de la APOE y la presencia de uno o más alelos C del rs429358 del gen de la APOE, confieren un mayor riesgo para la presencia de DCLa y DCLm.
- 4- Los individuos con el genotipo CT o TT en el rs6994992 del gen NRG1 tienen un mayor número de aciertos en la parte B del TMT con respecto a los individuos con el genotipo CC del mismo polimorfismo. Sin embargo, tras incluir este genotipo con el resto de variables dentro del modelo mixto lineal generalizado, dicho polimorfismo no influye en los resultados del TMT-B.
- 5- Los pacientes con deterioro cognitivo que tienen dos alelos G en el rs638405 del gen BACE1 realizan más rápido la parte A del TMT, implicando una mejoría en la atención, en la búsqueda visual y/o en la velocidad de ejecución.
- 6- Los pacientes con EA que tienen dos alelos A en el rs839523 del gen ERBB4 presentan mejores puntuaciones en la parte A del TMT y en el BNT, implicando una mejoría en la atención, en la búsqueda visual, en la velocidad de ejecución y/o en las funciones verbales.

- 7- Los individuos que tienen al menos un alelo $\epsilon 4$ en el gen de la APOE obtienen peores puntuaciones en Dígitos Inversos, en el TMT y en la Imitación de Posturas, presentando un peor funcionamiento de la memoria de trabajo, de la atención, de la búsqueda visual, de la velocidad de ejecución y/o de la praxis ideo-motora. Los individuos con un alelo $\epsilon 4$ en el gen de la APOE y con EA presentan peores resultados en las pruebas de Fluencia Fonémica y en el BNT, implicando un deterioro del lenguaje y de las estrategias de recuperación léxica de la memoria.
- 8- La inclusión en un modelo predictivo de la prueba de Dígitos Inversos, de las unidades de recuerdo inmediato de la prueba de Memoria Lógica, de la prueba de Fluencia Fonémica y del tiempo de realización de la parte A del TMT permiten establecer el diagnóstico diferencial entre Co y DCL. Para diferenciar entre DCL y EA no es preciso realizar la prueba del TMT y para diferenciar entre DCLa y DCLm es necesario el MMSE y las pruebas de Dígitos Inversos y de Fluencia Fonémica. Los resultados de validez de los modelos predictivos son mejores que los de las pruebas neuropsicológicas utilizadas de forma individual.
- 9- El análisis de las variantes alélicas del rs429358 del gen APOE ayuda a determinar la existencia o no de un deterioro cognitivo.
- 10- El análisis de las variantes alélicas del rs6994992 del gen NRG1 ayuda a la diferenciación entre Co y DCL y entre DCL y EA. Además, dicha determinación establece diferencias estadísticamente significativas en la eficiencia del modelo predictivo cuando se utiliza para diferenciar entre DCLa y DCLm.

VIII LIMITACIONES DEL ESTUDIO

1 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Al existir una detección precoz, la población no cribada no se ha podido incluir en el estudio. Por ello, no se puede llegar a identificar todos los casos dado que cuando la sintomatología es leve o si existe una actitud de rechazo a la existencia de problemas de memoria habrá casos que no hayan acudido a los centros del estudio.

La población base para los controles no se puede definir dado la variabilidad de la base secundaria de los casos. Aunque los controles fueron seleccionados de que acudían y no presentaban afectación cognitiva y entre amigos o cónyuges de los individuos seleccionados, no influiría sobre las variables determinantes del estudio. A pesar de los inconvenientes que presentan este tipo de controles pueden ser utilizados cuando se realizan estudios genéticos (Wacholder, Silverman et al. 1992).

Los individuos con afectación cognitiva fueron incluidos en el estudio cuando ya habían sido diagnosticados como DCLa, DCLm o EA. Una vez incluidos se les realizó la evaluación neuropsicológica. Al ser un diagnóstico realizado por un facultativo no se ha determinado la forma en la que dicho diagnóstico fue realizado o las pruebas que se utilizaron para realizar dicho diagnóstico.

El periodo de inclusión de participantes en el estudio fue de 2010 a 2013. Para el diagnóstico de probable EA los criterios clínicos de referencia fueron los de NINCDS-ADRDA o los de las clasificaciones internacionales (CIE-10 ó DSM-IV-TR). Sin embargo no se han utilizado marcadores del proceso patofisiológico de la EA para dar así una homogeneidad biológica a la muestra. La presencia del alelo $\epsilon 4$ determinada en este estudio no es suficiente para incrementar el nivel de certeza (McKhann, Knopman et al. 2011).

El número de pacientes con EA era de por sí pequeño ($n= 20$) y de estos, el número con 1 ó 2 alelos $\epsilon 4$ de la APOE, era más pequeño ($\text{♀}= 2$; $\text{♂}=5$), por lo que la potencia estadística está disminuida.

La mayoría de las variables neuropsicológicas no presentaban una distribución normal. Una $n>30$ y el cumplimiento de las hipótesis permitieron utilizar un análisis de la covarianza con un Modelo Mixto Lineal Generalizado. Este modelo es asintóticamente más eficiente (varianza mínima), estén o no los datos balanceados (que no todos los sujetos tengan todos los datos completos) que el Modelo Lineal Generalizado. Una de las debilidades de este modelo es que es sensible en sus predicciones a los valores extremos y que existían categorías con una $n<30$ por lo que sería preciso incrementar la muestra para que dichos resultados tuvieran más consistencia.

Un disminuido número de sujetos para algunos estratos es relevante. Si los pacientes más graves no pudieron completar las pruebas neuropsicológicas, podría faltar información. Este hecho podría influir en los resultados de validez de los modelos predictivos, no así sobre las variables neuropsicológicas o genéticas. Por ello fue utilizada la información obtenida de todas las pruebas menos la del test del reloj, al existir más de un 20% de pérdidas.

IX Glosario

Auditory Verbal Learning Test (AVLT): es una evaluación neuropsicológica diseñada para evaluar la memoria verbal en los pacientes.

Alelo: Cada uno de los genes del par que ocupa el mismo lugar en los cromosomas homólogos. Su expresión determina el mismo carácter o rasgo de organización.

Aprendizaje: Reestructuración de las estructuras o sistemas donde se integran elementos más sencillos del conocimiento (Pozo 1989).

Archilexema: Lexema cuyo contenido es idéntico al de todo un campo semántico. Como término superordenado, caballo puede sustituir a alazán, rocín, potro o jamelgo.

Atención: la atención es el factor responsable de extraer los elementos esenciales para la actividad mental, el proceso que mantiene una estrecha vigilancia sobre el curso preciso y organizado de la actividad mental, se diferencia en sostenida cuando permanece en el tiempo y selectiva cuando se centra en un objeto o pensamiento de entre varios. La atención selectiva a su vez se puede dividir en focalizada, solo un elemento, y dividida, varios elementos pero de forma individualizada (Rebollo and Montiel 2006).

Atención de arriba hacia abajo: También llamada atención ejecutiva, control atencional o atención endógena, es aquella atención que esta mediada por la persona. En contraposición esta la Atención de abajo hacia arriba o atención exógena que es aquella en la que el objeto atrae nuestra atención.

BVFD: el *Benton Visual Form Discrimination Test* es una de las pruebas no verbales para evaluar la capacidad de discriminación compleja forma visual.

Bloc de notas visuoespacial: Elemento de la memoria de trabajo que mantiene imágenes visualmente (traducido del inglés, *Visuospatial Sketckpad*).

Bucle fonológico: Elemento de la memoria de trabajo que mantiene un discurso interno para la comprensión verbal y para la práctica acústica (traducido del inglés, *Phonological Loop*).

Confabulaciones: Falsos recuerdos que se dan en el contexto de una recuperación de información de la memoria, de los que el paciente no es consciente y que le llevan a actuar conforme a ellos. Son más evidentes en los recuerdos autobiográficos (Lorente Rovira, Berrios et al. 2011).

Continuous Performance Test (CPT): es una prueba neuropsicológica que mide la atención y la impulsividad sostenida y selectiva de una persona.

Controlled Oral Word Association Test (COWAT): es una prueba de fluidez verbal que mide la producción espontánea de palabras que pertenecen a la misma categoría o que comienzan con alguna letra designada.

Corteza Homotípica: Es aquella corteza cerebral donde se pueden reconocer las seis capas de la isocorteza. Se la conoce como corteza asociativa

Corteza Idiotípica: Es una corteza cerebral altamente especializada que puede presentar una organización somatotópica, tonotópica o retinotópica

Curva de olvido: Pérdida de la información que se produce con el tiempo. Se relaciona con la dificultad de la materia, su codificación, y factores como el estrés o el sueño.

Efecto de memoria espaciada: La información se puede recordar más fácilmente cuando se presenta varias veces durante un largo periodo de tiempo que cuando se presenta varias veces en un corto periodo de tiempo.

Error de intrusión: Un error de intrusión se produce cuando una persona nos trasmite información que no formaba parte de un conjunto del material original. Puede tratarse de una lista de palabras, un conjunto de patrones visuales, un pasaje de texto, o una secuencia de acontecimientos autobiográficos, que no forma parte de su memoria ni se le ha presentado previamente como las confabulaciones.

Estilo Atribucional: Asignación causal interna o externa que se da cuando se producen hechos sobre los que no tenemos capacidad de control. Se relaciona con la expectativa de que las respuestas y las consecuencias son totalmente predecibles

Funciones Ejecutivas: Funciones cognitivas y afectivas complejas destinadas a la socialización y relacionadas las cognitivas predominantemente con la región prefrontal y las afectivas con la orbito-frontal (Rebollo and Montiel 2006).

Genotipo: Conjunto de los genes de un individuo.

Gnosia: Capacidad para elaborar, interpretar y asignar un significado a la información captada por los sentidos.

Haplotipo: Combinación de alelos de diferentes loci de un cromosoma que son transmitidos juntos.

Lenguaje receptivo: Comprensión de la palabra hablada y escrita

Loci: Posición fija en un cromosoma.

Memoria intermedia episódica: elemento de la memoria de trabajo necesario para ligar y generar una representación unitaria de la información que proviene del bloc visuoespacial, el bucle fonológico y la memoria a largo plazo (traducido del inglés, *Episodic Buffer*).

Pensamiento divergente: Proceso mental por el cual ante un estímulo surgen diversas ideas que pueden asociarse con otras diferentes generando diversas conclusiones o soluciones.

Polimorfismo: Variación frecuente en una población de la secuencia de ADN. Dicha variación puede ser de una base nitrogenada o de un fragmento que se repita.

Praxia: Capacidad para iniciar una actividad motora de forma voluntaria, dentro de programas motores previamente aprendidos

Red en modo por defecto: Es una red de regiones del cerebro que están activas cuando el individuo no está focalizado en el mundo exterior y el cerebro está en reposo vigil. Se correlaciona negativamente con los sistemas cerebrales que se centran en las señales visuales externas. Entre sus subsistemas se incluyen: parte del lóbulo temporal medial (memoria), parte de la corteza prefrontal medial (teoría de la mente), y la corteza cingulada posterior, junto con el precuña ventral y medial, la corteza parietal latero-inferior (integración).

Sincronía Neuronal: Mecanismo neuronal que une dinámicamente y funcionalmente a grupos neuronales ampliamente distribuidos a nivel topográfico, sincronizando su actividad para el procesamiento de estímulos.

Sistema ejecutivo central: Elemento de la memoria de trabajo que coordina la atención en las actividades y regula las respuestas (traducido del inglés, *Central Executive*).

Teoría de la mente: es la habilidad para comprender y predecir la conducta de otras personas, sus conocimientos, sus intenciones, sus emociones y sus creencias (Tirapu-Ustárroza, Pérez-Sayesa et al. 2007).

Torre de Hanoi: es una prueba que mide la función ejecutiva al precisar de un componente de planificación, control y organización para poder ser resuelta. Consiste en trasladar discos de un lugar a otro bajo unas determinadas condiciones que son no mover más de un círculo a la vez y no poner un disco mayor encima de uno menor.

Transducción. Transformación de un tipo de señal en otro.

WRAT (*Wide Range Achievement Test*): es una prueba de rendimiento que mide la capacidad de una persona para leer palabras, comprender frases, deletrear, y calcular las soluciones a los problemas de matemáticas.

Bibliografía

Aggarwal, N. T., R. S. Wilson, T. L. Beck, J. L. Bienias and D. A. Bennett (2005). "Mild cognitive impairment in different functional domains and incident Alzheimer's disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry **76**(11): 1479-1484.

Ahmed, S., J. Mitchell, R. Arnold, P. J. Nestor and J. R. Hodges (2008). "Predicting rapid clinical progression in amnesic mild cognitive impairment." Dementia and Geriatric Cognitive Disorders.

Alessio, A., L. Bonilha, C. Rorden, E. Kobayashi, L. L. Min, B. P. Damasceno and F. Cendes (2006). "Memory and language impairments and their relationships to hippocampal and perirhinal cortex damage in patients with medial temporal lobe epilepsy." Epilepsy & Behavior **8**(3): 593-600.

American Psychiatric Association (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5. Washington, D.C., American Psychiatric Association.

Ancin, I., J. L. Santos, C. Teijeira, E. M. Sanchez-Morla, M. J. Bescos, I. Argudo, S. Torrijos, B. Vazquez-Alvarez, I. De La Vega, J. J. Lopez-Ibor, A. Barabash and J. A. Cabranes-Diaz (2010). "Sustained attention as a potential endophenotype for bipolar disorder." Acta Psychiatr Scand **122**(3): 235-245.

Anderson, J. R., G. H. Bower and M. A. Gascon (1977). Memoria asociativa, Limusa.

Apostolova, L. G. and J. L. Cummings (2008). "Neuropsychiatric manifestations in mild cognitive impairment: a systematic review of the literature." Dement Geriatr Cogn Disord **25**(2): 115-126.

Apostolova, L. G., R. A. Dutton, I. D. Dinov and et al. (2006). "COntinuous conversion of mild cognitive impairment to alzheimer disease predicted by hippocampal atrophy maps." Archives of Neurology **63**(5): 693-699.

Arasanz, C. P., W. R. Staines, E. A. Roy and T. A. Schweizer (2012). "The cerebellum and its role in word generation: a cTBS study." Cortex **48**(6): 718-724.

Artero, S., M. C. Tierney, J. Touchon and K. Ritchie (2003). "Prediction of transition from cognitive impairment to senile dementia: a prospective, longitudinal study." Acta Psychiatrica Scandinavica **107**(5): 390-393.

Ashendorf, L., A. L. Jefferson, M. K. O'Connor, C. Chaisson, R. C. Green and R. A. Stern (2008). "Trail Making Test errors in normal aging, mild cognitive impairment, and dementia." Arch Clin Neuropsychol **23**(2): 129-137.

Association, A. P. (2000). Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR®, American Psychiatric Pub.

Atkinson, R. C. and R. M. Shiffrin (1968). "Human memory: A proposed system and its control processes." In K. W. Spence and J. T. Spence (Eds.), The Psychology of learning and motivation: Advances in research and theory (vol. 2). 89-105.

Atkinson, R. C. and R. M. Shiffrin (1971). The control processes of short-term memory, Institute for Mathematical Studies in the Social Sciences, Stanford University.

Attali, E., F. De Anna, B. Dubois and G. Dalla Barba (2009). "Confabulation in Alzheimer's disease: poor encoding and retrieval of over-learned information." Brain **132**(1): 204-212.

Attali, E., F. De Anna, B. Dubois and G. Dalla Barba (2009). "Confabulation in Alzheimer's disease: poor encoding and retrieval of over-learned information." Brain **132**(Pt 1): 204-212.

Baddeley, A. (2000). "The episodic buffer: a new component of working memory?" Trends Cogn Sci **4**(11): 417-423.

Baddeley, A. (2003). "Working memory: looking back and looking forward." Nature reviews neuroscience **4**(10): 829-839.

Baddeley, A., G. Hitch and R. Allen (2009). "Working memory and binding in sentence recall." Journal of Memory and Language **61**(3): 438-456.

Baddeley, A. D., H. A. Baddeley, R. S. Bucks and G. K. Wilcock (2001). "Attentional control in Alzheimer's disease." Brain **124**(Pt 8): 1492-1508.

Barabash, A., A. Marcos, I. Ancin, B. Vazquez-Alvarez, C. de Ugarte, P. Gil, C. Fernandez, M. Encinas, J. J. Lopez-Ibor and J. A. Cabranes (2009). "APOE, ACT and CHRNA7 genes in the conversion from amnesic mild cognitive impairment to Alzheimer's disease." Neurobiol Aging **30**(8): 1254-1264.

Barabash, A., A. Marcos, I. Ancin, B. M. Vazquez, P. Gil, C. Fernandez, J. J. Lopez-Ibor and J. A. Cabranes (2007). "The Role of Alleles 4 and 2 of the APOE Gene and Cognitive Tests in the Early Conversion of Mild Cognitive Impairment to Alzheimer Dementia." Cognitive Disorders Research Trends: 195.

Bartus, R. T., R. L. Dean, B. Beer and A. S. Lippa (1982). "The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction." Science **217**(4558): 408-414.

Bear, M. F., B. W. Connors and M. A. Paradiso (2008). Neurociencia : la exploración del cerebro. Barcelona, Wolters Kluwer.

Bekris, L., N. Galloway, S. Millard, D. Lockhart, G. Li, D. Galasko, M. Farlow, C. Clark, J. Quinn and J. Kaye (2011). "Amyloid precursor protein (APP) processing genes and cerebrospinal fluid APP cleavage product levels in Alzheimer's disease." Neurobiology of aging **32**(3): 556. e513-556. e523.

Bell-McGinty, S., K. Podell, M. Franzen, A. D. Baird and M. J. Williams (2002). "Standard measures of executive function in predicting instrumental activities of daily living in older adults." Int J Geriatr Psychiatry **17**(9): 828-834.

Bennett, D. A., R. S. Wilson, J. A. Schneider, D. A. Evans, L. A. Beckett, N. T. Aggarwal, L. L. Barnes, J. H. Fox and J. Bach (2002). "Natural history of mild cognitive impairment in older persons." Neurology **59**(2): 198-205.

Bertram, L., M. B. McQueen, K. Mullin, D. Blacker and R. E. Tanzi (2007). "Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database." Nat Genet **39**(1): 17-23.

Besga, A., L. Ortiz, A. Fernandez, F. Maestu, J. Arrazola, P. Gil-Gregorio, M. Fuentes and T. Ortiz (2010). "Structural and functional patterns in healthy aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer disease." Alzheimer Dis Assoc Disord **24**(1): 1-10.

Birn, R. M., L. Kenworthy, L. Case, R. Caravella, T. B. Jones, P. A. Bandettini and A. Martin (2010). "Neural systems supporting lexical search guided by letter and semantic category cues: a self-paced overt response fMRI study of verbal fluency." Neuroimage **49**(1): 1099-1107.

Blacker, D., J. Haines, L. Rodes, H. Terwedow, R. Go, L. Harrell, R. Perry, S. Bassett, G. Chase and D. Meyers (1997). "ApoE-4 and age at onset of Alzheimer's disease the NIMH genetics initiative." Neurology **48**(1): 139-147.

Bleuler, E. and A. A. Brill (1924). "Textbook of psychiatry."

Blom, K., I. Vaartjes, S. A. Peters and H. L. Koek (2014). "The influence of vascular risk factors on cognitive decline in patients with Alzheimer's Disease." Maturitas.

Bondi, M. W., A. U. Monsch, N. Butters, D. P. Salmon and J. S. Paulsen (1993). "Utility of a modified version of the Wisconsin Card Sorting Test in the detection of dementia of the Alzheimer type." The Clinical Neuropsychologist **7**(2): 161-170.

Bookheimer, S. and A. Burggren (2009). "APOE-4 genotype and neurophysiological vulnerability to Alzheimer's and cognitive aging." Annual review of clinical psychology **5**: 343.

Borkowski, J. G., A. L. Benton and O. Spreen (1967). "Word fluency and brain damage." Neuropsychologia **5**(2): 135-140.

Borod, J. C., H. Goodglass and E. Kaplan (1980). "Normative data on the Boston diagnostic aphasia examination, parietal lobe battery, and the Boston naming test." Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology **2**(3): 209-215.

Borroni, B., D. Anchisi, B. Paghera, B. Vicini, N. Kerrouche, V. Garibotto, A. Terzi, L. Vignolo, M. Di Luca and R. Giubbini (2006). "Combined 99m Tc-ECD SPECT and neuropsychological studies in MCI for the assessment of conversion to AD." Neurobiology of aging **27**(1): 24-31.

Braak, H. and E. Braak (1996). "Evolution of the neuropathology of Alzheimer's disease." Acta Neurol Scand Suppl **165**: 3-12.

Broadbent, D. E. (1958). Perception and communication, Pergamon, New York.

Buckley, R. F., M. M. Saling, M. Irish, D. Ames, C. C. Rowe, V. L. Villemagne, N. T. Lautenschlager, P. Maruff, S. L. Macaulay, R. N. Martins, C. Szoeka, C. L. Masters, S. R. Rainey-Smith, A. Rembach, G. Savage and K. A. Ellis (2014). "Autobiographical narratives relate to Alzheimer's disease biomarkers in older adults." Int Psychogeriatr: 1-10.

Buchhave, P., L. Minthon, H. Zetterberg, A. K. Wallin, K. Blennow and O. Hansson (2012). "Cerebrospinal fluid levels of beta-amyloid 1-42, but not of tau, are fully changed already 5 to 10 years before the onset of Alzheimer dementia." Arch Gen Psychiatry **69**(1): 98-106.

Buller P., I. (2010). "Evaluación neuropsicológica efectiva de la función ejecutiva. Propuesta de compilación de pruebas neuropsicológicas para la evaluación del funcionamiento ejecutivo." Cuadernos de neuropsicología **4**: 63-86.

Buxbaum, L. J., K. M. Kyle and R. Menon (2005). "On beyond mirror neurons: internal representations subserving imitation and recognition of skilled object-related actions in humans." Cognitive Brain Research **25**(1): 226-239.

Cabeza, R., A. R. McIntosh, E. Tulving, L. Nyberg and C. L. Grady (1997). "Age-related differences in effective neural connectivity during encoding and recall." Neuroreport **8**(16): 3479-3483.

Cabranes, J. A., R. de Juan, M. Encinas, A. Marcos, P. Gil, C. Fernández, C. de Ugarte and A. Barabash (2004). "Relevance of functional neuroimaging in the progression of mild cognitive impairment." Neurological research **26**(5): 496-501.

Caffarra, P., C. Ghetti, L. Concari and A. Venneri (2008). "Differential patterns of hypoperfusion in subtypes of mild cognitive impairment." Open Neuroimag J **2**: 20-28.

Cahn, D. A., D. P. Salmon, N. Butters, W. C. Wiederholt, J. Corey-Bloom, S. L. Edelstein and E. Barrett-Connor (1995). "Detection of dementia of the Alzheimer type in a population-based sample: Neuropsychological test performance." Journal of the International Neuropsychological Society **1**(03): 252-260.

Carlesimo, G. A. and M. Oscar-Berman (1992). "Memory deficits in Alzheimer's patients: a comprehensive review." Neuropsychology review **3**(2): 119-169.

Carnero-Pardo, C. (2000). "Educación, demencia y reserva cerebral." Revista de Neurología **31**(6): 584-592.

Caroli, A., C. Testa, C. Geroldi, F. Nobili, L. R. Barnden, U. P. Guerra, M. Bonetti and G. B. Frisoni (2007). "Cerebral perfusion correlates of conversion to Alzheimer's disease in amnesic mild cognitive impairment." Journal of neurology **254**(12): 1698-1707.

Clement, F., S. Belleville and S. Gauthier (2008). "Cognitive complaint in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease." J Int Neuropsychol Soc **14**(2): 222-232.

Convit, A., M. J. De Leon, C. Tarshish, S. De Santi, W. Tsui, H. Rusinek and A. George (1997). "Specific hippocampal volume reductions in individuals at risk for Alzheimer's disease." Neurobiol Aging **18**(2): 131-138.

Corder, E., A. Saunders, W. Strittmatter, D. Schmechel, P. Gaskell, G. Small, A. Roses, J. Haines and M. A. Pericak-Vance (1993). "Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families." Science **261**(5123): 921-923.

Corfas, G., K. Roy and J. D. Buxbaum (2004). "Neuregulin 1-erbB signaling and the molecular/cellular basis of schizophrenia." Nat Neurosci **7**(6): 575-580.

Coutinho, G., C. Drummond, R. de Oliveira-Souza, J. Moll, F. Tovar-Moll and P. Mattos (2015). "Immediate story recall in elderly individuals with memory complaints: how much does it contribute to memory assessment?" International psychogeriatrics/IPA: 1-8.

Cowan, N. (2001). "The magical number 4 in short-term memory: a reconsideration of mental storage capacity." Behav Brain Sci **24**(1): 87-114; discussion 114-185.

Cowan, N. (2008). "What are the differences between long-term, short-term, and working memory?" Prog Brain Res **169**: 323-338.

Cowan, N., J. S. Saults and L. Nugent (1997). "The role of absolute and relative amounts of time in forgetting within immediate memory: The case of tone-pitch comparisons." Psychonomic Bulletin & Review **4**(3): 393-397.

Craig, L. A., N. S. Hong and R. J. McDonald (2011). "Revisiting the cholinergic hypothesis in the development of Alzheimer's disease." Neurosci Biobehav Rev **35**(6): 1397-1409.

Craik, F. I. M. and R. S. Lockhart (1972). "Levels of processing: A framework for memory research." Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior **11**(6): 671-684.

Cruchaga, C., J. S. Kauwe, O. Harari, S. C. Jin, Y. Cai, C. M. Karch, B. A. Benitez, A. T. Jeng, T. Skorupa, D. Carrell, S. Bertelsen, M. Bailey, D. McKean, J. M. Shulman, P. L. De Jager, L. Chibnik, D. A. Bennett, S. E. Arnold, D. Harold, R. Sims, A. Gerrish, J. Williams, V. M. Van Deerlin, V. M. Lee, L. M. Shaw, J. Q. Trojanowski, J. L. Haines, R. Mayeux, M. A. Pericak-Vance, L. A. Farrer, G. D. Schellenberg, E. R. Peskind, D. Galasko, A. M. Fagan, D. M. Holtzman, J. C. Morris and A. M. Goate (2013). "GWAS of cerebrospinal fluid tau levels identifies risk variants for Alzheimer's disease." Neuron **78**(2): 256-268.

Chetelat, G., B. Desgranges, V. De La Sayette, F. Viader, F. Eustache and J.-C. Baron (2003). "Mild cognitive impairment Can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease?" Neurology **60**(8): 1374-1377.

Choi, H. J., D. Y. Lee, E. H. Seo, M. K. Jo, B. K. Sohn, Y. M. Choe, M. S. Byun, J. W. Kim, S. G. Kim and J. C. Yoon (2014). "A normative study of the digit span in an educationally diverse elderly population." Psychiatry investigation **11**(1): 39-43.

Chomczynski, P., K. Mackey, R. Drews and W. Wilfinger (1997). "DNAzol: a reagent for the rapid isolation of genomic DNA." Biotechniques **22**(3): 550-553.

Chong, V. Z., M. Thompson, S. Beltaifa, M. J. Webster, A. J. Law and C. S. Weickert (2008). "Elevated neuregulin-1 and ErbB4 protein in the prefrontal cortex of schizophrenic patients." Schizophr Res **100**(1-3): 270-280.

Chu, C.-S., T. Lu, S.-J. Tsai, C.-J. Hong, H.-L. Yeh, A. C. Yang and M.-E. Liu (2014). "APOE ϵ 4 polymorphism and cognitive deficit among the very old Chinese veteran men without dementia." Neuroscience letters **576**: 17-21.

Chung, S. J., M.-J. Kim, Y. J. Kim, J. Kim, S. You, E. H. Jang, S. Y. Kim and J.-H. Lee (2014). "CR1, ABCA7, and APOE genes affect the features of cognitive impairment in Alzheimer's disease." Journal of the neurological sciences **339**(1): 91-96.

Davies, K. G., B. D. Bell, A. J. Bush, B. P. Hermann, F. Curtis Dohan and A. S. Jaap (1998). "Naming decline after left anterior temporal lobectomy correlates with pathological status of resected hippocampus." Epilepsia **39**(4): 407-419.

Davis, H. P., A. Cohen, M. Gandy, P. Colombo, G. VanDusseldorp, N. Simolke and J. Romano (1990). "Lexical priming deficits as a function of age." Behav Neurosci **104**(2): 288-297.

De Blasi, S., A. Montesanto, C. Martino, S. Dato, F. De Rango, A. C. Bruni, V. Mari, E. Feraco and G. Passarino (2009). "APOE polymorphism affects episodic memory among non demented elderly subjects." Exp Gerontol **44**(3): 224-227.

de León, J. M. R.-S., M. Llanero-Luque, P. Lozoya-Delgado, M. A. Fernández-Blázquez and E. J. Pedrero-Pérez (2010). "Estudio neuropsicológico de adultos jóvenes con quejas subjetivas de memoria: implicación de las funciones ejecutivas y otra sintomatología frontal asociada." Revista de neurología **51**(11): 650-660.

De Marchis, G., G. Foderaro, J. Jemora, F. Zanchi, A. Altobianchi, E. Biglia, F. Conti, R. Monotti and G. Mombelli (2009). "Mild cognitive impairment in medical inpatients: the Mini-Mental State Examination is a promising screening tool." Dementia and geriatric cognitive disorders **29**(3): 259-264.

De Renzi, E., F. Motti and P. Nichelli (1980). "Imitating gestures: A quantitative approach to ideomotor apraxia." Archives of Neurology **37**(1): 6-10.

De Renzi, E., F. Motti and P. Nichelli (1980). "Imitating gestures: A quantitative approach to ideomotor apraxia." Archives of Neurology **37**(1): 6-0.

DeCarli, C. (2003). "Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology, and treatment." Lancet Neurol **2**(1): 15-21.

Decourt, B. and M. N. Sabbagh (2011). "BACE1 as a potential biomarker for Alzheimer's disease." J Alzheimers Dis **24 Suppl 2**: 53-59.

del Carmen Alonso, A. (2009). "Mecanismo de la neurodegeneración inducida por la proteína tau en la enfermedad de Alzheimer y taupatías relacionadas." Alzheimer. Real Invest Demenc. **42**: 23-31.

Deprez, S., M. Vandenbulcke, R. Peeters, L. Emsell, F. Amant and S. Sunaert (2013). "The functional neuroanatomy of multitasking: Combining dual tasking with a short term memory task." Neuropsychologia **51**(11): 2251-2260.

deToledo-Morrell, L., T. R. Stoub, M. Bulgakova, R. S. Wilson, D. A. Bennett, S. Leurgans, J. Wu and D. A. Turner (2004). "MRI-derived entorhinal volume is a good predictor of conversion from MCI to AD." Neurobiol Aging **25**(9): 1197-1203.

Dickerson, B. C. and D. A. Wolk (2011). "Dysexecutive versus amnesic phenotypes of very mild Alzheimer's disease are associated with distinct clinical, genetic and cortical thinning characteristics." J Neurol Neurosurg Psychiatry **82**(1): 45-51.

Didic, M., O. Felician, E. J. Barbeau, J. Mancini, C. Latger-Florence, E. Tramoní and M. Ceccaldi (2013). "Impaired visual recognition memory predicts Alzheimer's disease in amnesic mild cognitive impairment." Dement Geriatr Cogn Disord **35**(5-6): 291-299.

Diez, A., C. Cieza-Borrella, V. Suazo, R. Gonzalez-Sarmiento, S. Papiol and V. Molina (2014). "Cognitive outcome and gamma noise power unrelated to neuregulin 1 and 3 variation in schizophrenia." Ann Gen Psychiatry **13**: 18.

Dixon, R. A., C. A. DeCarlo, S. W. MacDonald, D. Vergote, J. Jhamandas and D. Westaway (2014). "APOE and COMT polymorphisms are complementary biomarkers of status, stability, and transitions in normal aging and early mild cognitive impairment." Front Aging Neurosci **6**: 236.

Dobbs, B. M. and S. S. Shergill (2013). "How effective is the Trail Making Test (Parts A and B) in identifying cognitively impaired drivers?" Age Ageing **42**(5): 577-581.

Dobigny-Roman, N., B. Dieudonne-Moinet, D. Tortrat, M. Verny and B. Forette (1998). "Ideomotor apraxia test: a new test of imitation of gestures for elderly people." Eur J Neurol **5**(6): 571-578.

Doblhammer, G., A. Fink, T. Fritze and C. Günster (2013). "The demography and epidemiology of dementia." Geriatric Mental Health Care **1**(2): 29-33.

Dominique, J.-F. and A. Papassotiropoulos (2006). "Identification of a genetic cluster influencing memory performance and hippocampal activity in humans." Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America **103**(11): 4270-4274.

Douet, V., L. Chang, A. Pritchett, K. Lee, B. Keating, H. Bartsch, T. L. Jernigan, A. Dale, N. Akshoomoff, S. Murray, C. Bloss, D. N. Kennedy, D. Amaral, J. Gruen, W. E. Kaufmann, B. J. Casey, E. Sowell and T. Ernst (2014). "Schizophrenia-risk variant rs6994992 in the neuregulin-1 gene on brain developmental trajectories in typically developing children." Transl Psychiatry **4**: e392.

Dubois, B. (2000). "'Prodromal Alzheimer's disease': a more useful concept than mild cognitive impairment?" Curr Opin Neurol **13**(4): 367-369.

Dubois, B., H. H. Feldman, C. Jacova, S. T. Dekosky, P. Barberger-Gateau, J. Cummings, A. Delacourte, D. Galasko, S. Gauthier, G. Jicha, K. Meguro, J. O'Brien, F. Pasquier, P. Robert, M. Rossor, S. Salloway, Y. Stern, P. J. Visser and P. Scheltens (2007). "Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria." Lancet Neurol **6**(8): 734-746.

Dumas, J. A. and P. A. Newhouse (2011). "The cholinergic hypothesis of cognitive aging revisited again: cholinergic functional compensation." Pharmacol Biochem Behav **99**(2): 254-261.

Eisenberg, D. T., C. W. Kuzawa and M. G. Hayes (2010). "Worldwide allele frequencies of the human apolipoprotein E gene: climate, local adaptations, and evolutionary history." American Journal of Physical Anthropology **143**(1): 100-111.

Elias-Sonnenschein, L. S., W. Viechtbauer, I. H. Ramakers, F. R. Verhey and P. J. Visser (2011). "Predictive value of APOE- ϵ 4 allele for progression from MCI to AD-type dementia: a meta-analysis." Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry **82**(10): 1149-1156.

Encinas, M., R. de Juan, A. Marcos, P. Gil, A. Barabash, C. Fernández, C. de Ugarte and J. A. Cabranes (2003). "Regional cerebral blood flow assessed with 99mTc-ECD SPET as a marker of progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease." European journal of nuclear medicine and molecular imaging **30**(11): 1473-1480.

Encinas Mejías, M. (2006). Spect cerebral, poliformismo del gen apoe y valoración neuropsicológica en la predicción de la evolución de los pacientes con deterioro cognitivo ligero a enfermedad de Alzheimer, Universidad Complutense de Madrid, Servicio de Publicaciones.

Erickson, K. I., J. S. Kim, B. L. Suever, M. W. Voss, B. M. Francis and A. F. Kramer (2008). "Genetic contributions to age-related decline in executive function: a 10-year longitudinal study of COMT and BDNF polymorphisms." Front Hum Neurosci **2**: 11.

Esteban-Santillan, C., R. Praditsuwan, H. Ueda and D. S. Geldmacher (1998). "Clock drawing test in very mild Alzheimer's disease." Journal of the American Geriatrics Society.

Etienne, V., C. Marin-Lamellet and B. Laurent (2013). "Mental flexibility impairment in drivers with early Alzheimer's disease: A simulator-based study." IATSS Research **37**(1): 16-20.

Evans, J., S. Chua, P. McKenna and B. Wilson (1997). "Assessment of the dysexecutive syndrome in schizophrenia." Psychological Medicine **27**(03): 635-646.

Ewers, M., X. Cheng, Z. Zhong, H. F. Nural, C. Walsh, T. Meindl, S. J. Teipel, K. Buerger, P. He and Y. Shen (2011). "Increased CSF-BACE1 activity associated with decreased hippocampus volume in Alzheimer's disease." Journal of Alzheimer's Disease **25**(2): 373.

Ewers, M., C. Walsh, J. Q. Trojanowski, L. M. Shaw, R. C. Petersen, C. R. Jack, Jr., H. H. Feldman, A. L. Bokde, G. E. Alexander, P. Scheltens, B. Vellas, B. Dubois, M. Weiner and H. Hampel (2012). "Prediction of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease dementia based upon biomarkers and neuropsychological test performance." Neurobiol Aging **33**(7): 1203-1214.

Facal, D., R. M. Corbelle, A. Balo-García, I. González-Abraldes, X. C. Ponte, C. D. Díaz and J. C. Millán-Calenti (2015). "Estudio exploratorio sobre el uso de instrumentos de evaluación cognitiva y neuropsicológica en centros de personas mayores de Galicia." Revista Española de Geriatría y Gerontología **50**(2): 62-70.

Fan, J., S. Upadhye and A. Worster (2006). "Understanding receiver operating characteristic (ROC) curves." Cjem **8**(01): 19-20.

Fernández-Blázquez, M. A., J. Ruiz-Sánchez de León, J. A. López-Pina, M. Llanero-Luque, M. Montenegro-Peña and P. Montejo-Carrasco (2012). "Nueva versión reducida

del test de denominación de Boston para mayores de 65 años: aproximación desde la teoría de respuesta al ítem." Rev Neurol **55**: 399-407.

Ferrario, E., L. Seccia, M. Massaia, G. Fonte and M. Molaschi (1998). "Mini-mental state examination and wechsler memory scale subtest of logical memory: Correlation in an over 70-year-old population." Archives of Gerontology and Geriatrics **26**: 175-180.

Fisahn, A., J. Neddens, L. Yan and A. Buonanno (2009). "Neuregulin-1 modulates hippocampal gamma oscillations: implications for schizophrenia." Cereb Cortex **19**(3): 612-618.

Fjell, A. M., L. McEvoy, D. Holland, A. M. Dale and K. B. Walhovd "What is normal in normal aging? Effects of aging, amyloid and Alzheimer's disease on the cerebral cortex and the hippocampus." Progress in Neurobiology(0).

Flames, N., J. E. Long, A. N. Garratt, T. M. Fischer, M. Gassmann, C. Birchmeier, C. Lai, J. L. Rubenstein and O. Marin (2004). "Short- and long-range attraction of cortical GABAergic interneurons by neuregulin-1." Neuron **44**(2): 251-261.

Flicker, C., S. H. Ferris and B. Reisberg (1991). "Mild cognitive impairment in the elderly predictors of dementia." Neurology **41**(7): 1006-1006.

Folstein, M. F., S. E. Folstein and P. R. McHugh (1975). "'Mini-mental state': a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician." Journal of psychiatric research **12**(3): 189-198.

Fontan-Scheitler, L. E., J. Lorenzo-Otero and A. Silveira-Brussain (2004). "[Disorder profile in the Mini-Mental State Examination in patients with mild cognitive impairment]." Rev Neurol **39**(4): 316-321.

Frankfort, S. V., L. R. Tulner, J. P. van Campen, M. M. Verbeek, R. W. Jansen and J. H. Beijnen (2008). "Amyloid beta protein and tau in cerebrospinal fluid and plasma as

biomarkers for dementia: a review of recent literature." Curr Clin Pharmacol **3**(2): 123-131.

Freedman, M., L. Leach, E. Kaplan, G. Winocur, K. I. Shulman and D. C. Delis (1994). Clock drawing: A neuropsychological analysis, Oxford University Press.

Fujimori, M., T. Imamura, H. Yamashita, N. Hirono, Y. Ikejiri, T. Shimomura and E. Mori (1998). "Age at onset and visuocognitive disturbances in Alzheimer disease." Alzheimer Dis Assoc Disord **12**(3): 163-166.

Fuster, J. M. (1999). Memory in the cerebral cortex: An empirical approach to neural networks in the human and nonhuman primate, MIT press.

García-Ogueta, M. (2001). "Mecanismos atencionales y síndromes neuropsicológicos." Revista de Neurología **32**: 463-467.

Gauthier, S., B. Reisberg, M. Zaudig, R. C. Petersen, K. Ritchie, K. Broich, S. Belleville, H. Brodaty, D. Bennett, H. Chertkow, J. L. Cummings, M. de Leon, H. Feldman, M. Ganguli, H. Hampel, P. Scheltens, M. C. Tierney, P. Whitehouse and B. Winblad (2006). "Mild cognitive impairment." Lancet **367**(9518): 1262-1270.

Gauthier, S. and J. Touchon (2005). "Mild cognitive impairment is not a clinical entity and should not be treated." Arch Neurol **62**(7): 1164-1166; discussion 1167.

Gerton, B. K., T. T. Brown, A. Meyer-Lindenberg, P. Kohn, J. L. Holt, R. K. Olsen and K. F. Berman (2004). "Shared and distinct neurophysiological components of the digits forward and backward tasks as revealed by functional neuroimaging." Neuropsychologia **42**(13): 1781-1787.

Glatt, S. J., P. Chayavichitsilp, C. Depp, N. J. Schork and D. V. Jeste (2007). "Successful Aging: From Phenotype to Genotype." Biological Psychiatry **62**(4): 282-293.

Goldberg, T. E., P. D. Harvey, K. A. Wesnes, P. J. Snyder and L. S. Schneider (2015). "Practice effects due to serial cognitive assessment: Implications for preclinical Alzheimer's disease randomized controlled trials." Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring **1**(1): 103-111.

Goldenberg, G. and S. Hagmann (1997). "The meaning of meaningless gestures: A study of visuo-imitative apraxia." Neuropsychologia **35**(3): 333-341.

Gomez, R. G. and D. A. White (2006). "Using verbal fluency to detect very mild dementia of the Alzheimer type." Arch Clin Neuropsychol **21**(8): 771-775.

Goodglass, H., E. Kaplan and B. Barresi (2001). The assessment of aphasia and related disorders, Lippincott Williams & Wilkins.

Grady, C. L., A. R. McIntosh, M. N. Rajah, S. Beig and F. I. Craik (1999). "The effects of age on the neural correlates of episodic encoding." Cerebral Cortex **9**(8): 805-814.

Greenleaf, C. L., R. B. Margolis and G. J. Erker (1985). "Application of the Trail Making Test in differentiating neuropsychological impairment of elderly persons." Percept Mot Skills **61**(3 Pt 2): 1283-1289.

Greicius, M. D., G. Srivastava, A. L. Reiss and V. Menon (2004). "Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI." Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America **101**(13): 4637-4642.

Gruber, O. and D. Y. von Cramon (2003). "The functional neuroanatomy of human working memory revisited: Evidence from 3-T fMRI studies using classical domain-specific interference tasks." Neuroimage **19**(3): 797-809.

Haass, C. and D. J. Selkoe (2007). "Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid beta-peptide." Nat Rev Mol Cell Biol **8**(2): 101-112.

Habert, M.-O., J.-F. Horn, M. Sarazin, J.-A. Lotterie, M. Puel, F. Onen, M. Zanica, F. Portet, J. Touchon and M. Verny (2011). "Brain perfusion SPECT with an automated quantitative tool can identify prodromal Alzheimer's disease among patients with mild cognitive impairment." Neurobiology of aging **32**(1): 15-23.

Hall, J., H. C. Whalley, D. E. Job, B. J. Baig, A. M. McIntosh, K. L. Evans, P. A. Thomson, D. J. Porteous, D. G. Cunningham-Owens, E. C. Johnstone and S. M. Lawrie (2006). "A neuregulin 1 variant associated with abnormal cortical function and psychotic symptoms." Nat Neurosci **9**(12): 1477-1478.

Harold, D., R. Abraham, P. Hollingworth, R. Sims, A. Gerrish, M. L. Hamshere, J. S. Pahwa, V. Moskvin, K. Dowzell, A. Williams, N. Jones, C. Thomas, A. Stretton, A. R. Morgan, S. Lovestone, J. Powell, P. Proitsi, M. K. Lupton, C. Brayne, D. C. Rubinsztein, M. Gill, B. Lawlor, A. Lynch, K. Morgan, K. S. Brown, P. A. Passmore, D. Craig, B. McGuinness, S. Todd, C. Holmes, D. Mann, A. D. Smith, S. Love, P. G. Kehoe, J. Hardy, S. Mead, N. Fox, M. Rossor, J. Collinge, W. Maier, F. Jessen, B. Schurmann, R. Heun, H. van den Bussche, I. Heuser, J. Kornhuber, J. Wiltfang, M. Dichgans, L. Frolich, H. Hampel, M. Hull, D. Rujescu, A. M. Goate, J. S. Kauwe, C. Cruchaga, P. Nowotny, J. C. Morris, K. Mayo, K. Sleegers, K. Bettens, S. Engelborghs, P. P. De Deyn, C. Van Broeckhoven, G. Livingston, N. J. Bass, H. Gurling, A. McQuillin, R. Gwilliam, P. Deloukas, A. Al-Chalabi, C. E. Shaw, M. Tsolaki, A. B. Singleton, R. Guerreiro, T. W. Muhleisen, M. M. Nothen, S. Moebus, K. H. Jockel, N. Klopp, H. E. Wichmann, M. M. Carrasquillo, V. S. Pankratz, S. G. Younkin, P. A. Holmans, M. O'Donovan, M. J. Owen and J. Williams (2009). "Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease." Nat Genet **41**(10): 1088-1093.

Harris, J. A., C. Miniussi, I. M. Harris and M. E. Diamond (2002). "Transient storage of a tactile memory trace in primary somatosensory cortex." J Neurosci **22**(19): 8720-8725.

Harris, K. D. and A. Thiele (2011). "Cortical state and attention." Nat Rev Neurosci **12**(9): 509-523.

Harris, S. E. and I. J. Deary (2011). "The genetics of cognitive ability and cognitive ageing in healthy older people." Trends Cogn Sci **15**(9): 388-394.

Harris, S. E. and I. J. Deary (2011). "The genetics of cognitive ability and cognitive ageing in healthy older people." Trends in cognitive sciences **15**(9): 388-394.

Heckerling, P. S. (2001). "Parametric three-way receiver operating characteristic surface analysis using mathematica." Medical Decision Making **21**(5): 409-417.

Heilman, K. M., L. J. Rothi and E. Valenstein (1982). "Two forms of ideomotor apraxia." Neurology **32**(4): 342-342.

Henke, K. (2010). "A model for memory systems based on processing modes rather than consciousness." Nature Reviews Neuroscience **11**(7): 523-532.

Henry, J. D., J. R. Crawford and L. H. Phillips (2004). "Verbal fluency performance in dementia of the Alzheimer's type: a meta-analysis." Neuropsychologia **42**(9): 1212-1222.

Herrera-Guzmán, I., J. Pena-Casanova, J. Lara, E. Gudayol-Ferre and P. Böhm (2004). "Influence of age, sex, and education on the Visual Object and Space Perception Battery (VOSP) in a healthy normal elderly population." The Clinical Neuropsychologist **18**(3): 385-394.

Herreras, E. B., J. L. S. Cela and U. de León España (2006). "Disfunción ejecutiva: Sintomatología que acompaña a la lesión y/o disfunción del lóbulo frontal." Avances en Salud Mental Relacional **5**(2).

Hirao, K., T. Ohnishi, Y. Hirata, F. Yamashita, T. Mori, Y. Moriguchi, H. Matsuda, K. Nemoto, E. Imabayashi and M. Yamada (2005). "The prediction of rapid conversion to Alzheimer's disease in mild cognitive impairment using regional cerebral blood flow SPECT." Neuroimage **28**(4): 1014-1021.

Hornung, O. P., F. Regen, H. Danker-Hopfe, M. Schredl and I. Heuser (2007). "The Relationship Between REM Sleep and Memory Consolidation in Old Age and Effects of Cholinergic Medication." Biological Psychiatry **61**(6): 750-757.

Howell, R. A., M. M. Saling, D. C. Bradley and S. F. Berkovic (1994). "Interictal language fluency in temporal lobe epilepsy." Cortex **30**(3): 469-478.

Howieson, D. B., N. E. Carlson, M. M. Moore, D. Wasserman, C. D. Abendroth, J. Payne-Murphy and J. A. Kaye (2008). "Trajectory of mild cognitive impairment onset." J Int Neuropsychol Soc **14**(2): 192-198.

Howieson, D. B., A. Dame, R. Camicioli, G. Sexton, H. Payami and J. A. Kaye (1997). "Cognitive markers preceding Alzheimer's dementia in the healthy oldest old." J Am Geriatr Soc **45**(5): 584-589.

Hoyt, B. D., P. J. Massman, C. Schatschneider, N. Cooke and R. S. Doody (2005). "Individual Growth Curve Analysis of APOE ϵ 4-Associated Cognitive Decline in Alzheimer Disease." Archives of neurology **62**(3): 454-459.

Hsieh, S. L. and C. D. Tori (2007). "Normative data on cross-cultural neuropsychological tests obtained from Mandarin-speaking adults across the life span." Arch Clin Neuropsychol **22**(3): 283-296.

Huang, C., L.-O. Wahlund, L. Svensson, B. Winblad and P. Julin (2002). "Cingulate cortex hypoperfusion predicts Alzheimer's disease in mild cognitive impairment." BMC neurology **2**(1): 9.

Huppert, F. A., C. Brayne, C. Gill, E. Paykel and L. Beardsall (1995). "CAMCOG—A concise neuropsychological test to assist dementia diagnosis: Socio-demographic determinants in an elderly population sample." British Journal of Clinical Psychology **34**(4): 529-541.

Hye, A., J. Riddoch-Contreras, A. L. Baird, N. J. Ashton, C. Bazenet, R. Leung, E. Westman, A. Simmons, R. Dobson, M. Sattlecker, M. Lupton, K. Lunnon, A. Keohane, M. Ward, I. Pike, H. D. Zucht, D. Pepin, W. Zheng, A. Tunnicliffe, J. Richardson, S. Gauthier, H. Soininen, I. Kłoszewska, P. Mecocci, M. Tsolaki, B. Vellas and S. Lovestone (2014). "Plasma proteins predict conversion to dementia from prodromal disease." Alzheimer's & Dementia **Pending**(0).

Iqbal, K., F. Liu, C. X. Gong and I. Grundke-Iqbal (2010). "Tau in Alzheimer disease and related tauopathies." Curr Alzheimer Res **7**(8): 656-664.

Ishiwata, A., O. Sakayori, S. Minoshima, S. Mizumura, S. Kitamura and Y. Katayama (2006). "Preclinical evidence of Alzheimer changes in progressive mild cognitive impairment: a qualitative and quantitative SPECT study." Acta neurologica scandinavica **114**(2): 91-96.

Ito, K., E. Mori, H. Fukuyama, K. Ishii, Y. Washimi, T. Asada, S. Mori, K. Meguro, S. Kitamura, H. Hanyu, S. Nakano, H. Matsuda, Y. Kuwabara, K. Hashikawa, T. Momose, Y. Uchida, J. Hatazawa, S. Minoshima, K. Kosaka, T. Yamada and Y. Yonekura (2013). "Prediction of outcomes in MCI with (123)I-IMP-CBF SPECT: a multicenter prospective cohort study." Ann Nucl Med **27**(10): 898-906.

Ittner, L. M. and J. Gotz (2011). "Amyloid-beta and tau--a toxic pas de deux in Alzheimer's disease." Nat Rev Neurosci **12**(2): 65-72.

Iverson, G. L. and D. S. Tulsky (2003). "Detecting malingering on the WAIS-III: Unusual Digit Span performance patterns in the normal population and in clinical groups." Archives of Clinical Neuropsychology **18**(1): 1-9.

Jack, C., R. C. Petersen, Y. C. Xu, P. C. O'Brien, G. E. Smith, R. J. Ivnik, B. F. Boeve, S. C. Waring, E. G. Tangalos and E. Kokmen (1999). "Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment." Neurology **52**(7): 1397-1397.

Jernigan, T. L., S. L. Archibald, C. Fennema-Notestine, A. C. Gamst, J. C. Stout, J. Bonner and J. R. Hesselink (2001). "Effects of age on tissues and regions of the cerebrum and cerebellum." Neurobiology of Aging **22**(4): 581-594.

Jo, S. A., K. Ahn, E. Kim, H.-S. Kim, I. Jo, D. K. Kim, C. Han and M. H. Park (2008). "Association of BACE1 gene polymorphism with Alzheimer's disease in Asian populations: meta-analysis including Korean samples." Dementia and geriatric cognitive disorders **25**(2): 165-169.

Johnson, D. K., M. Storandt and D. A. Balota (2003). "Discourse analysis of logical memory recall in normal aging and in dementia of the Alzheimer type." Neuropsychology **17**(1): 82.

Jones, R. N., J. Manly, M. M. Glymour, D. M. Rentz, A. L. Jefferson and Y. Stern (2011). "Conceptual and measurement challenges in research on cognitive reserve." Journal of the International Neuropsychological Society **17**(04): 593-601.

Jonker, C., M. I. Geerlings and B. Schmand (2000). "Are memory complaints predictive for dementia? A review of clinical and population-based studies." Int J Geriatr Psychiatry **15**(11): 983-991.

Jonker, C., B. Schmand, J. Lindeboom, L. M. Havekes and L. J. Launer (1998). "Association between apolipoprotein E epsilon4 and the rate of cognitive decline in

community-dwelling elderly individuals with and without dementia." Arch Neurol **55**(8): 1065-1069.

Julie M, W., C. Sharon A and A.-Z. Lisa (2012). "Neural correlates of developmental coordination disorder: the Mirror Neuron System Hypothesis." Journal of Behavioral and Brain Science **2012**.

Jun, G., A. C. Naj, G. W. Beecham, L. S. Wang, J. Buross, P. J. Gallins, J. D. Buxbaum, N. Ertekin-Taner, M. D. Fallin, R. Friedland, R. Inzelberg, P. Kramer, E. Rogava, P. St George-Hyslop, L. B. Cantwell, B. A. Dombroski, A. J. Saykin, E. M. Reiman, D. A. Bennett, J. C. Morris, K. L. Lunetta, E. R. Martin, T. J. Montine, A. M. Goate, D. Blacker, D. W. Tsuang, D. Beekly, L. A. Cupples, H. Hakonarson, W. Kukull, T. M. Foroud, J. Haines, R. Mayeux, L. A. Farrer, M. A. Pericak-Vance and G. D. Schellenberg (2010). "Meta-analysis confirms CR1, CLU, and PICALM as alzheimer disease risk loci and reveals interactions with APOE genotypes." Arch Neurol **67**(12): 1473-1484.

Kalaria, R. N., M. Harshbarger-Kelly, D. L. Cohen and D. R. D. Premkumar (1996). "Molecular aspects of inflammatory and immune responses in Alzheimer's disease." Neurobiology of Aging **17**(5): 687-693.

Kan, R., B. Wang, C. Zhang, F. Jin, Z. Yang, S. Ji, Z. Lu, C. Zheng and L. Wang (2005). "Genetic association of BACE1 gene polymorphism C786G with late-onset Alzheimer's disease in Chinese." Journal of molecular neuroscience **25**(2): 127-131.

Kantowitz, B., H. Roediger III and D. Elmes (2014). Experimental psychology, Cengage Learning.

Kaplan, E. (1988). "The process approach to neuropsychological assessment." Aphasiology **2**(3-4): 309-311.

Kauwe, J. S., C. Cruchaga, S. Bertelsen, K. Mayo, W. Latu, P. Nowotny, A. L. Hinrichs, A. M. Fagan, D. M. Holtzman and A. M. Goate (2010). "Validating predicted

biological effects of Alzheimer's disease associated SNPs using CSF biomarker levels." J Alzheimers Dis **21**(3): 833-842.

Kayser, M. (2013). "Editors' Pick: mad and genius in the same gene?" Investigative genetics **4**(1): 14.

Kellogg, R. T. (2011). Fundamentals of cognitive psychology, Sage.

Keri, S. (2009). "Genes for psychosis and creativity: a promoter polymorphism of the neuregulin 1 gene is related to creativity in people with high intellectual achievement." Psychol Sci **20**(9): 1070-1073.

Kern, R. S., W. G. Van Gorp, J. L. Cummings, W. S. Brown and S. S. Osato (1992). "Confabulation in Alzheimer's disease." Brain and cognition **19**(2): 172-182.

Kilada, S., A. Gamaldo, E. A. Grant, A. Moghekar, J. C. Morris and R. J. O'Brien (2005). "Brief screening tests for the diagnosis of dementia: comparison with the mini-mental state exam." Alzheimer Disease & Associated Disorders **19**(1): 8-16.

Kivipelto, M., E. L. Helkala, M. P. Laakso, T. Hanninen, M. Hallikainen, K. Alhainen, S. Iivonen, A. Mannermaa, J. Tuomilehto, A. Nissinen and H. Soininen (2002). "Apolipoprotein E epsilon4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer disease." Ann Intern Med **137**(3): 149-155.

Klekociuk, S. Z. and M. J. Summers (2014). "Lowered performance in working memory and attentional sub-processes are most prominent in multi-domain amnesic mild cognitive impairment subtypes." Psychogeriatrics **14**(1): 63-71.

Konrad, A., G. Vucurevic, F. Musso, P. Stoeter, N. Dahmen and G. Winterer (2009). "ErbB4 genotype predicts left frontotemporal structural connectivity in human brain." Neuropsychopharmacology **34**(3): 641-650.

Korf, E. S., L. O. Wahlund, P. J. Visser and P. Scheltens (2004). "Medial temporal lobe atrophy on MRI predicts dementia in patients with mild cognitive impairment." Neurology **63**(1): 94-100.

Kornhuber, H. H. (1973). Neural Control of Input into Long Term Memory: Limbic System and Amnesic Syndrome in Man. Memory and Transfer of Information. H. Zippel, Springer US: 1-22.

Kramer, J., D. Delis and E. Kaplan (1988). "The California Discourse Memory Test." New York: The Psychological Corporation.

Lakatos, A., O. Derbeneva, D. Younes, D. Keator, T. Bakken, M. Lvova, M. Brandon, G. Guffanti, D. Reglodi, A. Saykin, M. Weiner, F. Macciardi, N. Schork, D. C. Wallace and S. G. Potkin (2010). "Association between mitochondrial DNA variations and Alzheimer's disease in the ADNI cohort." Neurobiology of Aging **31**(8): 1355-1363.

LaRue, A., L. J. Romero, I. E. Ortiz, H. Chi Lang and R. D. Lindeman (1999). "Neuropsychological performance of Hispanic and non-Hispanic older adults: An epidemiologic survey." The Clinical Neuropsychologist **13**(4): 474-486.

Laws, K. R., A. Duncan and T. M. Gale (2010). "'Normal' semantic-phonemic fluency discrepancy in Alzheimer's disease? A meta-analytic study." Cortex **46**(5): 595-601.

Lee, E., K. Akanuma, M. Meguro, H. Ishii, S. Yamaguchi and K. Meguro (2007). "Confabulations in remembering past and planning future are associated with psychiatric symptoms in Alzheimer's disease." Arch Clin Neuropsychol **22**(8): 949-956.

Lehmann, D. J., M. Schuur, D. R. Warden, N. Hammond, O. Belbin, H. Kolsch, M. G. Lehmann, G. K. Wilcock, K. Brown, P. G. Kehoe, C. M. Morris, R. Barker, E. Coto, V. Alvarez, P. Deloukas, I. Mateo, R. Gwilliam, O. Combarros, A. Arias-Vasquez, Y. S. Aulchenko, M. A. Ikram, M. M. Breteler, C. M. van Duijn, A. Oulhaj, R. Heun, M. Cortina-Borja, K. Morgan, K. Robson and A. D. Smith (2012). "Transferrin and HFE

genes interact in Alzheimer's disease risk: the Epistasis Project." Neurobiol Aging **33**(1): 202.e201-213.

Lehmann, D. J., M. Worwood, R. Ellis, V. L. Wimhurst, A. T. Merryweather-Clarke, D. R. Warden, A. D. Smith and K. J. Robson (2006). "Iron genes, iron load and risk of Alzheimer's disease." J Med Genet **43**(10): e52.

Lehmann, M., E. L. Koedam, J. Barnes, J. W. Bartlett, F. Barkhof, M. P. Wattjes, J. M. Schott, P. Scheltens and N. C. Fox (2013). "Visual ratings of atrophy in MCI: prediction of conversion and relationship with CSF biomarkers." Neurobiology of Aging **34**(1): 73-82.

Lezak, M. (1991). Emotional impact of cognitive inefficiencies in mild head trauma. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, SWETS ZEITLINGER PUBLISHERS PO BOX 825, 2160 SZ LISSE, NETHERLANDS.

Lezak, M. D. (2012). Neuropsychological assessment. Oxford ; New York, Oxford University Press.

Lin, X., G. Koelsch, S. Wu, D. Downs, A. Dashti and J. Tang (2000). "Human aspartic protease memapsin 2 cleaves the beta-secretase site of beta-amyloid precursor protein." Proc Natl Acad Sci U S A **97**(4): 1456-1460.

Lindeboom, J., B. Schmand, L. Tulner, G. Walstra and C. Jonker (2002). "Visual association test to detect early dementia of the Alzheimer type." J Neurol Neurosurg Psychiatry **73**(2): 126-133.

Lissemore, F., S. Lenio, A. Lerner, P. Ogrocki, J. Sams, K. Smyth, C. Tatsuoka, W. Woyczynski, E. Welter and M. Sajatovic (2015). "Semantic Recall Speed in Older Adults, Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease (P6. 207)." Neurology **84**(14 Supplement): P6. 207.

Liu, W. W., S. Todd, D. Craig, A. P. Passmore, D. T. R. Coulson, S. Murphy, G. B. Irvine and J. A. Johnston (2007). "Elevated platelet beta-secretase activity in mild cognitive impairment." Dementia and Geriatric Cognitive Disorders **24**(6): 464-468.

Lobo, A., V. Escobar, J. Ezquerro and A. Seva Díaz (1980). "" El Mini-Examen Cognoscitivo"(Un test sencillo, práctico, para detectar alteraciones intelectuales en pacientes psiquiátricos)." Revista de psiquiatría y Psicología Médica.

Locke, P. A., P. M. Conneally, R. E. Tanzi, J. F. Gusella and J. L. Haines (1995). "Apolipoprotein E4 allele and Alzheimer disease: examination of allelic association and effect on age at onset in both early- and late-onset cases." Genet Epidemiol **12**(1): 83-92.

Lojo Seoane, C. (2013). "Efecto de la reserva cognitiva en el Deterioro Cognitivo Ligerero."

Lopez, O. L., W. J. Jagust, S. T. DeKosky, J. T. Becker, A. Fitzpatrick, C. Dulberg, J. Breitner, C. Lyketsos, B. Jones and C. Kawas (2003). "Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 1." Archives of neurology **60**(10): 1385-1389.

Lorente Rovira, E., G. Berrios, P. McKenna, M. Moro Ipola and J. M. Villagrán Moreno (2011). "Confabulaciones (I): Concepto, clasificación y neuropatología."

Lukatela, K., P. Malloy, M. Jenkins and R. Cohen (1998). "The naming deficit in early Alzheimer's and vascular dementia." Neuropsychology **12**(4): 565.

Luo, J. and C. Xiong (2012). "DiagTest3Grp: An R package for analyzing diagnostic tests with three ordinal groups." Journal of statistical software **51**(3): 1.

Mackey, K., P. Williams, S. Seim and P. Chomczynski (1996). "The use of DNAzol for the rapid isolation of genomic DNA from whole blood." Biomedical Products Supplement 3: 13-15.

Mahurin, R. K., D. I. Velligan, B. Hazleton, J. Mark Davis, S. Eckert and A. L. Miller (2006). "Trail making test errors and executive function in schizophrenia and depression." Clin Neuropsychol **20**(2): 271-288.

Mancuso, M., F. Coppede, L. Migliore, G. Siciliano and L. Murri (2006). "Mitochondrial dysfunction, oxidative stress and neurodegeneration." J Alzheimers Dis **10**(1): 59-73.

Mansbach, W. E., R. A. Mace and K. M. Clark (2015). "Mild cognitive impairment (MCI) in long-term care patients: subtype classification and occurrence." Aging Ment Health: 1-6.

Manubens Bertrán, J. (2002). "Epidemiología del deterioro cognitivo ligero." Neurología. **17**(7): 1-9.

Manzanero, A. L. (2006). "Procesos automáticos y controlados de memoria: Modelo Asociativo (HAM) vs. Sistema de Procesamiento General Abstracto." Revista de Psicología General y Aplicada **59**(3): 373-412.

Manzanero, A. L. (2008). Psicología del testimonio : una aplicación de los estudios sobre la memoria. Madrid, Pirámide.

Mapstone, M., K. Dickerson and C. J. Duffy (2008). "Distinct mechanisms of impairment in cognitive ageing and Alzheimer's disease." Brain **131**(Pt 6): 1618-1629.

Marcos, A., P. Gil, A. Barabash, R. Rodriguez, M. Encinas, C. Fernández and J. A. Cabranes (2006). "Neuropsychological markers of progression from mild cognitive

impairment to Alzheimer's disease." American Journal of Alzheimer's disease and other Dementias **21**(3): 189-196.

Marquis, S., M. M. Moore, D. B. Howieson, G. Sexton, H. Payami, J. A. Kaye and R. Camicioli (2002). "Independent predictors of cognitive decline in healthy elderly persons." Arch Neurol **59**(4): 601-606.

McClelland, J. L., B. L. McNaughton and R. C. O'Reilly (1995). "Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory." Psychological review **102**(3): 419.

McDonald, C. R., L. Gharapetian, L. K. McEvoy, C. Fennema-Notestine, D. J. Hagler Jr, D. Holland and A. M. Dale (2012). "Relationship between regional atrophy rates and cognitive decline in mild cognitive impairment." Neurobiology of Aging **33**(2): 242-253.

McKhann, G. M., D. S. Knopman, H. Chertkow, B. T. Hyman, C. R. Jack, C. H. Kawas, W. E. Klunk, W. J. Koroshetz, J. J. Manly and R. Mayeux (2011). "The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease." Alzheimer's & Dementia **7**(3): 263-269.

McQueen, M. B., L. Bertram, C. Lange, K. D. Becker, M. S. Albert, R. E. Tanzi and D. Blacker (2007). "Exploring candidate gene associations with neuropsychological performance." Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet **144b**(8): 987-991.

Mecklinger, A. (2010). "The control of long-term memory: Brain systems and cognitive processes." Neuroscience & Biobehavioral Reviews **34**(7): 1055-1065.

Merriam-Webster. (2015). "Neuroscience", from <http://www.merriam-webster.com/medical/neuroscience>.

Mewton, L., P. Sachdev, T. Anderson, M. Sunderland and G. Andrews (2014). "Demographic, Clinical, and Lifestyle Correlates of Subjective Memory Complaints in the Australian Population." The American Journal of Geriatric Psychiatry **22**(11): 1222-1232.

Mez, J., S. Cosentino, A. M. Brickman, E. D. Huey, J. J. Manly and R. Mayeux (2013). "Dysexecutive versus amnesic Alzheimer disease subgroups: analysis of demographic, genetic, and vascular factors." Alzheimer Dis Assoc Disord **27**(3): 218-225.

Mielke, M. M., N. J. Haughey, V. V. R. Bandaru, H. Zetterberg, K. Blennow, U. Andreasson, S. C. Johnson, C. E. Gleason, H. M. Blazel, L. Puglielli, M. A. Sager, S. Asthana and C. M. Carlsson (2014). "Cerebrospinal fluid sphingolipids, β -amyloid, and tau in adults at risk for Alzheimer's disease." Neurobiology of Aging **35**(11): 2486-2494.

Miller, G. A. (1956). "The magical number seven plus or minus two: some limits on our capacity for processing information." Psychol Rev **63**(2): 81-97.

Mitchell, A. J. (2009). "CSF phosphorylated tau in the diagnosis and prognosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a meta-analysis of 51 studies." J Neurol Neurosurg Psychiatry **80**(9): 966-975.

Mitchell, A. J. (2009). "A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment." Journal of psychiatric research **43**(4): 411-431.

Molinuevo, J. L., P. Ripolles, M. Simó, A. Lladó, J. Olives, M. Balasa, A. Antonell, A. Rodriguez-Fornells and L. Rami (2014). "White matter changes in preclinical Alzheimer's disease: a magnetic resonance imaging-diffusion tensor imaging study on cognitively normal older people with positive amyloid β protein 42 levels." Neurobiology of Aging **Pending**.

Monsch, A. U., M. W. Bondi, N. Butters, D. P. Salmon, R. Katzman and L. J. Thal (1992). "Comparisons of verbal fluency tasks in the detection of dementia of the Alzheimer type." Arch Neurol **49**(12): 1253-1258.

Mossman, D. (1999). "Three-way rocs." Medical Decision Making **19**(1): 78-89.

Moya Anegón, F. d., V. Herrero Solana and V. Guerrero Bote (2007). "La aplicación de redes neuronales artificiales (RNA): a la recuperación de la información." Bibliodoc: anuari de biblioteconomia, documentació i informació: 147-164.

Moye, J. (1997). "Nonverbal memory assessment with designs: Construct validity and clinical utility." Neuropsychology review **7**(4): 157-170.

Muangpaisan, W., S. Intalaporn and P. Assantachai (2010). "Digit span and verbal fluency tests in patients with mild cognitive impairment and normal subjects in Thai-community." J Med Assoc Thai **93**(2): 224-230.

Müller, N. and R. Knight (2006). "The functional neuroanatomy of working memory: contributions of human brain lesion studies." Neuroscience **139**(1): 51-58.

Mungas, D., S. C. Marshall, M. Weldon, M. Haan and B. R. Reed (1996). "Age and education correction of Mini-Mental State Examination for English and Spanish-speaking elderly." Neurology **46**(3): 700-706.

Myers, R., E. Schaefer, P. Wilson, R. d'Agostino, J. Ordovas, A. Espino, R. Au, R. White, J. Knoefel and J. Cobb (1996). "Apolipoprotein E element 4 association with dementia in a population-based study The Framingham Study." Neurology **46**(3): 673-677.

Nagahama, Y., T. Okina and N. Suzuki (2014). "Impaired imitation of gestures in mild dementia: comparison of dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease and vascular dementia." J Neurol Neurosurg Psychiatry.

Naveh-Benjamin, M., M. Moscovitch and H. L. Roediger III (2013). Perspectives on Human Memory and Cognitive Aging: Essays in Honor of Fergus Craik, Psychology Press.

NCBI, w. (2015). "Homology Map Table for human chromosome 19." from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>.

Nicodemus, K. K., A. J. Law, E. Radulescu, A. Luna, B. Kolachana, R. Vakkalanka, D. Rujescu, I. Giegling, R. E. Straub, K. McGee, B. Gold, M. Dean, P. Muglia, J. H. Callicott, H. Y. Tan and D. R. Weinberger (2010). "Biological validation of increased schizophrenia risk with NRG1, ERBB4, and AKT1 epistasis via functional neuroimaging in healthy controls." Arch Gen Psychiatry **67**(10): 991-1001.

Nicodemus, K. K., A. Luna, R. Vakkalanka, T. Goldberg, M. Egan, R. E. Straub and D. R. Weinberger (2006). "Further evidence for association between ErbB4 and schizophrenia and influence on cognitive intermediate phenotypes in healthy controls." Mol Psychiatry **11**(12): 1062-1065.

Nordlund, A., S. Rolstad, P. Hellström, M. Sjögren, S. Hansen and A. Wallin (2005). "The Goteborg MCI study: mild cognitive impairment is a heterogeneous condition." Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry **76**(11): 1485-1490.

Norris, G. and R. L. Tate (2000). "The Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS): Ecological, concurrent and construct validity." Neuropsychological rehabilitation **10**(1): 33-45.

Nutter-Upham, K. E., A. J. Saykin, L. A. Rabin, R. M. Roth, H. A. Wishart, N. Pare and L. A. Flashman (2008). "Verbal fluency performance in amnesic MCI and older adults with cognitive complaints." Arch Clin Neuropsychol **23**(3): 229-241.

O'Hara, R., J. A. Yesavage, H. C. Kraemer, M. Mauricio, L. F. Friedman and G. M. Murphy, Jr. (1998). "The APOE epsilon4 allele is associated with decline on delayed

recall performance in community-dwelling older adults." J Am Geriatr Soc **46**(12): 1493-1498.

Organización Mundial de la Salud. (2004). CIE 10. Trastornos mentales y del comportamiento : descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico. Madrid, Meditor.

Palomo, T. and M. Á. J. Arriero (2009). Manual de psiquiatría, ENE Publicidad.

Paolo, A. M., A. I. Tröster, K. T. Blackwell, W. C. Koller and B. N. Axelrod (1996). "Utility of a Wisconsin Card Sorting Test short form in persons with Alzheimer's and Parkinson's disease." Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology **18**(6): 892-897.

Pasquini, L., M. Scherr, M. Tahmasian, C. Meng, N. E. Myers, M. Ortner, M. Mühlau, A. Kurz, H. Förstl, C. Zimmer, T. Grimmer, A. M. Wohlschläger, V. Riedl and C. Sorg (2014). "Link between hippocampus' raised local and eased global intrinsic connectivity in AD." Alzheimer's & Dementia **10**(Pending).

Payami, H., J. Kaye, L. L. Heston, T. D. Bird and G. D. Schellenberg (1993). "Apolipoprotein E genotype and Alzheimer's disease." Lancet **342**(8873): 738.

Payton, A. (2009). "The impact of genetic research on our understanding of normal cognitive ageing: 1995 to 2009." Neuropsychol Rev **19**(4): 451-477.

Pena-Casanova, J., S. Quinones-Ubeda, M. Quintana-Aparicio, M. Aguilar, D. Badenes, J. L. Molinuevo, L. Torner, A. Robles, M. S. Barquero, C. Villanueva, C. Antunez, C. Martinez-Parra, A. Frank-Garcia, A. Sanz, M. Fernandez, V. Alfonso, J. M. Sol and R. Blesa (2009). "Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for verbal span, visuospatial span, letter and number sequencing, trail making test, and symbol digit modalities test." Arch Clin Neuropsychol **24**(4): 321-341.

Pennanen, C., M. Kivipelto, S. Tuomainen, P. Hartikainen, T. Hänninen, M. P. Laakso, M. Hallikainen, M. Vanhanen, A. Nissinen, E.-L. Helkala, P. Vainio, R. Vanninen, K. Partanen and H. Soininen (2004). "Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early AD." Neurobiology of Aging **25**(3): 303-310.

Peña-Casanova, J., N. G. Fombuena and J. G. Fullà (2004). Test neuropsicológicos: fundamentos para una neurología clínica basada en evidencias, Elsevier España.

Peña-Casanova, J., A. J. i Esparcia, D. G. i Saladié and J. G. Olmos (1991). Normalidad, semiología y patología neuropsicológicas: programa integrado de exploración neuropsicológica "Test Barcelona", Masson.

Peña-Casanova, J., G. Sánchez-Benavides, S. de Sola, R. M. Manero-Borrás and M. Casals-Coll (2012). "Neuropsychology of Alzheimer's Disease." Archives of Medical Research **43**(8): 686-693.

Petersen, R. C. (2004). "Mild cognitive impairment as a diagnostic entity." J Intern Med **256**(3): 183-194.

Petersen, R. C., R. Doody, A. Kurz, R. C. Mohs, J. C. Morris, P. V. Rabins, K. Ritchie, M. Rossor, L. Thal and B. Winblad (2001). "Current concepts in mild cognitive impairment." Archives of neurology **58**(12): 1985-1992.

Petersen, R. C. and J. C. Morris (2005). "Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target." Arch Neurol **62**(7): 1160-1163; discussion 1167.

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

Petersen, R. C., G. E. Smith, S. C. Waring, R. J. Ivnik, E. Kokmen and E. G. Tangalos (1997). "Aging, memory, and mild cognitive impairment." Int Psychogeriatr **9 Suppl 1**: 65-69.

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

Peterson, L. R. and M. J. Peterson (1959). "Short-term retention of individual verbal items." J Exp Psychol **58**: 193-198.

Pfeffer, R. I., T. T. Kurosaki, C. H. Harrah, J. M. Chance and S. Filos (1982). "Measurement of Functional Activities in Older Adults in the Community." Journal of Gerontology **37**(3): 323-329.

Phillips, I. B. (2011). "Perception and iconic memory: what Sperling doesn't show." Mind & Language **26**(4): 381-411.

Pillai, J. A., A. Bonner-Jackson, E. Walker, L. Mourany and J. L. Cummings (2014). "Higher Working Memory Predicts Slower Functional Decline in Autopsy-Confirmed Alzheimer's Disease." Dementia and geriatric cognitive disorders **38**(3-4): 224-233.

Poirier, J. (1994). "Apolipoprotein E in animal models of CNS injury and in Alzheimer's disease." Trends in neurosciences **17**(12): 525-530.

Poirier, J. (1996). "Apolipoprotein E in the brain and its role in Alzheimer's disease." Journal of Psychiatry and Neuroscience **21**(2): 128.

Popp, J., S. Wolfsgruber, I. Heuser, O. Peters, M. Hull, J. Schroder, H. J. Moller, P. Lewczuk, A. Schneider, H. Jahn, C. Luckhaus, R. Perneczky, L. Frolich, M. Wagner, W. Maier, J. Wiltfang, J. Kornhuber and F. Jessen (2015). "Cerebrospinal fluid cortisol

and clinical disease progression in MCI and dementia of Alzheimer's type." Neurobiol Aging **36**(2): 601-607.

Portet, F., P. Ousset, P. Visser, G. Frisoni, F. Nobili, P. Scheltens, B. Vellas and J. Touchon (2006). "Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease." Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry **77**(6): 714-718.

Pozo, J. I. (1989). Teorías cognitivas del aprendizaje, Ediciones Morata.

Pradier, C., C. Sakarovitch, F. Le Duff, R. Layese, A. Metelkina, S. Anthony, K. Tifratene and P. Robert (2014). "The Mini Mental State Examination at the Time of Alzheimer's Disease and Related Disorders Diagnosis, According to Age, Education, Gender and Place of Residence: A Cross-Sectional Study among the French National Alzheimer Database." PLoS One **9**(8): e103630.

Price, S. E., G. J. Kinsella, B. Ong, E. Mullaly, M. Phillips, L. Pagnadasa-Fox, D. Perre and E. Storey (2010). "Learning and memory in amnesic mild cognitive impairment: contribution of working memory." J Int Neuropsychol Soc **16**(2): 342-351.

Qiu, Z., D. K. Strickland, B. T. Hyman and G. W. Rebeck (1999). "Alpha2-macroglobulin enhances the clearance of endogenous soluble beta-amyloid peptide via low-density lipoprotein receptor-related protein in cortical neurons." J Neurochem **73**(4): 1393-1398.

Rabin, L. A., N. Paré, A. J. Saykin, M. J. Brown, H. A. Wishart, L. A. Flashman and R. B. Santulli (2009). "Differential memory test sensitivity for diagnosing amnesic mild cognitive impairment and predicting conversion to Alzheimer's disease." Aging, Neuropsychology, and Cognition **16**(3): 357-376.

Rainville, C., H. Amieva, S. Lafont, J.-F. Dartigues, J.-M. Orgogozo and C. Fabrigoule (2002). "Executive function deficits in patients with dementia of the Alzheimer's type: a

study with a Tower of London task." Archives of clinical neuropsychology **17**(6): 513-530.

Rebollo, M. A. and S. Montiel (2006). "Atención y funciones ejecutivas." Rev Neurol **42**(Supl 2): S3-S7.

Reisberg, B. (1987). "Functional assessment staging (FAST)." Psychopharmacology bulletin **24**(4): 653-659.

Reisberg, B., S. H. Ferris, M. J. de Leon and T. Crook (1982). "The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia." The American journal of psychiatry.

Reuter-Lorenz, P. A., J. Jonides, E. E. Smith, A. Hartley, A. Miller, C. Marshuetz and R. A. Koeppel (2000). "Age differences in the frontal lateralization of verbal and spatial working memory revealed by PET." Journal of cognitive neuroscience **12**(1): 174-187.

Reverberi, C., P. Cherubini, S. Baldinelli and S. Luzzi (2014). "Semantic fluency: Cognitive basis and diagnostic performance in focal dementias and Alzheimer's disease." Cortex **54**: 150-164.

Ringman, J. M., L. D. Medina, Y. Rodriguez-Agudelo, M. Chavez, P. Lu and J. L. Cummings (2009). "Current concepts of mild cognitive impairment and their applicability to persons at-risk for familial Alzheimer's disease." Current Alzheimer Research **6**(4): 341.

Ripich, D. N., S. A. Petrill, P. J. Whitehouse and E. W. Ziol (1995). "Gender differences in language of AD patients: a longitudinal study." Neurology **45**(2): 299-302.

Riva, D. and C. Giorgi (2000). "The cerebellum contributes to higher functions during development." Brain **123**(5): 1051-1061.

Rizzo, M., S. W. Anderson, J. Dawson, R. Myers and K. Ball (2000). "Visual attention impairments in Alzheimer's disease." Neurology **54**(10): 1954-1959.

Rocchi, A., S. Pellegrini, G. Siciliano and L. Murri (2003). "Causative and susceptibility genes for Alzheimer's disease: a review." Brain Research Bulletin **61**(1): 1-24.

Rohrer, D., D. P. Salmon, J. T. Wixted and J. S. Paulsen (1999). "The disparate effects of Alzheimer's disease and Huntington's disease on semantic memory." Neuropsychology **13**(3): 381.

Rolstad, S., A. Nordlund, C. Eckerström, M. Gustavsson, H. Zetterberg and A. Wallin (2008). "Cognitive reserve in relation to abeta42 in patients converting from MCI to dementia-a follow-up report." Dementia and geriatric cognitive disorders **28**(2): 110-115.

Roper, Z. J. and S. P. Vecera (2013). "Visual short-term memory load strengthens selective attention." Psychon Bull Rev.

Roth, M. and S. L. Pousa (2003). CAMDEX-R: prueba de exploración Cambridge revisada para la valoración de los trastornos mentales en la vejez: manual, Tea.

Rowe, J. W. and R. L. Kahn (1997). "Successful aging." The gerontologist **37**(4): 433-440.

Roy, K., J. C. Murtie, B. F. El-Khodor, N. Edgar, S. P. Sardi, B. M. Hooks, M. Benoit-Marand, C. Chen, H. Moore and P. O'Donnell (2007). "Loss of erbB signaling in oligodendrocytes alters myelin and dopaminergic function, a potential mechanism for neuropsychiatric disorders." Proceedings of the National Academy of Sciences **104**(19): 8131-8136.

Rubin, E. H., M. Storandt, J. P. Miller, D. A. Kinscherf, E. A. Grant, J. C. Morris and L. Berg (1998). "A prospective study of cognitive function and onset of dementia in cognitively healthy elders." Arch Neurol **55**(3): 395-401.

Rypma, B. and M. D'Esposito (2000). "Isolating the neural mechanisms of age-related changes in human working memory." Nature neuroscience **3**(5): 509-515.

Sa, F., P. Pinto, C. Cunha, R. Lemos, L. Letra, M. Simoes and I. Santana (2012). "Differences between Early and Late-Onset Alzheimer's Disease in Neuropsychological Tests." Front Neurol **3**: 81.

Sakaguchi, M. and Y. Hayashi (2012). "Catching the engram: strategies to examine the memory trace." Mol Brain **5**: 32.

Salmon, D. P., W. C. Heindel and K. L. Lange (1999). "Differential decline in word generation from phonemic and semantic categories during the course of Alzheimer's disease: implications for the integrity of semantic memory." J Int Neuropsychol Soc **5**(7): 692-703.

Salmon, D. P., R. Thomas, M. Pay, A. Booth, C. Hofstetter, L. Thal and R. Katzman (2002). "Alzheimer's disease can be accurately diagnosed in very mildly impaired individuals." Neurology **59**(7): 1022-1028.

Salthouse, T. (2009). Major issues in cognitive aging, Oxford University Press.

Salthouse, T. A. (2011). "What cognitive abilities are involved in trail-making performance?" Intelligence **39**(4): 222-232.

Samaranch, L., S. Cervantes, A. Barabash, A. Alonso, J. A. Cabranes, I. Lamet, I. Ancín, E. Lorenzo, P. Martínez-Lage and A. Marcos (2010). "The effect of MAPT H1 and APOE ϵ 4 on transition from mild cognitive impairment to dementia." Journal of Alzheimer's Disease **22**(4): 1065.

San Pedro, E. C., G. Deutsch, H. G. Liu and J. M. Mountz (2000). "Frontotemporal decreases in rCBF correlate with degree of dysnomia in primary progressive aphasia." J Nucl Med **41**(2): 228-233.

Sánchez-Benavides, G., B. Gómez-Ansón, M. Quintana, Y. Vives, R. Manero, A. Sainz, R. Blesa, J. Molinuevo and J. Peña-Casanova (2010). "Problem-solving abilities and frontal lobe cortical thickness in healthy aging and mild cognitive impairment." Journal of the International Neuropsychological Society **16**(05): 836-845.

Sánchez-Benavides, G., B. Gómez-Ansón, A. Sainz, Y. Vives, M. Delfino and J. Peña-Casanova (2010). "Manual validation of FreeSurfer's automated hippocampal segmentation in normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer Disease subjects." Psychiatry Research: Neuroimaging **181**(3): 219-225.

Sánchez-Rodríguez, J. L. and C. Torrellas-Morales (2011). "Revisión del constructo deterioro cognitivo leve: aspectos generales." Rev Neurol **52**(5): 300-305.

Schacter, D. (1987). "Implicit Memory: History and Current Status." Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition **13**(3): 501-518.

Schacter, D. L. and R. L. Buckner (1998). "Priming and the brain." Neuron **20**(2): 185-195.

Schliebs, R. and T. Arendt (2011). "The cholinergic system in aging and neuronal degeneration." Behav Brain Res **221**(2): 555-563.

Schmahmann, J. D. and D. Caplan (2006). "Cognition, emotion and the cerebellum." Brain **129**(2): 290-292.

Schmahmann, J. D. and J. C. Sherman (1998). "The cerebellar cognitive affective syndrome." Brain **121**(4): 561-579.

Schmajuk, N. A. and J. J. DiCarlo (1992). "Stimulus configuration, classical conditioning, and hippocampal function." Psychological review **99**(2): 268.

Schmand, B., C. Jonker, C. Hooijer and J. Lindeboom (1996). "Subjective memory complaints may announce dementia." Neurology **46**(1): 121-125.

Schott, B. H., R. N. Henson, A. Richardson-Klavehn, C. Becker, V. Thoma, H.-J. Heinze and E. Düzel (2005). "Redefining implicit and explicit memory: The functional neuroanatomy of priming, remembering, and control of retrieval." Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America **102**(4): 1257-1262.

Schott, B. H., A. Richardson-Klavehn, R. N. Henson, C. Becker, H.-J. Heinze and E. Düzel (2006). "Neuroanatomical dissociation of encoding processes related to priming and explicit memory." The Journal of Neuroscience **26**(3): 792-800.

Schrijnemaekers, A. M., C. A. de Jager, E. Hogervorst and M. M. Budge (2006). "Cases with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease fail to benefit from repeated exposure to episodic memory tests as compared with controls." J Clin Exp Neuropsychol **28**(3): 438-455.

Schubert, C. (2006). "Alzheimer disease: BACE1 branches out." Nat Med **12**(10): 1123.

Sentíes-Madrid, H. and B. Estañol-Vidal (2006). "Demencias reversibles y demencias tratables." Revista de neurología **43**(2): 101-112.

Shastry, B. S. and F. J. Giblin (1999). "Genes and susceptible loci of Alzheimer's disease." Brain research bulletin **48**(2): 121-127.

Shiffrin, R. M. (1975). "Short-term store: The basis for a memory system." Cognitive theory **1**: 193-218.

Shum, D. H., K. A. McFarland and J. D. Bain (1990). "Construct validity of eight tests of attention: Comparison of normal and closed head injured samples." The Clinical Neuropsychologist **4**(2): 151-162.

Smith, G. E. and M. W. Bondi (2013). Mild Cognitive Impairment and Dementia: Definitions, Diagnosis, and Treatment, Oxford University Press.

Solé, X., E. Guinó, J. Valls, R. Iniesta and V. Moreno (2006). "SNPStats: a web tool for the analysis of association studies." Bioinformatics **22**(15): 1928-1929.

Solomon, A., M. Kivipelto, B. Wolozin, J. Zhou and R. A. Whitmer (2009). "Midlife serum cholesterol and increased risk of Alzheimer's and vascular dementia three decades later." Dement Geriatr Cogn Disord **28**(1): 75-80.

Spitz, H. H. (1972). "Note on immediate memory for digits: invariance over the years." Psychological Bulletin **78**(3): 183.

Squire, L. R. (2009). "The legacy of patient H.M. for neuroscience." Neuron **61**(1): 6-9.

Squire, L. R. and R. D. McKee (1993). "Declarative and nondeclarative memory in opposition: when prior events influence amnesic patients more than normal subjects." Mem Cognit **21**(4): 424-430.

Squire, L. R. and S. M. Zola (1996). "Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems." Proc Natl Acad Sci U S A **93**(24): 13515-13522.

Steinthorsdottir, V., H. Stefansson, S. Ghosh, B. Birgisdottir, S. Bjornsdottir, A. C. Fasquel, O. Olafsson, K. Stefansson and J. R. Gulcher (2004). "Multiple novel transcription initiation sites for NRG1." Gene **342**(1): 97-105.

Stemmer, B. and H. A. Whitaker (2008). Handbook of the Neuroscience of Language, Academic Press.

Sternberg, R. J. (2009). Cognitive psychology, Cengage Learning.

Sternberg, R. J., K. Sternberg and J. S. Mio (2012). Cognitive psychology. Australia; Belmont, CA, Wadsworth/Cengage Learning.

Szeszko, P. R., D. G. Robinson, M. Ashtari, J. Vogel, J. Betensky, S. Sevy, B. A. Ardekani, T. Lencz, A. K. Malhotra and J. McCormack (2008). "Clinical and neuropsychological correlates of white matter abnormalities in recent onset schizophrenia." Neuropsychopharmacology **33**(5): 976-984.

Talmage, D. A. (2008). "Mechanisms of neuregulin action." Novartis Found Symp **289**: 74-84; discussion 84-93.

Thomann, P. A., P. Toro, V. Dos Santos, M. Essig and J. Schröder (2008). "Clock drawing performance and brain morphology in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease." Brain and cognition **67**(1): 88-93.

Thomas-Antérion, C. and B. Laurent (2006). "Les marqueurs neuropsychologiques du diagnostic de la maladie d'Alzheimer." Revue Neurologique **162**(10): 913-920.

Thurstone, T. G. and L. L. Thurstone (1948). SRA primary mental abilities, Science Research Associates.

Tian, J., R. Bucks, J. Haworth and G. Wilcock (2003). "Neuropsychological prediction of conversion to dementia from questionable dementia: statistically significant but not yet clinically useful." Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry **74**(4): 433-438.

Tirapu-Ustárroza, J., G. Pérez-Sayesa, M. Erekatxo-Bilbaoa and C. Pelegrín-Valerob (2007). "¿ Qué es la teoría de la mente?" Rev Neurol **44**(8): 479-489.

Tola-Arribas, M. A., M. I. Yugueros, M. J. Garea, F. Ortega-Valin, A. Ceron-Fernandez, B. Fernandez-Malvido, A. San Jose-Gallegos, M. Gonzalez-Touya, A.

Botran-Velicia, V. Iglesias-Rodriguez and B. Diaz-Gomez (2013). "Prevalence of dementia and subtypes in Valladolid, northwestern Spain: the DEMINVALL study." PLoS One **8**(10): e77688.

Tombaugh, T. N. (2004). "Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education." Archives of Clinical Neuropsychology **19**(2): 203-214.

Tombaugh, T. N., J. Kozak and L. Rees (1999). "Normative data stratified by age and education for two measures of verbal fluency: FAS and animal naming." Archives of Clinical Neuropsychology **14**(2): 167-177.

Traykov, L., N. Raoux, F. Latour, L. Gallo, O. Hanon, S. Baudic, C. Bayle, E. Wenisch, P. Remy and A. S. Rigaud (2007). "Executive functions deficit in mild cognitive impairment." Cogn Behav Neurol **20**(4): 219-224.

Tsai, A., C.-C. Huang, A. C. Yang, M.-E. Liu, P.-C. Tu, C.-J. Hong, Y.-J. Liou, J.-F. Chen, C.-P. Lin and S.-J. Tsai (2012). "Association of BACE1 gene polymorphism with cerebellar volume but not cognitive function in normal individuals." Dementia and geriatric cognitive disorders extra **2**(1): 632-637.

Tulving, E. (1985). "How many memory systems are there?" American psychologist **40**(4): 385.

Tulving, E. (1987). "Multiple memory systems and consciousness." Human neurobiology **6**(2): 67-80.

Tulving, E. (2002). "Episodic memory: from mind to brain." Annu Rev Psychol **53**: 1-25.

Tulving, E. and F. I. M. Craik (2000). The Oxford handbook of memory. Oxford [etc.], Oxford University Press.

Tyler, K., G. K. York, D. A. Steinberg, M. S. Okun, M. Steinbach, R. Satran, E. J. Fine, T. Manteghi, T. P. Bleck, J. W. Swanson, S. Mishra, K. J. Meador, D. B. Clifford, J. F. Toole and L. Melson (2003). "Part 2: history of 20th century neurology: decade by decade." Ann Neurol **53 Suppl 4**: S27-45.

Ullman, M. T. (2001). "A neurocognitive perspective on language: the declarative/procedural model." Nat Rev Neurosci **2**(10): 717-726.

Valveny, N., E. Esteban, M. Kandil and P. Moral (1997). "APO E polymorphism in Spanish and Moroccan populations." Clinical genetics **51**(5): 354-356.

Valls-Pedret, C., J. L. Molinuevo and L. Rami (2010). "Diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer: fase prodrómica y preclínica." Rev Neurol **51**(8): 471-480.

van der Vlies, A. E., Y. A. Pijnenburg, T. Koene, M. Klein, A. Kok, P. Scheltens and W. M. van der Flier (2007). "Cognitive impairment in Alzheimer's disease is modified by APOE genotype." Dement Geriatr Cogn Disord **24**(2): 98-103.

van Duijn, C. M., P. de Knijff, M. Cruts, A. Wehnert, L. M. Havekes, A. Hofman and C. Van Broeckhoven (1994). "Apolipoprotein E4 allele in a population-based study of early-onset Alzheimer's disease." Nat Genet **7**(1): 74-78.

Vassar, R., B. D. Bennett, S. Babu-Khan, S. Kahn, E. A. Mendiaz, P. Denis, D. B. Teplow, S. Ross, P. Amarante and R. Loeloff (1999). " β -Secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE." science **286**(5440): 735-741.

Velayudhan, L., P. Proitsi, E. Westman, J. S. Muehlboeck, P. Mecocci, B. Vellas, M. Tsolaki, I. Kloszewska, H. Soininen, C. Spenger, A. Hodges, J. Powell, S. Lovestone and A. Simmons (2013). "Entorhinal cortex thickness predicts cognitive decline in Alzheimer's disease." J Alzheimers Dis **33**(3): 755-766.

Vennstrom, B. and J. M. Bishop (1982). "Isolation and characterization of chicken DNA homologous to the two putative oncogenes of avian erythroblastosis virus." Cell **28**(1): 135-143.

Verri, M., O. Pastoris, M. Dossena, R. Aquilani, F. Guerriero, G. Cuzzoni, L. Venturini, G. Ricevuti and A. I. Bongiorno (2012). "Mitochondrial alterations, oxidative stress and neuroinflammation in Alzheimer's disease." Int J Immunopathol Pharmacol **25**(2): 345-353.

Vogel, E. K. and M. G. Machizawa (2004). "Neural activity predicts individual differences in visual working memory capacity." Nature **428**(6984): 748-751.

Wacholder, S., D. T. Silverman, J. K. McLaughlin and J. S. Mandel (1992). "Selection of controls in case-control studies. II. Types of controls." Am J Epidemiol **135**(9): 1029-1041.

Walhovd, K. B., A. M. Fjell, I. Reinvang, A. Lundervold, A. M. Dale, D. E. Eilertsen, B. T. Quinn, D. Salat, N. Makris and B. Fischl (2005). "Effects of age on volumes of cortex, white matter and subcortical structures." Neurobiology of Aging **26**(9): 1261-1270.

Walhovd, K. B., L. T. Westlye, I. Amlie, T. Espeseth, I. Reinvang, N. Raz, I. Agartz, D. H. Salat, D. N. Greve, B. Fischl, A. M. Dale and A. M. Fjell (2011). "Consistent neuroanatomical age-related volume differences across multiple samples." Neurobiology of Aging **32**(5): 916-932.

Walsh, T., J. M. McClellan, S. E. McCarthy, A. M. Addington, S. B. Pierce, G. M. Cooper, A. S. Nord, M. Kusenda, D. Malhotra, A. Bhandari, S. M. Stray, C. F. Rippey, P. Rocanova, V. Makarov, B. Lakshmi, R. L. Findling, L. Sikich, T. Stromberg, B. Merriman, N. Gogtay, P. Butler, K. Eckstrand, L. Noory, P. Gochman, R. Long, Z. Chen, S. Davis, C. Baker, E. E. Eichler, P. S. Meltzer, S. F. Nelson, A. B. Singleton, M. K. Lee, J. L. Rapoport, M. C. King and J. Sebat (2008). "Rare structural variants disrupt

multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia." Science **320**(5875): 539-543.

Wang, S. and J. Jia (2010). "Promoter polymorphisms which modulate BACE1 expression are associated with sporadic Alzheimer's disease." Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet **153b**(1): 159-166.

War Department (1944). Manual of directions and scoring. Army Individual Test Battery. Washington, DC.

Ward, D. D., M. J. Summers, N. Saunders, K. Ritchie, J. Summers and J. Vickers (2015). "The BDNF Val66Met polymorphism moderates the relationship between cognitive reserve and executive function." Translational psychiatry **5**(6): e590.

Warrington, E. K. and M. James (1991). The visual object and space perception battery, Thames Valley Test Company Bury St Edmunds.

Wechsler, D. (1999). "Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos–III. Manual técnico." TEA Ediciones, Madrid.

Wechsler, D. (1981). WAIS-R manual: Wechsler adult intelligence scale-revised, Psychological Corporation.

Wechsler, D. (1997). Wechsler Memory Scale (WMS-III), Psychological corporation.

Wechsler, D. (1997b). The Wechsler Memory Scale. San Antonio, TX, Psychological Corp.

Wechsler, D. (2008). "Wechsler adult intelligence scale–Fourth Edition (WAIS–IV)." San Antonio, TX: NCS Pearson.

Weiner, M. W., D. P. Veitch, P. S. Aisen, L. A. Beckett, N. J. Cairns, R. C. Green, D. Harvey, C. R. Jack, W. Jagust, E. Liu, J. C. Morris, R. C. Petersen, A. J. Saykin, M. E. Schmidt, L. Shaw, J. A. Siuciak, H. Soares, A. W. Toga and J. Q. Trojanowski (2012). "The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: a review of papers published since its inception." Alzheimers Dement **8**(1 Suppl): S1-68.

Whitehouse, P., R. Struble, J. Hedreen, A. Clark, C. White, I. Parhad and D. Price (1983). "Neuroanatomical evidence for a cholinergic deficit in Alzheimer's disease." Psychopharmacology bulletin **19**(3): 437.

Whitwell, J. L. (2010). "Progression of atrophy in Alzheimer's disease and related disorders." Neurotox Res **18**(3-4): 339-346.

Whitwell, J. L., S. A. Przybelski, S. D. Weigand, D. S. Knopman, B. F. Boeve, R. C. Petersen and C. R. Jack, Jr. (2007). "3D maps from multiple MRI illustrate changing atrophy patterns as subjects progress from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease." Brain **130**(Pt 7): 1777-1786.

Wilson, B. A. (1996). BADS : behavioural assessment of the dysexecutive syndrome. Bury St Edmunds, Thames Valley Test Company.

Wilson, M. and K. Emmorey (2006). "No difference in short-term memory span between sign and speech." Psychol Sci **17**(12): 1093-1094.

Wilson, R. S., L. L. Barnes, K. R. Krueger, G. Hoganson, J. L. Bienias and D. A. Bennett (2005). "Early and late life cognitive activity and cognitive systems in old age." Journal of the International Neuropsychological Society **11**(04): 400-407.

Willem, M., A. N. Garratt, B. Novak, M. Citron, S. Kaufmann, A. Rittger, B. DeStrooper, P. Saftig, C. Birchmeier and C. Haass (2006). "Control of peripheral nerve myelination by the β -secretase BACE1." Science **314**(5799): 664-666.

Willingham, D. B. (1997). "Systems of memory in the human brain." Neuron **18**(1): 5-8.

Winterer, G., A. Konrad, G. Vucurevic, F. Musso, P. Stoeter and N. Dahmen (2008). "Association of 5' end neuregulin-1 (NRG1) gene variation with subcortical medial frontal microstructure in humans." Neuroimage **40**(2): 712-718.

Wisdom, N. M., J. L. Callahan and K. A. Hawkins (2011). "The effects of apolipoprotein E on non-impaired cognitive functioning: a meta-analysis." Neurobiol Aging **32**(1): 63-74.

Wolk, D. A., B. C. Dickerson, M. Weiner, M. Aiello, P. Aisen, M. S. Albert, G. Alexander, H. S. Anderson, K. Anderson and L. Apostolova (2010). "Apolipoprotein E (APOE) genotype has dissociable effects on memory and attentional-executive network function in Alzheimer's disease." Proceedings of the National Academy of Sciences **107**(22): 10256-10261.

Wozniak, R. H. (1999). Classics in Psychology, 1855-1914 Historical Essays. Bristol, Thoemmes Press.

Xu, Y., C. Jack, P. O'Brien, E. Kokmen, G. Smith, R. Ivnik, B. Boeve, R. Tangalos and R. Petersen (2000). "Usefulness of MRI measures of entorhinal cortex versus hippocampus in AD." Neurology **54**(9): 1760-1767.

Yamamoto, S., N. Mogi, H. Umegaki, Y. Suzuki, F. Ando, H. Shimokata and A. Iguchi (2004). "The clock drawing test as a valid screening method for mild cognitive impairment." Dementia and geriatric cognitive disorders **18**(2): 172-179.

Yarden, Y. and M. X. Sliwkowski (2001). "Untangling the ErbB signalling network." Nat Rev Mol Cell Biol **2**(2): 127-137.

Yesavage, J. A., T. Brink, T. L. Rose, O. Lum, V. Huang, M. Adey and V. O. Leirer (1983). "Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report." Journal of psychiatric research **17**(1): 37-49.

Ylikoski, R., A. Ylikoski, P. Keski-Vaara, R. Tilvis, R. Sulkava and T. Erkinjuntti (1999). "Heterogeneity of cognitive profiles in aging: successful aging, normal aging, and individuals at risks for cognitive decline." European Journal of Neurology **6**(6): 645-652.

Zehnder, A. E., S. Blasi, M. Berres, A. U. Monsch, H. B. Stahelin and R. Spiegel (2009). "Impact of APOE status on cognitive maintenance in healthy elderly persons." Int J Geriatr Psychiatry **24**(2): 132-141.

Zhang, J. P., K. E. Burdick, T. Lencz and A. K. Malhotra (2010). "Meta-analysis of genetic variation in DTNBP1 and general cognitive ability." Biol Psychiatry **68**(12): 1126-1133.

Zhang, S., N. Smailagic, C. Hyde, A. H. Noel-Storr, Y. Takwoingi, R. McShane and J. Feng (2014). "(11)C-PIB-PET for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI)." Cochrane Database Syst Rev **7**: Cd010386.

Zlokovic, B. V. (2011). "Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders." Nat Rev Neurosci **12**(12): 723-738.

ANEXOS

1. PROTOCOLO NEUROPSICOLÓGICO

Código de centro								Código de paciente				Nº interno								

EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA (COMPLETO)

Nombre: _____ Fecha: ___/___/___

MINI-MENTAL STATE EXAMINACIÓN

ORIENTACIÓN		Pt	/	/	/
¿En qué año estamos?		1			
¿En qué estación del año?		1			
¿Qué día del mes es hoy?		1			
¿Qué día de la semana es hoy?		1			
¿En qué mes del año estamos?		1			
¿En qué país estamos?		1			
¿En qué provincia estamos?		1			
¿En qué ciudad estamos?		1			
¿Dónde estamos en este momento?		1			
¿En qué piso/ planta estamos?		1			

FIJACIÓN		Pt	/	/	/
Repita estas 3 palabras: Bicicleta, cuchara, manzana		3			

ATENCIÓN Y CALCULO		Pt	/	/	/
Realizar las siguientes dos pruebas:					
A. Reste desde 100 de 7 en 7. 93 – 86 – 79 – 72 - 65					
1. Deletrear al revés la palabra MUNDO		5			
	O D N U M				

MEMORIA		Pt	/	/	/
¿Recuerda las tres palabras le he dicho antes?		3			
	Bicicleta – Cuchara - Manzana				

LENGUAJE Y PRAXIS		Pt	/	/	/
Mostrar un lápiz ¿Qué es esto?		1			
Mostrar un reloj ¿Qué es esto?		1			
Repita esta frase: NI SI, NI NO, NI PERO		1			
Haga: Coja este papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad y déjelo en el suelo		3			
	(Dar 1 punto por cada orden hecha correctamente)				
Lea esto y haga lo que dice: CIERRE LOS OJOS		1			
Escriba una frase		1			
Copie este dibujo:		1			



PUNTUACIÓN TOTAL		Pt	/	/	/
		30			

TEST DEL RELOJ

	ORDEN	COPIA
1	Sólo números 1 al 12	
2	Los números siguen secuencia correcta	
3	Los números se sitúan en posición correcta	
4	Presencia de 2 manecillas	
5	La hora (11) está bien señalada	
6	Los minutos (nº 2) están bien señalados	
7	Las manecillas tienen proporción correcta	
Total (0-7)		

SPAN DE DÍGITOS (WMS-III)

WMS Percentil	15	30	50	85
55-65 años	9	11-12	14	17
66-73 años	8	9-10	11	14
> 74 años	7	9	10-11	14

PIENB Percentil	<10	10	20	30	40	50	60	70	80	90	95
50-70 (-5) DIRECTOS	2	3		4					5		6-9
50-70 (-5) INVERSOS			2				3		4		5-8
50-70 (5-12) DIRECTOS	3	4					5		6		6-9
50-70 (5-12) INVERSOS	2			3				4			7-9
50-70 (+12) DIRECTOS	3	4					5		6		7-9
50-70 (+12) INVERSOS	2			3				4			5-8
> 70 DIRECTOS	4			5						6	7-9
> 70 INVERSOS			2		3	4			5		6-8

	Span Dígitos Directo (WMS-III)	Pt
1	1-7	
	6-3	
2	5-8-2	
	6-9-4	
3	6-4-3-9	
	7-2-8-6	
4	4-2-7-3-1	
	7-5-8-3-6	
5	6-1-9-4-7-3	
	3-9-2-4-8-7	
6	5-9-1-7-4-2-8	
	4-1-7-9-3-8-6	
7	5-8-1-9-2-6-4-7	
	3-8-2-9-5-1-7-4	
8	2-7-5-8-6-2-5-8-4	
	7-1-3-9-4-2-5-6-8	
Puntuación directa (16)		

	Span Dígitos Inverso (WMS-III)	Pt
1	2-4	
	5-7	
2	6-2-9	
	4-1-5	
3	3-2-7-9	
	4-9-6-8	
4	1-5-2-8-6	
	6-1-8-4-3	
5	5-3-9-4-1-8	
	7-2-4-8-5-6	
6	8-1-2-9-3-6-5	
	4-7-3-9-1-2-8	
7	9-4-3-7-6-2-5-8	
	7-2-8-1-9-6-5-3	
Puntuación inversa (14)		

Directo Máximo: / 9	Inverso Máximo: / 8	Puntuación total (D+I) = /30
---------------------	---------------------	------------------------------

MEMORIA LÓGICA (Texto A)

Ana López, de Sevilla la Nueva, empleada como cocinera en la cafetería de una empresa, denunció en la comisaría de policía que había sido asaltada la noche anterior frente al número 56 de la calle mayor y que le habían robado su dinero. Tenía cuatro niños pequeños, no había podido pagar el alquiler y llevaban dos días sin comer. La policía, conmovida por la historia de la mujer, realizó una colecta para ayudarla.

Texto A	Unidad		Tema	Criterio Puntuación
Ana	0	1		Ana, o una variante del nombre
López,	0	1		Se exige López
de Sevilla	0	1		Sevilla (en cualquier contexto)
la Nueva,	0	1		La Nueva (en cualquier contexto)
			0 1	Indicación de un protagonista femenino
empleada	0	1		Indicación de que tiene un trabajo
como cocinera	0	1		Cocinera u otra palabra similar
en la cafetería	0	1		Se exige cafetería
de una empresa,	0	1		Se exige empresa
			0 1	Indicación de que la protagonista está trabajando
denunció	0	1		Indicación de que se ha presentado una demanda oficial ante la autoridad en cualquier contexto
en la comisaría	0	1		Comisaría o palabra sinónima (en cualquier contexto)
de policía	0	1		Policía en cualquier contexto
que había sido asaltada	0	1		Indicación de asalto, atraco, amenaza con armas, etc...
la noche anterior	0	1		Indicación de que el atraco se produjo la noche anterior
frente al número 56	0	1		Número comprendido entre el 49 y 60
de la calle mayor	0	1		Calle Mayor en cualquier contexto
y que le habían robado su dinero.	0	1		Indicación de que la robaron
			0 1	Indicación de que habían robado a la protagonista
Tenía cuatro	0	1		Se exige el número 4 y la idea de que los niños eran suyos
niños pequeños,	0	1		Se exige niños o algún sinónimo
			0 1	Indicación que la protagonista tenía niños pequeños
no había podido pagar el alquiler	0	1		Cualquier frase que refleje esta idea
y llevaban dos días	0	1		Se exige la indicación de dos días o duración similar
sin comer.	0	1		Indicación de que la familia estaba sin comer
			0 1	Indicación de que los protagonistas estaban necesitados de ayuda
La policía,	0	1		Palabra o frase que signifique uno o más miembros de la policía en cualquier contexto
conmovida por la historia de la mujer,	0	1		Indicación de que la historia provocó simpatía y emoción
			0 1	Indicación de que la policía se conmovió con la historia de la mujer
realizó una colecta	0	1		Cualquier frase que indique la recogida de dinero
para ayudarla.	0	1		Indicación de que el dinero era para la mujer o los niños
			0 1	Indicación de que la policía ayudó a la mujer
TOTAL (Unidades / Temas)	/25		/7	

FABULACIONES:

INTRUSIONES:

MEMORIA LÓGICA (Texto B)

A las 8 de la tarde del viernes, Juan Francisco Rodríguez escuchaba la radio mientras preparaba su maleta para viajar. Una noticia llamó su atención: se había producido un accidente en la pista número 2 del aeropuerto de su ciudad. El locutor informaba que no se habían producido víctimas, aunque al menos 15 personas estaban siendo atendidas. El incidente estaba provocando entre 3 y 4 horas de retraso en todos los vuelos internacionales. Juan decidió aplazar su viaje. Llamó a la compañía y reservó un vuelo para la mañana siguiente.

Texto B	1 ^{er} recuerdo		2 ^o recuerdo		Criterio Puntuación	
	Unidad	Tema	Unidad	Tema		
A las ocho	0	1	0	1	Se exige la hora exacta	
de la tarde	0	1	0	1	Tarde (en cualquier contexto)	
del viernes,	0	1	0	1	Se exige citar el viernes	
Juan	0	1	0	1	Juan o una variante del nombre	
Francisco	0	1	0	1	Francisco o una variante del nombre	
Rodríguez	0	1	0	1	Se exige citar el apellido	
		0	1	0	1	Indicación de un personaje principal masculino
escuchaba la radio	0	1	0	1	Indicación de que estaba oyendo la radio	
mientras preparaba su maleta	0	1	0	1	Indicación de preparar la maleta	
para viajar.	0	1	0	1	Indicación de que pensaba ir de viaje	
		0	1	0	1	Indicación de que el protagonista pensaba marcharse
Una noticia	0	1	0	1	Indicación de que había una información	
llamó su atención:	0	1	0	1	Indicación de que captó su interés	
		0	1	0	1	Indicación de que surge una noticia
se había producido un accidente	0	1	0	1	Indicación de la existencia de un accidente	
en la pista número 2	0	1	0	1	Debe aparecer el número de la pista	
del aeropuerto de su ciudad.	0	1	0	1	Indicación del lugar del accidente	
		0	1	0	1	Indicación de que se ha producido un accidente
El locutor informaba	0	1	0	1	Indicación de que alguien estaba dando la	
que no se habían producido víctimas,	0	1	0	1	Indicación de que no había habido muertos	
aunque al menos 15 personas estaban siendo atendidas.	0	1	0	1	Mencionar el número 15 personas heridas o afectadas	
El incidente estaba provocando	0	1	0	1	Indicación de las consecuencias	
entre 3 y 4 horas de retraso	0	1	0	1	Deben mencionarse las 3 o 4 horas de retraso	
en todos los vuelos internacionales.	0	1	0	1	Se debe mencionar todos	
		0	1	0	1	Deben citarse los vuelos internacionales
		0	1	0	1	Indicación de los retrasos debidos al accidente
Juan decidió aplazar su viaje.	0	1	0	1	Indicación del aplazamiento	
		0	1	0	1	Indicación del cambio de planes del personaje
Llamó a la compañía	0	1	0	1	Indicación de ponerse en contacto con la	
y reservó un vuelo	0	1	0	1	Indicación de que hizo una reserva	
para la mañana siguiente.	0	1	0	1	Se debe mencionar la mañana siguiente	
		0	1	0	1	Indicación de que el personaje cambió su vuelo
TOTAL (Unidades /Temas)	/25	/7	/25	/7		

	Texto B 2 ^o recuerdo	Texto B 1 ^o recuerdo	Pendiente aprendizaje (2 ^o -1 ^o)
Pendiente de aprendizaje	/25	/25	/± 25

	Unidades	Temas
Puntuación total recuerdos	/75	/21

TEST DE FLUIDEZ VERBAL (FAS)

	F	A	S	FRUTAS	ANIMAL
0-15					
16-30					
31-45					
46-60					
Σ					
	TOTAL FONOLÓGICA			TOTAL SEMÁNTICA	
Intrus.					
Persev.					

Baremo	F	A	S	Frutas	Animales
46-60	8,00 (2,88)	7,73 (3,17)	9,40 (4,15)		19,13 (4,79)
61-75	7,22 (3,29)	7,26 (3,68)	7,19 (3,77)		16,93(4,52)
76-90	5,31 (3,68)	5,81 (3,31)	5,56 (4,19)		14,47 (4,81)

TRAIL MAKING A

Tiempo: _____ / 200 seg Aciertos: _____ /24
 Errores: _____

TRAIL MAKING B

Tiempo: _____ / 400 seg Aciertos: _____ /23
 Errores: _____

		TMT A	TMT B
TIEMPO	Normal	72.6 (8.8)	162.1 (22.8)
	DCL	82.0 (8.0)	234.9 (20.4)
	DTA	113.4 (8.7)	282.9 (22.1)
ACIERTO	Normal	23.8 (0.6)	18.4 (1.5)
	DCL	23.4 (0.5)	15.5 (1.4)
	DTA	21.5 (0.6)	9.8 (1.5)
ERROR	Normal	0.2 (0.4)	3.1 (1.1)
	DCL	0.6 (0.4)	4.3 (1.0)
	DTA	0.9 (0.4)	6.5 (1.1)

IMITACIÓN DE POSTURAS BILATERAL

Percentil	<10	10	30	70	80	95		
Puntos	0	2	3	4	5	6	7	8

1. Mano derecha horizontal-palma izquierda
2. Índice – pulgar derechos contra izquierdos
3. Doble anillo entrelazado
4. “Mariposa”

Puntos /8

CAMBIO DE REGLAS

Se penaliza -1 en la Punt. Perfil si T > 67”

	ERRORES
Primera Regla	/20
Segunda Regla	/20

PERFIL (2º REGLA)	
	> 10
	7-9
	4-6
	1-3
	0
Perfil	/4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
-	SÍ	NO	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ	NO	NO	SÍ	NO	NO	NO	SÍ	SÍ	NO	NO	NO	NO

THE VISUAL OBJECT AND SPACE PERCEPCIÓN BATTERY

		Puntos	
1	Camello	0	1
2	Elefante	0	1
3	Pingüino	0	1
4	Cerdo	0	1
5	Vaca	0	1
6	Conejo	0	1
7	Caracol	0	1
8	Cocodrilo	0	1

9	Rana	0	1
10	Oso	0	1
11	Canguro	0	1
12	Rinoceronte	0	1
13	Oveja	0	1
14	Foca	0	1
15	Pato	0	1
TOTAL		/15	

MEMORIA LÓGICA (TEXTOS II)

Texto A

Texto A	Unidad		Tema	Criterio Puntuación	
Ana	0	1		Ana, o una variante del nombre	
López,	0	1		Se exige López	
de Sevilla	0	1		Sevilla (en cualquier contexto)	
la Nueva,	0	1		La Nueva (en cualquier contexto)	
			0	1	Indicación de un protagonista femenino
empleada	0	1		Indicación de que tiene un trabajo	
como cocinera	0	1		Cocinera u otra palabra similar	
en la cafetería	0	1		Se exige cafetería	
de una empresa,	0	1		Se exige empresa	
			0	1	Indicación de que la protagonista está trabajando
denunció	0	1		Indicación de que se ha presentado una demanda oficial ante la autoridad en cualquier contexto	
en la comisaría	0	1		Comisaría o palabra sinónima (en cualquier contexto)	
de policía	0	1		Policía en cualquier contexto	
que había sido asaltada	0	1		Indicación de asalto, atraco, amenaza con armas, etc...	
la noche anterior	0	1		Indicación de que el atraco se produjo la noche anterior	
frente al número 56	0	1		Número comprendido entre el 49 y 60	
de la calle mayor	0	1		Calle Mayor en cualquier contexto	
y que le habían robado su dinero.	0	1		Indicación de que la robaron	
			0	1	Indicación de que habían robado a la protagonista
Tenía cuatro	0	1		Se exige el número 4 y la idea de que los niños eran suyos	
niños pequeños,	0	1		Se exige niños o algún sinónimo	
			0	1	Indicación que la protagonista tenía niños pequeños
no había podido pagar el alquiler	0	1		Cualquier frase que refleje esta idea	
y llevaban dos días	0	1		Se exige la indicación de dos días o duración similar	
sin comer.	0	1		Indicación de que la familia estaba sin comer	
			0	1	Indicación de que los protagonistas estaban necesitados de ayuda
La policía,	0	1		Palabra o frase que signifique uno o más miembros de la policía en cualquier contexto	
conmovida por la historia de la mujer,	0	1		Indicación de que la historia provocó simpatía y emoción	
			0	1	Indicación de que la policía se conmovió con la historia de la mujer
realizó una colecta	0	1		Cualquier frase que indique la recogida de dinero	
para ayudarla.	0	1		Indicación de que el dinero era para la mujer o los niños	
			0	1	Indicación de que la policía ayudó a la mujer
TOTAL (Unidades / Temas)	/25		/7		

FABULACIONES:

INTRUSIONES:

MEMORIA LÓGICA (TEXTOS II continuación)

Texto B

Texto B	Unidad		Tema	Criterio Puntuación	
A las ocho	0	1		Se exige la hora exacta	
de la tarde	0	1		Tarde (en cualquier contexto)	
del viernes,	0	1		Se exige citar el viernes	
Juan	0	1		Juan o una variante del nombre	
Francisco	0	1		Francisco o una variante del nombre	
Rodríguez	0	1		Se exige citar el apellido	
			0	1	Indicación de un personaje principal masculino
escuchaba la radio	0	1		Indicación de que estaba oyendo la radio	
mientras preparaba su maleta	0	1		Indicación de preparar la maleta	
para viajar.	0	1		Indicación de que pensaba ir de viaje	
			0	1	Indicación de que el protagonista pensaba marcharse
Una noticia	0	1		Indicación de que había una información	
llamó su atención:	0	1		Indicación de que captó su interés	
			0	1	Indicación de que surge una noticia
se había producido un accidente	0	1		Indicación de la existencia de un accidente	
en la pista número 2	0	1		Debe aparecer el número de la pista	
del aeropuerto de su ciudad.	0	1		Indicación del lugar del accidente	
			0	1	Indicación de que se ha producido un accidente
El locutor informaba	0	1		Indicación de que alguien estaba dando la noticia	
que no se habían producido víctimas,	0	1		Indicación de que no había habido muertos	
aunque al menos 15 personas estaban siendo atendidas.	0	1		Mencionar el número 15 personas heridas o afectadas	
El incidente estaba provocando	0	1		Indicación de las consecuencias	
entre 3 y 4 horas de retraso	0	1		Deben mencionarse las 3 o 4 horas de retraso	
en todos los vuelos	0	1		Se debe mencionar todos	
internacionales.	0	1		Deben citarse los vuelos internacionales	
				0	1
Juan decidió aplazar su viaje.	0	1		Indicación del aplazamiento	
			0	1	Indicación del cambio de planes del personaje
Llamó a la compañía	0	1		Indicación de ponerse en contacto con la compañía	
y reservó un vuelo	0	1		Indicación de que hizo una reserva	
para la mañana siguiente.	0	1		Se debe mencionar la mañana siguiente	
			0	1	Indicación de que el personaje cambió su vuelo
TOTAL (Unidades / Temas)	/25		/7		

	Texto A	Texto B	Suma A + B
Puntuación total recuerdo diferido	/25	/25	/50

Percentil		15	30	50	85	MAXIMO
55-65 años	Unidades Recuerdo Inmediato	19-23	25-29	31-35	46-48	75
	Unidades Recuerdo Demorado	9-10	14	18-20	26-27	50
	Temas Recuerdo Inmediato	11	13	15	18	21
	Temas Recuerdo Demorado	6-7	8	9 / 10	11 / 12	15
66-73 años	Unidades Recuerdo Inmediato	14-15	19	23-24	33-36	75
	Unidades Recuerdo Demorado	5-6	9	12-13	17	50
	Temas Recuerdo Inmediato	9-10	11	13	17	21
	Temas Recuerdo Demorado	5	6	7 / 8	11	15
> 74 años	Unidades Recuerdo Inmediato	10-11	15	19-21	32-36	75
	Unidades Recuerdo Demorado	3-4	7	9-11	17	50
	Temas Recuerdo Inmediato	7	10	12-13	16 / 17	21
	Temas Recuerdo Demorado	3	5	7	10	15

TEST DE BOSTON	Correcto	Semántica	Fonológica
1. CAMA (un mueble)			
2. ÁRBOL (crece en el campo)			
3. LÁPIZ (sirve para escribir)			
4. CASA (tipo de construcción)			
5. RELOJ (para mirar la hora)			
6. TIJERAS (sirve para cortar)			
7. PEINE (para arreglarse el pelo)			
8. FLOR (crece en un jardín)			
9. MARTILLO (lo usa el carpintero)			
10. SACAPUNTAS (sirve para afilar)			
11. HELICÓPTERO (para viajar por el aire)			
12. ESCOBA (sirve para limpiar)			
13. PULPO (animal que vive en el)			
14. ZANAHORIA (algo para comer)			
15. PERCHA (en un armario)			
16. TERMÓMETRO (para tomar la			
17. CAMELLO (un animal)			
18. MÁSCARA (parte de un disfraz)			
19. MAGDALENA (algo para comer)			
20. BANCO (sirve para sentarse)			
21. RAQUETA (se utiliza en un deporte)			
22. CARACOL (un animal)			
23. VOLCÁN (un tipo de montaña)			
24. PEZ ESPADA (animal que vive en el)			
25. DARDO (sirve para arrojar)			
26. CANOA (se usa en el agua)			
27. GLOBO (un tipo de mapa)			
28. CORONA (la usan los reyes)			
29. CASTOR (un animal)			
30. ARMÓNICA (un instrumento musical)			
31. RINOCERONTE (un animal)			

32. BELLOTA (proviene de un			
33. IGLÚ (un tipo de casa)			
34. ZANCOS (se usan para caminar)			
35. DOMINÓ (un juego)			
36. CACTUS (algo que crece)			
37. ESCALERA (sirve para subir)			
38. ARPA (un instrumento musical)			
39. HAMACA (sirve para descansar)			
40. CERRADURA (para abrir la puerta)			
41. PELÍCANO (un pájaro)			
42. FONENDOSCOPIO			
43. PIRÁMIDE (se encuentra en Egipto)			
44. BOZAL (se utiliza para los			
45. UNICORNIO (animal de la mitología)			
46. EMBUDO (para verter un líquido)			
47. ACORDEÓN (un instrumento musical)			
48. AGUJA (se usa para coser)			
49. ESPÁRRAGO (algo para comer)			
50. COMPÁS (sirve par dibujar)			
51. CHUPETE (lo usan lo bebés)			
52. TRÍPODE (lo usan los fotógrafos)			
53. PERGAMINO (un tipo de documento)			
54. PINZA (un utensilio)			
55. ESFINGE (se encuentre en Egipto)			
56. YUGO (para animales de tiro)			
57. REGADERA (se usa en un jardín)			
58. PALETA (la usan los artistas)			
59. TRANSPORTADOR			
60. ÁBACO (sirve para contar)			

Correctas:

_____ + _____ (Semántica): _____/60

Fonológicas: _____

ESCALAS CLÍNICAS

Cuestionario de ACTIVIDAD FUNCIONAL de PFEFFER, 1982 (FAQ)

Puntuar cada ítem con: **0** Normal, o nunca lo hizo pero podría hacerlo solo/a
 1 Con dificultad pero se maneja solo (necesita supervisión)
 2 Necesita ayuda (pero lo hace)
 3 Dependiente (no puede realizarlo)

1. ¿Maneja su propio dinero ?	0	1	2	3
2. ¿Puede hacer solo/a la compra (alimentos, ropa, cosas de la casa)?	0	1	2	3
3. ¿Puede prepararse solo/a el café o el té y luego apagar el fuego?	0	1	2	3
4. ¿Puede hacerse solo/a la comida?	0	1	2	3
5. ¿Está al corriente de las noticias de su vecindario, de su comunidad?	0	1	2	3
6. ¿Puede prestar atención, entender y discutir las noticias de la radio y los programas de TV, libros, revistas?	0	1	2	3
7. ¿Recuerda si queda con alguien, las fiestas familiares (cumpleaños, aniversarios), los días festivos?	0	1	2	3
8. ¿Es capaz de manejar su propia medicación?	0	1	2	3
9. ¿Es capaz de viajar solo/a fuera de su barrio y volver a casa?	0	1	2	3
10. ¿Saluda apropiadamente a sus amistades?	0	1	2	3
11. ¿Puede salir a la calle solo/a sin peligro?	0	1	2	3
PUNTUACIÓN TOTAL	/33			

Una puntuación por debajo de 6 indica normalidad (no dependencia) Una puntuación de 6 o más indica alteración funcional

ESCALA DE HACHINSKI

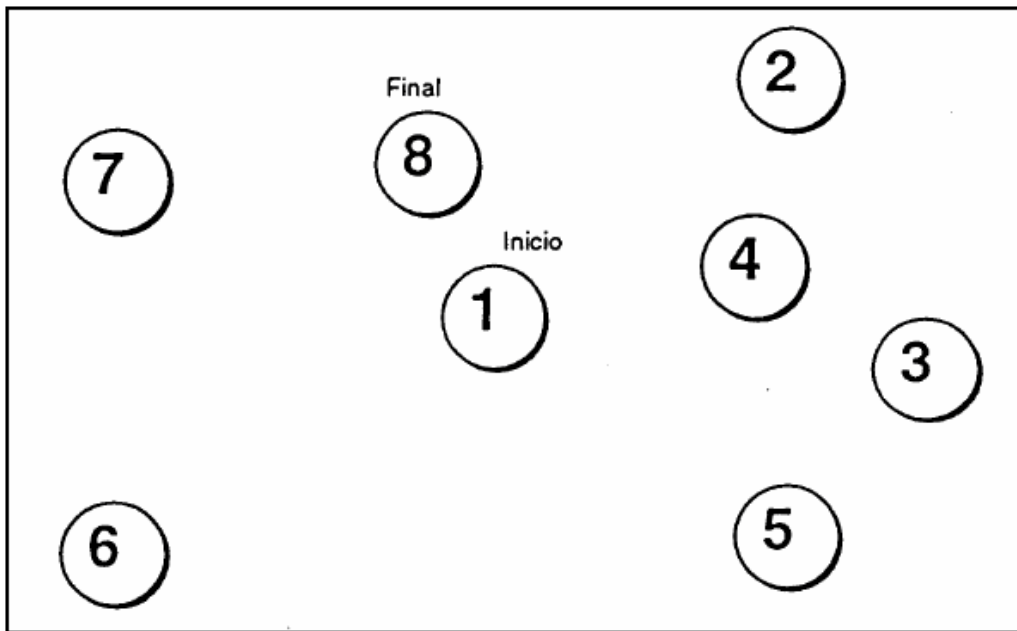
ITEMS	Puntuación	
Comienzo repentino *	2	* Items más frecuentes en Demencia vascular Multiinfarto que en Enfermedad de Alzheimer. + Items más frecuentes en Enfermedad de Alzheimer que en demencia vascular Multiinfarto.
Deterioro episódico (progresión en brotes) *+	1	
Curso fluctuante +	2	
Desorientación-confusión nocturna +	1	
Depresión	1	
Labilidad emocional *+	1	
Preservación relativa de la personalidad	1	
Historia de hipertensión *	1	
Accidentes cerebrovasculares *+	2	
Arterioesclerosis	1	
Síntomas-quejas somáticas *	1	
Síntomas neurológicos focales *+	2	
Signos neurológicos focales *	2	
> 7 → DEMENCIA VASCULAR 4-7 → DEMENCIA MIXTA 0-4 → DEMENCIA PRIMARIA (tipo Alzheimer)		

GDS-15 (Yesavage)				Pt
1	¿Está básicamente satisfecho con su vida?	SI	NO	NO
2	¿Ha abandonado muchas de sus actividades y / o pasatiempos?	SI	NO	SI
3	¿Siente que su vida está vacía?	SI	NO	SI
4	¿Se encuentra a menudo aburrido?	SI	NO	SI
5	¿Se encuentra alegre y optimista, con buen ánimo la mayor parte del tiempo?	SI	NO	NO
6	¿Teme que le vaya a pasar algo malo?	SI	NO	SI
7	¿Se siente feliz, contento la mayor parte del tiempo?	SI	NO	NO
8	¿Se siente a menudo desamparado o abandonado?	SI	NO	SI
9	¿Prefiere quedarse en casa en vez de salir y hacer cosas nuevas?	SI	NO	SI
10	¿Cree que tiene más problemas de memoria que la mayoría de la gente?	SI	NO	SI
11	¿Cree que es agradable vivir?	SI	NO	NO
12	¿Se le hace duro empezar nuevos proyectos?	SI	NO	SI
13	¿Se siente lleno de energía?	SI	NO	NO
14	¿Siente que su situación es angustiosa o desesperada?	SI	NO	SI
15	¿Cree que la mayoría de la gente está en una situación mejor que usted?	SI	NO	SI
PUNTUACIÓN TOTAL				/15

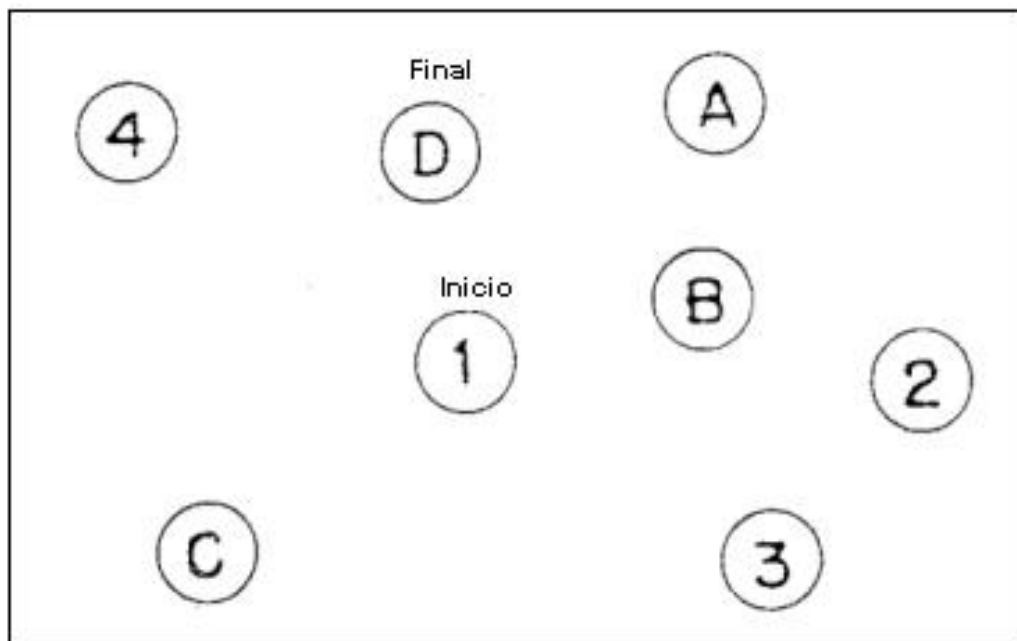
FUNCTIONAL ASSESSMENT STAGES (FAST), Reisberg et al (1985, 1992)

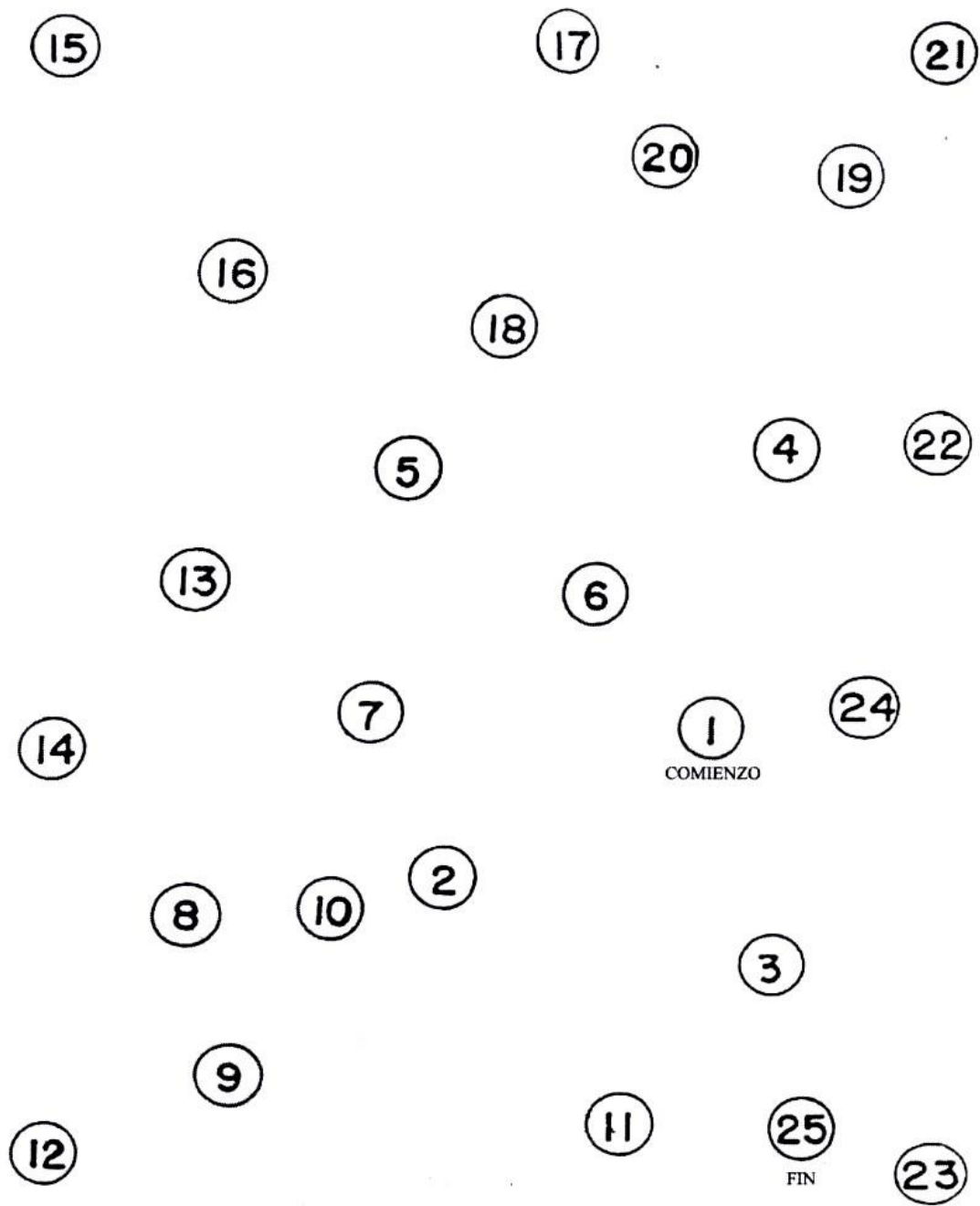
Estadio / Capacidad Funcional	Grado de EA	MMSE
1 Sin alteraciones	Individuo normal	29±1,7
2 Dificultad subjetiva para encontrar las palabras	Individuo de edad avanzada , normal	28,2±2,7
3 Dificultad para desarrollar su actividad laboral	Demencia incipiente	23,8±4,0
4 Precisa ayuda para tareas como finanzas domésticas, planificar comidas, compra	Demencia leve	20,0±4,8
5 Precisa ayuda para seleccionar la ropa de vestir adecuada	Demencia moderada	14,4±4,8
6a Precisa ayuda para vestirse 6b Precisa ayuda para bañarse adecuadamente 6c Precisa ayuda para secarse, etc. 6d Incontinencia urinaria 6e Incontinencia fecal	Demencia moderada-grave	11,1±5,1 6,3±5,2
7a Lenguaje con escasas palabras inteligibles 7b Lenguaje con una sola palabra inteligible 7c Incapaz de deambular 7d Incapaz de sentarse 7e Incapaz de sonreír 7f Permanece inconsciente	Demencia grave	0,3±0,8

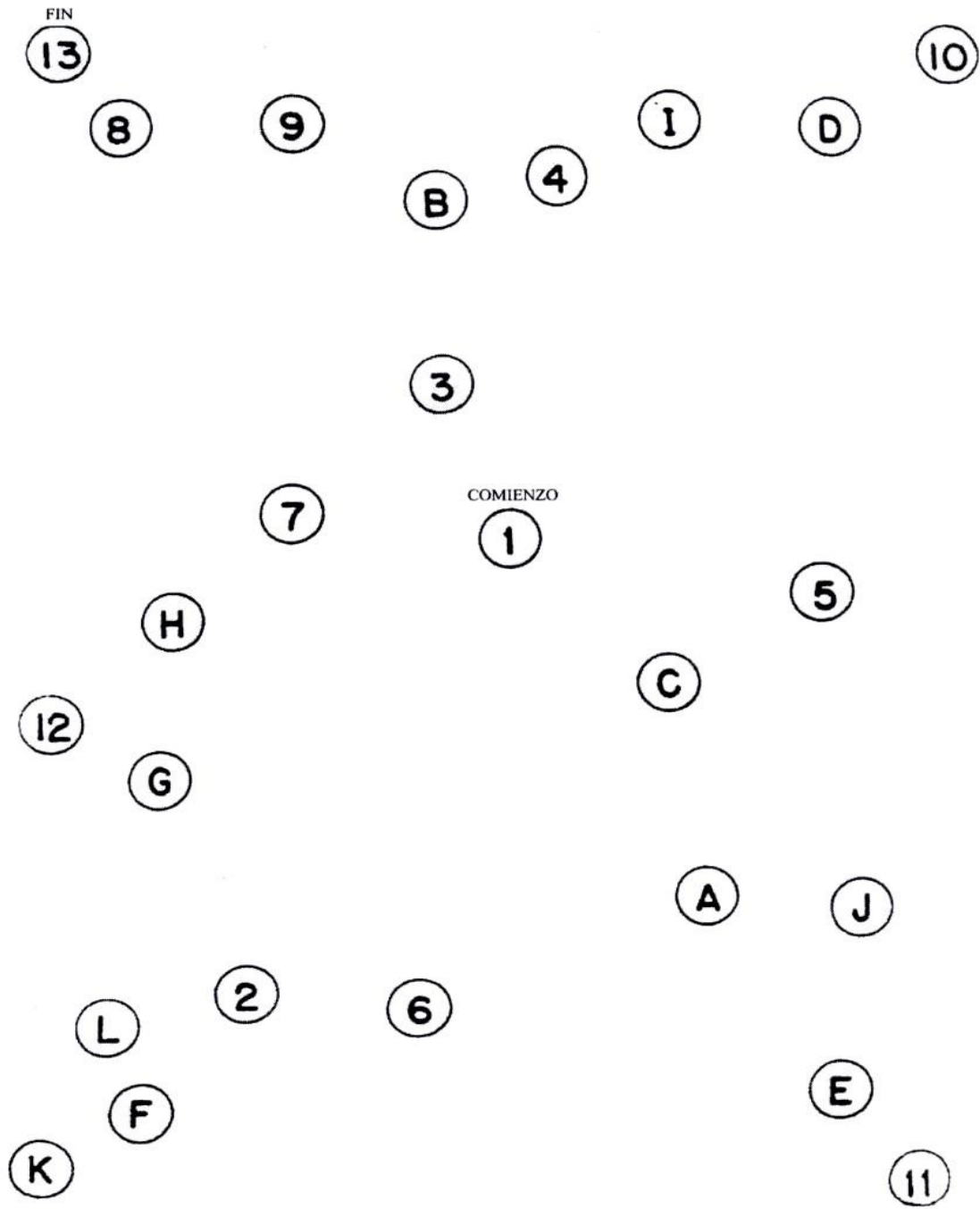
EJEMPLO A

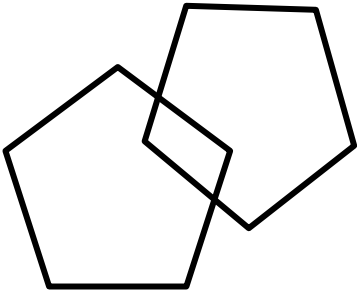


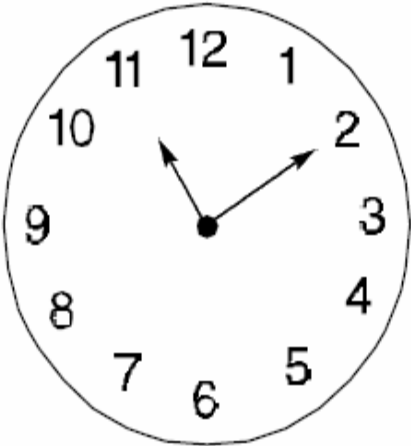
EJEMPLO B







	RELOJ
FRASE	

	RELOJ A LA COPIA:
---	--------------------------

**2. TABLAS CON LAS MEDIDAS DEL EFECTO PARA LAS
PRUEBAS NEURPSICOLOGICAS EN FUNCION DE LOS
DIAGNÓSTICOS, CONTROLANDO POR LA EDAD, EL GÉNERO,
LOS AÑOS DE EDUCACION Y LA OCUPACION PRINCIPAL.**

Co vs DCLa			
Pruebas	R	R ² (%)	<i>p</i>
MMSE	-0,36082833	13,02	0,0001
DIGITOS_dir	-0,22181601	4,92	0,0199
DIGITOS_inv	-0,124952091	1,56	0,1934
Unid.Rec_inm	-0,691133261	47,77	< 0,0001
Unid.Rec_dem	-0,686855744	47,18	< 0,0001
CambioReglas	-0,182744874	3,34	0,0584
VOSP	0,067876957	0,46	0,4873
Prom_fonol	-0,344484744	11,87	0,0002
Prom_sem	-0,309287637	9,57	0,0010
TMTA_tiempo	0,300715112	9,04	0,0015
TMTA_aciertos	-0,00781065	0,01	0,9358
TMTB_tiempo	0,317261809	10,07	0,0011
TMTB_aciertos	-0,1679729	2,82	0,0899
ImitaciónPost	-0,182744874	3,34	0,0584
BNT	-0,27043276	7,31	0,0048
BNT_fonolog	0,023967675	0,06	0,8120

Co vs DCLm			
Pruebas	R	R ² (%)	p
MMSE	-0,463694185	21,50	< 0,0001
DIGITOS_dir	-0,163049851	2,66	0,0485
DIGITOS_inv	-0,292323059	8,55	0,0003
Unid.Rec_inm	-0,753177862	56,73	< 0,0001
Unid.Rec_dem	-0,763094891	58,23	< 0,0001
CambioReglas	-0,396716426	15,74	< 0,0001
VOSP	-0,064029405	0,41	0,4490
Prom_fonol	-0,344484744	11,87	0,0002
Prom_sem	-0,438823777	19,26	< 0,0001
TMTA_tiempo	0,35652179	12,71	< 0,0001
TMTA_aciertos	-0,09047206	0,82	0,2860
TMTB_tiempo	0,493816612	24,39	< 0,0001
TMTB_aciertos	-0,35938888	12,92	< 0,0001
ImitaciónPost	-0,230703516	5,32	0,0057
BNT	-0,34250695	11,73	< 0,0001
BNT_fonolog	0,16501192	2,72	0,0497

Co vs EA			
Pruebas	R	R ² (%)	p
MMSE	-0,772579643	59,69	< 0,0001
DIGITOS_dir	-0,200951812	4,04	0,0797
DIGITOS_inv	-0,39395326	15,52	0,0004
Unid.Rec_inm	-0,76169193	58,02	< 0,0001
Unid.Rec_dem	-0,699300557	48,90	< 0,0001
CambioReglas	-0,460874808	21,24	< 0,0001
VOSP	-0,018589191	0,03	0,8734
Prom_fonol	-0,463111943	21,45	< 0,0001
Prom_sem	-0,565015882	31,92	< 0,0001
TMTA_tiempo	0,74597569	55,65	< 0,0001
TMTA_aciertos	-0,53529689	28,65	< 0,0001
TMTB_tiempo	0,702949441	49,41	< 0,0001
TMTB_aciertos	-0,67094774	45,02	< 0,0001
ImitaciónPost	-0,689715688	47,57	< 0,0001
BNT	-0,609487142	37,15	< 0,0001
BNT_fonolog	0,109137275	1,19	0,3580

DCLa vs DCLm			
Pruebas	R	R² (%)	p
MMSE	-0,258950313	6,71	0,0045
DIGITOS_dir	0,020365356	0,04	0,8238
DIGITOS_inv	-0,259349879	6,73	0,0039
Unid.Rec_inm	-0,17308335	3,00	0,0566
Unid.Rec_dem	-0,20194882	4,08	0,0290
CambioReglas	-0,220513084	4,86	0,0184
VOSP	-0,119362708	1,42	0,2059
Prom_fonol	-0,210504018	4,43	0,0205
Prom_sem	-0,166246077	2,76	0,0672
TMTA_tiempo	0,10202421	1,04	0,2779
TMTA_aciertos	-0,13475427	1,82	0,1510
TMTB_tiempo	0,182705675	3,34	0,0764
TMTB_aciertos	-0,20449829	4,18	0,0480
ImitaciónPost	0,178174399	3,17	0,0536
BNT	-0,12930435	1,67	0,1647
BNT_fonolog	0,182823638	3,34	0,0559

DCLa vs EA			
Pruebas	R	R² (%)	p
MMSE	-0,670882145	45,01	< 0,0001
DIGITOS_dir	-0,147965878	2,19	0,2952
DIGITOS_inv	-0,515996147	26,63	< 0,0001
Unid.Rec_inm	-0,395324542	15,63	0,0037
Unid.Rec_dem	-0,203499508	4,14	0,1564
CambioReglas	-0,361315647	13,05	0,0107
VOSP	-0,196663769	3,87	0,1803
Prom_fonol	-0,328152151	10,77	0,0002
Prom_sem	-0,450734648	20,32	0,0008
TMTA_tiempo	0,57451445	33,01	< 0,0001
TMTA_aciertos	-0,57187193	32,70	< 0,0001
TMTB_tiempo	0,466457668	21,76	0,0021
TMTB_aciertos	-0,54342013	29,53	< 0,0001
ImitaciónPost	-0,149779488	2,24	0,2992
BNT	-0,4540436	20,62	0,0010
BNT_fonolog	0,178316908	3,18	0,2647

DCLm vs EA			
Pruebas	R	R² (%)	<i>p</i>
MMSE	-0,458746157	21,04	< 0,0001
DIGITOS_dir	-0,103085345	1,06	0,3364
DIGITOS_inv	-0,345376477	11,93	0,0009
Unid.Rec_inm	-0,289592573	8,39	0,0059
Unid.Rec_dem	-0,035685117	0,13	0,7443
CambioReglas	-0,202682967	4,11	0,0678
VOSP	-0,03086601	0,10	0,7818
Prom_fonol	-0,153811868	2,37	0,1501
Prom_sem	-0,353086802	12,47	0,0007
TMTA_tiempo	0,473871924	22,46	< 0,0001
TMTA_aciertos	-0,5503911	30,29	< 0,0001
TMTB_tiempo	0,252265562	6,36	0,0426
TMTB_aciertos	-0,40893405	16,72	< 0,0001
ImitaciónPost	-0,267158913	7,14	0,0134
BNT	-0,32720438	10,71	0,0020
BNT_fonolog	0,020960845	0,04	0,8517

3. TABLAS CON LOS VALORES PSICOMÉTRICOS PARA LOS PUNTOS DE CORTE EN LOS GRUPOS DIAGNÓSTICOS DCLa VS DCLM

MMSE		
Positivo si es igual o superior a la siguiente puntuación	Sensibilidad	Especificidad
16,0	1,00	0,00
18,0	1,00	0,01
20,0	1,00	0,02
21,5	0,98	0,04
22,5	0,95	0,11
23,5	0,93	0,22
24,5	0,86	0,30
25,5	0,80	0,40
26,5	0,73	0,52
27,5	0,59	0,71
28,5	0,39	0,86
29,5	0,27	0,90
31,0	0,00	1,00

Punto de Corte del *Mini Mental State Examination* para diferenciar DCLa de DCLm

Dígitos Inversos		
Positivo si es igual o superior a la siguiente puntuación	Sensibilidad	Especificidad
1,0	1	0
2,5	0,96	0,20
3,5	0,70	0,46
4,5	0,46	0,79
5,5	0,24	0,90
6,5	0,09	0,99
8,0	0,02	1,00
10,0	0	1

Punto de Corte de la prueba de Dígitos Inversos para diferenciar DCLa de DCLm

Cambio de Reglas		
Positivo si es igual o superior a la siguiente puntuación	Sensibilidad	Especificidad
-1,0	1,00	0,00
0,5	0,93	0,12
1,5	0,55	0,51
2,5	0,50	0,73
3,5	0,32	0,94
5,0	0,00	1,00

Punto de Corte de la prueba de Cambio de Reglas para diferenciar DCLa de DCLm

BNT con clave fonológica		
Positivo si es igual o superior a la siguiente puntuación	Sensibilidad	Especificidad
-1,00	1,00	0,00
0,50	0,99	0,05
1,50	0,96	0,24
2,50	0,92	0,32
3,50	0,81	0,39
4,50	0,68	0,55
5,50	0,61	0,68
6,50	0,47	0,74
7,50	0,35	0,84
8,50	0,25	0,89
9,50	0,18	0,92
10,50	0,10	0,95
11,50	0,04	0,97
12,50	0,03	0,97
17,00	0,00	0,97
22,00	0,00	1,00

Punto de Corte del BNT con clave fonológica diferenciar DCLa de DCLm

Fluencia Fonémica		
Positivo si es igual o superior a la siguiente puntuación	Sensibilidad	Especificidad
2,60	0,96	0,11
3,00	0,93	0,12
3,50	0,89	0,13
3,85	0,89	0,17
4,10	0,87	0,18
4,25	0,87	0,19
4,50	0,87	0,24
4,85	0,84	0,30
5,15	0,82	0,35
5,50	0,80	0,37
5,85	0,80	0,39
6,15	0,76	0,42
6,50	0,73	0,48
6,85	0,73	0,49
7,15	0,71	0,50
7,50	0,67	0,52
7,85	0,64	0,54
8,15	0,62	0,61
8,50	0,62	0,64
8,85	0,58	0,67
9,15	0,58	0,68
9,50	0,51	0,69
9,85	0,49	0,74
10,15	0,44	0,76
10,50	0,42	0,80
10,85	0,40	0,81
11,15	0,36	0,83
11,50	0,36	0,86
11,85	0,33	0,88
12,15	0,31	0,89
12,50	0,27	0,90
12,85	0,22	0,90
13,35	0,22	0,92
13,85	0,22	0,93
14,15	0,20	0,95
14,50	0,18	0,95

Punto de Corte del Fluencia fonémica diferenciar DCLa de DCLm

TMT parte B Tiempo		
Positivo si es igual o superior a la siguiente puntuación	Sensibilidad	Especificidad
128,50	0,90	0,31
131,00	0,90	0,33
133,00	0,89	0,33
135,00	0,89	0,38
138,00	0,87	0,38
140,50	0,86	0,38
144,00	0,84	0,38
148,50	0,83	0,38
150,50	0,79	0,41
154,00	0,79	0,44
158,00	0,79	0,46
161,00	0,78	0,46
165,00	0,78	0,49
168,00	0,76	0,49
169,50	0,75	0,49
173,00	0,73	0,51
176,50	0,71	0,51
178,50	0,70	0,54
180,50	0,67	0,54
190,50	0,67	0,56
203,50	0,65	0,59
207,50	0,65	0,62
209,00	0,63	0,62
210,50	0,62	0,62
215,50	0,60	0,62
221,00	0,59	0,62
222,50	0,59	0,64
224,00	0,56	0,64
227,50	0,54	0,64
230,50	0,54	0,67
232,00	0,54	0,69
233,50	0,52	0,69
237,00	0,51	0,69
242,50	0,48	0,69
252,50	0,46	0,69
263,00	0,44	0,69
273,00	0,44	0,74

Punto de Corte para el tiempo del TMT parte B DCLa de DCLm

BNT		
Positivo si es igual o superior a la siguiente puntuación	Sensibilidad	Especificidad
8,00	1,000	0,000
15,00	,977	0,012
21,50	,953	0,012
24,50	,953	0,036
29,00	,930	0,036
31,50	,930	0,048
32,50	,930	0,096
33,50	,930	0,108
34,50	,907	0,120
35,50	,860	0,157
36,50	,860	0,169
38,00	,860	0,241
39,50	,837	0,253
40,50	,791	0,313
41,50	,791	0,373
42,50	,744	0,373
43,50	,721	0,373
44,50	,674	0,446
45,50	,628	0,494
46,50	,628	0,590
47,50	,535	0,663
48,50	,535	0,699
49,50	,488	0,735
50,50	,442	0,771
51,50	,419	0,783
52,50	,349	0,819
53,50	,279	0,904
54,50	,186	0,928
55,50	,163	0,952
56,50	,116	0,988
57,50	,070	1,000
59,00	,000	1,000
8,00	1,000	0,000

Punto de Corte del BNT diferenciar DCLa de DCLm

**4. TABLAS CON LOS VALORES DE VALIDEZ INTERNA PARA
LOS DISTINTOS PUNTOS DE CORTE DE LAS PRUEBAS
NEUROPSICOLÓGICAS ENTRE LOS DIFERENTES GRUPOS
DIAGNÓSTICOS.**

MMSE (Teorema de Bayes) Co vs DCL (>=29 vs 21-28)			
Sensibilidad	72,18%	Likelihood Ratio +	4,92
Especificidad	85,33%	Likelihood Ratio -	0,326
Falsos positivos	14,67%	inverse -	3,067
Falsos negativos	27,82%		
(Pre-test Prob.) Prevalencia Hipotética	(Probabilidad Post-test)		Clasificados Correctamente (Eficiencia)
	Valores Predictivos		
	Positivo	Negativo	
5,00%	20,57%	98,31%	84,67%
10,00%	35,35%	96,50%	84,02%
15,00%	46,48%	94,56%	83,36%
20,00%	55,16%	92,46%	82,70%
25,00%	62,12%	90,20%	82,04%
30,00%	67,83%	87,74%	81,39%
*Se asume una Sensibilidad y una Especificidad constantes			

MMSE (Teorema de Bayes) DCL vs EA (21-28 vs <=20)			
Sensibilidad	55,56%	Likelihood Ratio +	27,235
Especificidad	97,96%	Likelihood Ratio -	0,454
Falsos positivos	2,04%	inverse -	2,204
Falsos negativos	44,44%		
(Pre-test Prob.) Prevalencia Hipotética	(Probabilidad Post-test)		Clasificados Correctamente (Eficiencia)
	Valores Predictivos		
	Positivo	Negativo	
5,00%	58,91%	97,67%	95,84%
10,00%	75,16%	95,20%	93,72%
15,00%	82,78%	92,59%	91,60%
20,00%	87,19%	89,81%	89,48%
25,00%	90,08%	86,87%	87,36%
30,00%	92,11%	83,72%	85,24%
*Se asume una Sensibilidad y una Especificidad constantes			

Dígitos Directos (Teorema de Bayes) Co vs DCL (>=9 vs 8)			
Sensibilidad	47,37%	Likelihood Ratio +	2,579
Especificidad	81,63%	Likelihood Ratio -	0,645
Falsos positivos	18,37%	inverse -	1,551
Falsos negativos	52,63%		
(Pre-test Prob.) Prevalencia Hipotética	(Probabilidad Post-test)		Clasificados Correctamente (Eficiencia)
	Valores Predictivos		
	Positivo	Negativo	
5,00%	11,95%	96,72%	79,92%
10,00%	22,27%	93,32%	78,20%
15,00%	31,27%	89,79%	76,49%
20,00%	39,20%	86,12%	74,78%
25,00%	46,22%	82,31%	73,07%
30,00%	52,50%	78,35%	71,35%
*Se asume una Sensibilidad y una Especificidad constantes			

Dígitos Directos (Teorema de Bayes) DCL vs EA (8 vs <=7)			
Sensibilidad	100,00%	Likelihood Ratio +	1,185
Especificidad	15,65%	Likelihood Ratio -	0,001
Falsos positivos	84,35%	inverse -	1565
Falsos negativos	0,01%		
(Pre-test Prob.) Prevalencia Hipotética	(Probabilidad Post-test)		Clasificados Correctamente (Eficiencia)
	Valores Predictivos		
	Positivo	Negativo	
5,00%	5,87%	100,00%	19,87%
10,00%	11,64%	99,99%	24,08%
15,00%	17,30%	99,99%	28,30%
20,00%	22,86%	99,98%	32,52%
25,00%	28,32%	99,98%	36,74%
30,00%	33,69%	99,97%	40,95%
*Se asume una Sensibilidad y una Especificidad constantes			

Dígitos Inversos (Teorema de Bayes) Co vs DCL (>=5 vs 3-4)			
Sensibilidad	62,07%	Likelihood Ratio +	2,187
Especificidad	71,62%	Likelihood Ratio -	0,53
Falsos positivos	28,38%	inverse -	1,888
Falsos negativos	37,93%		
(Pre-test Prob.) Prevalencia Hipotética	(Probabilidad Post-test)		Clasificados Correctamente (Eficiencia)
	Valores Predictivos		
	Positivo	Negativo	
5,00%	10,32%	97,29%	71,14%
10,00%	19,55%	94,44%	70,67%
15,00%	27,85%	91,45%	70,19%
20,00%	35,35%	88,31%	69,71%
25,00%	42,16%	85,00%	69,23%
30,00%	48,38%	81,50%	68,76%
*Se asume una Sensibilidad y una Especificidad constantes			

Dígitos Inversos (Teorema de Bayes) Co vs DCL (3-4 vs <=2)			
Sensibilidad	42,86%	Likelihood Ratio +	2,053
Especificidad	79,12%	Likelihood Ratio -	0,722
Falsos positivos	20,88%	inverse -	1,385
Falsos negativos	57,14%		
(Pre-test Prob.) Prevalencia Hipotética	(Probabilidad Post-test)		Clasificados Correctamente (Eficiencia)
	Valores Predictivos		
	Positivo	Negativo	
5,00%	9,75%	96,34%	77,31%
10,00%	18,57%	92,57%	75,49%
15,00%	26,59%	88,70%	73,68%
20,00%	33,91%	84,71%	71,87%
25,00%	40,63%	80,60%	70,06%
30,00%	46,80%	76,36%	68,24%
*Se asume una Sensibilidad y una Especificidad constantes			

Memoria Lógica - Recuerdo Inmediato (Teorema de Bayes) Co vs DCL (>=30 vs 10-29)			
Sensibilidad	86,96%	Likelihood Ratio +	8,15
Especificidad	89,33%	Likelihood Ratio -	0,146
Falsos positivos	10,67%	inverse -	6,85
Falsos negativos	13,04%		
(Pre-test Prob.) Prevalencia Hipotética	(Probabilidad Post-test)		Clasificados Correctamente (Eficiencia)
	Valores Predictivos		
	Positivo	Negativo	
5,00%	30,02%	99,24%	89,21%
10,00%	47,52%	98,40%	89,09%
15,00%	58,99%	97,49%	88,98%
20,00%	67,08%	96,48%	88,86%
25,00%	73,09%	95,36%	88,74%
30,00%	77,74%	94,11%	88,62%
*Se asume una Sensibilidad y una Especificidad constantes			

Memoria Lógica - Recuerdo Inmediato (Teorema de Bayes) DCL vs EA (10-29 vs <=19)			
Sensibilidad	82,35%	Likelihood Ratio +	2,356
Especificidad	65,04%	Likelihood Ratio -	0,271
Falsos positivos	34,96%	inverse -	3,685
Falsos negativos	17,65%		
(Pre-test Prob.) Prevalencia Hipotética	(Probabilidad Post-test)		Clasificados Correctamente (Eficiencia)
	Valores Predictivos		
	Positivo	Negativo	
5,00%	11,03%	98,59%	65,91%
10,00%	20,74%	97,07%	66,77%
15,00%	29,36%	95,43%	67,64%
20,00%	37,06%	93,65%	68,50%
25,00%	43,98%	91,71%	69,37%
30,00%	50,24%	89,58%	70,23%
*Se asume una Sensibilidad y una Especificidad constantes			

Memoria Lógica - Recuerdo Demorado (Teorema de Bayes) Co vs DCL (>=16 vs 1-15)			
Sensibilidad	77,55%	Likelihood Ratio +	9,694
Especificidad	92,00%	Likelihood Ratio -	0,244
Falsos positivos	8,00%	inverse -	4,098
Falsos negativos	22,45%		
(Pre-test Prob.) Prevalencia Hipotética	(Probabilidad Post-test)		Clasificados Correctamente (Eficiencia)
	Valores Predictivos		
	Positivo	Negativo	
5,00%	33,78%	98,73%	91,28%
10,00%	51,86%	97,36%	90,56%
15,00%	63,11%	95,87%	89,83%
20,00%	70,79%	94,25%	89,11%
25,00%	76,37%	92,48%	88,39%
30,00%	80,60%	90,53%	87,67%
*Se asume una Sensibilidad y una Especificidad constantes			

Memoria Lógica - Recuerdo Demorado (Teorema de Bayes) DCL vs EA (1-15 vs 0)			
Sensibilidad	58,82%	Likelihood Ratio +	1,83
Especificidad	67,86%	Likelihood Ratio -	0,607
Falsos positivos	32,14%	inverse -	1,648
Falsos negativos	41,18%		
(Pre-test Prob.) Prevalencia Hipotética	(Probabilidad Post-test)		Clasificados Correctamente (Eficiencia)
	Valores Predictivos		
	Positivo	Negativo	
5,00%	20,57%	98,31%	84,67%
10,00%	35,35%	96,50%	84,02%
15,00%	46,48%	94,56%	83,36%
20,00%	55,16%	92,46%	82,70%
25,00%	62,12%	90,20%	82,04%
30,00%	67,83%	87,74%	81,39%
*Se asume una Sensibilidad y una Especificidad constantes			

Cambio de Reglas (Teorema de Bayes) Co vs DCL (>=4 vs 3-2)			
Sensibilidad	57,33%	Likelihood Ratio +	1,605
Especificidad	64,29%	Likelihood Ratio -	0,664
Falsos positivos	35,71%	inverse -	1,507
Falsos negativos	42,67%		
(Pre-test Prob.) Prevalencia Hipotética	(Probabilidad Post-test)		Clasificados Correctamente (Eficiencia)
	Valores Predictivos		
	Positivo	Negativo	
5,00%	7,79%	96,63%	63,94%
10,00%	15,14%	93,13%	63,59%
15,00%	22,08%	89,52%	63,25%
20,00%	28,64%	85,77%	62,90%
25,00%	34,86%	81,88%	62,55%
30,00%	40,76%	77,85%	62,20%
*Se asume una Sensibilidad y una Especificidad constantes			

Cambio de Reglas (Teorema de Bayes) Co vs DCL (3-2 vs <=1)			
Sensibilidad	85,71%	Likelihood Ratio +	1,471
Especificidad	41,75%	Likelihood Ratio -	0,342
Falsos positivos	58,25%	inverse -	2,922
Falsos negativos	14,29%		
(Pre-test Prob.) Prevalencia Hipotética	(Probabilidad Post-test)		Clasificados Correctamente (Eficiencia)
	Valores Predictivos		
	Positivo	Negativo	
5,00%	7,19%	98,23%	43,95%
10,00%	14,05%	96,34%	46,15%
15,00%	20,61%	94,30%	48,34%
20,00%	26,89%	92,12%	50,54%
25,00%	32,91%	89,76%	52,74%
30,00%	38,67%	87,21%	54,94%
*Se asume una Sensibilidad y una Especificidad constantes			

VOSP (Teorema de Bayes) Co vs DCL (>=9 vs 6-8)			
Sensibilidad	49,44%	Likelihood Ratio +	1,217
Especificidad	59,38%	Likelihood Ratio -	0,851
Falsos positivos	40,62%	inverse -	1,174
Falsos negativos	50,56%		
(Pre-test Prob.) Prevalencia Hipotética	(Probabilidad Post-test)		Clasificados Correctamente (Eficiencia)
	Valores Predictivos		
	Positivo	Negativo	
5,00%	6,02%	95,71%	58,88%
10,00%	11,91%	91,36%	58,39%
15,00%	17,68%	86,94%	57,89%
20,00%	23,33%	82,45%	57,39%
25,00%	28,86%	77,89%	56,90%
30,00%	34,28%	73,27%	56,40%
*Se asume una Sensibilidad y una Especificidad constantes			

VOSP (Teorema de Bayes) Co vs DCL (6-8 vs <=5)			
Sensibilidad	53,33%	Likelihood Ratio +	1,091
Especificidad	51,11%	Likelihood Ratio -	0,913
Falsos positivos	48,89%	inverse -	1,095
Falsos negativos	46,67%		
(Pre-test Prob.) Prevalencia Hipotética	(Probabilidad Post-test)		Clasificados Correctamente (Eficiencia)
	Valores Predictivos		
	Positivo	Negativo	
5,00%	5,43%	95,41%	51,22%
10,00%	10,81%	90,79%	51,33%
15,00%	16,14%	86,12%	51,44%
20,00%	21,43%	81,42%	51,55%
25,00%	26,67%	76,67%	51,67%
30,00%	31,86%	71,87%	51,78%
*Se asume una Sensibilidad y una Especificidad constantes			

Fluencia Fonémica (Teorema de Bayes) Co vs DCL (>=13 vs 6-12,5)			
Sensibilidad	72,04%	Likelihood Ratio +	2,251
Especificidad	68,00%	Likelihood Ratio -	0,411
Falsos positivos	32,00%	inverse -	2,432
Falsos negativos	27,96%		
(Pre-test Prob.) Prevalencia Hipotética	(Probabilidad Post-test)		Clasificados Correctamente (Eficiencia)
	Valores Predictivos		
	Positivo	Negativo	
5,00%	10,59%	97,88%	68,20%
10,00%	20,01%	95,63%	68,40%
15,00%	28,43%	93,24%	68,61%
20,00%	36,01%	90,68%	68,81%
25,00%	42,87%	87,95%	69,01%
30,00%	49,11%	85,02%	69,21%
*Se asume una Sensibilidad y una Especificidad constantes			

Fluencia Fonémica (Teorema de Bayes) Co vs DCL (6-12,5 vs <=5,7)			
Sensibilidad	42,86%	Likelihood Ratio +	1,112
Especificidad	61,47%	Likelihood Ratio -	0,93
Falsos positivos	14,67%	inverse -	1,076
Falsos negativos	27,82%		
(Pre-test Prob.) Prevalencia Hipotética	(Probabilidad Post-test)		Clasificados Correctamente (Eficiencia)
	Valores Predictivos		
	Positivo	Negativo	
5,00%	5,53%	95,34%	60,54%
10,00%	11,00%	90,64%	59,61%
15,00%	16,41%	85,91%	58,68%
20,00%	21,76%	81,14%	57,75%
25,00%	27,05%	76,34%	56,82%
30,00%	32,28%	71,51%	55,89%
*Se asume una Sensibilidad y una Especificidad constantes			

Fluencia Semántica (Teorema de Bayes) Co vs DCL (>=14,5 vs 14-7,5)			
Sensibilidad	79,84%	Likelihood Ratio +	2,994
Especificidad	73,33%	Likelihood Ratio -	0,275
Falsos positivos	26,67%	inverse -	3,637
Falsos negativos	20,16%		
(Pre-test Prob.) Prevalencia Hipotética	(Probabilidad Post-test)		Clasificados Correctamente (Eficiencia)
	Valores Predictivos		
	Positivo	Negativo	
5,00%	13,61%	98,57%	73,66%
10,00%	24,96%	97,04%	73,98%
15,00%	34,57%	95,37%	74,31%
20,00%	42,81%	93,57%	74,63%
25,00%	49,95%	91,61%	74,96%
30,00%	56,20%	89,46%	75,28%
*Se asume una Sensibilidad y una Especificidad constantes			

Fluencia Semántica (Teorema de Bayes) Co vs DCL (14-7,5 vs <=7)			
Sensibilidad	60,00%	Likelihood Ratio +	10,909
Especificidad	94,50%	Likelihood Ratio -	0,423
Falsos positivos	5,50%	inverse -	2,362
Falsos negativos	40,00%		
(Pre-test Prob.) Prevalencia Hipotética	(Probabilidad Post-test)		Clasificados Correctamente (Eficiencia)
	Valores Predictivos		
	Positivo	Negativo	
5,00%	36,47%	97,82%	92,78%
10,00%	54,80%	95,51%	91,05%
15,00%	65,81%	93,05%	89,33%
20,00%	73,17%	90,43%	87,60%
25,00%	78,43%	87,64%	85,88%
30,00%	82,38%	84,65%	84,15%
*Se asume una Sensibilidad y una Especificidad constantes			

Tiempo TMT_A (Teorema de Bayes) Co vs DCL (<=51 vs 52-115)			
Sensibilidad	80,61%	Likelihood Ratio +	2,225
Especificidad	63,77%	Likelihood Ratio -	0,304
Falsos positivos	36,23%	inverse -	3,289
Falsos negativos	19,39%		
(Pre-test Prob.) Prevalencia Hipotética	(Probabilidad Post-test)		Clasificados Correctamente (Eficiencia)
	Valores Predictivos		
	Positivo	Negativo	
5,00%	10,48%	98,43%	64,61%
10,00%	19,82%	96,73%	65,45%
15,00%	28,19%	94,91%	66,30%
20,00%	35,74%	92,94%	67,14%
25,00%	42,58%	90,80%	67,98%
30,00%	48,81%	88,47%	68,82%
*Se asume una Sensibilidad y una Especificidad constantes			

Tiempo TMT_A (Teorema de Bayes) Co vs DCL (52-115 vs >=116)			
Sensibilidad	66,67%	Likelihood Ratio +	2,09
Especificidad	68,10%	Likelihood Ratio -	0,489
Falsos positivos	31,90%	inverse -	2,043
Falsos negativos	33,33%		
(Pre-test Prob.) Prevalencia Hipotética	(Probabilidad Post-test)		Clasificados Correctamente (Eficiencia)
	Valores Predictivos		
	Positivo	Negativo	
5,00%	9,91%	97,49%	68,03%
10,00%	18,85%	94,84%	67,96%
15,00%	26,94%	92,05%	67,89%
20,00%	34,32%	89,10%	67,81%
25,00%	41,06%	85,97%	67,74%
30,00%	47,25%	82,66%	67,67%
*Se asume una Sensibilidad y una Especificidad constantes			

Aciertos TMT_A (Teorema de Bayes) Co vs DCL (>=24 vs 23-18)			
Sensibilidad	11,94%	Likelihood Ratio +	8,977
Especificidad	98,67%	Likelihood Ratio -	0,892
Falsos positivos	1,33%	inverse -	1,12
Falsos negativos	88,06%		
(Pre-test Prob.) Prevalencia Hipotética	(Probabilidad Post-test)		Clasificados Correctamente (Eficiencia)
	Valores Predictivos		
	Positivo	Negativo	
5,00%	32,09%	95,51%	94,33%
10,00%	49,94%	90,98%	90,00%
15,00%	61,30%	86,39%	85,66%
20,00%	69,18%	81,76%	81,32%
25,00%	74,95%	77,07%	76,99%
30,00%	79,37%	72,33%	72,65%
*Se asume una Sensibilidad y una Especificidad constantes			

Aciertos TMT_A (Teorema de Bayes) Co vs DCL (23-18 vs <=17)			
Sensibilidad	83,33%	Likelihood Ratio +	14,172
Especificidad	94,12%	Likelihood Ratio -	0,177
Falsos positivos	5,88%	inverse -	5,646
Falsos negativos	16,67%		
(Pre-test Prob.) Prevalencia Hipotética	(Probabilidad Post-test)		Clasificados Correctamente (Eficiencia)
	Valores Predictivos		
	Positivo	Negativo	
5,00%	42,72%	99,08%	93,58%
10,00%	61,16%	98,07%	93,04%
15,00%	71,44%	96,97%	92,50%
20,00%	77,99%	95,76%	91,96%
25,00%	82,53%	94,43%	91,42%
30,00%	85,86%	92,95%	90,88%
*Se asume una Sensibilidad y una Especificidad constantes			

Tiempo TMT_B (Teorema de Bayes) Co vs DCL (<=123 vs 124-399)			
Sensibilidad	80,52%	Likelihood Ratio +	2,416
Especificidad	66,67%	Likelihood Ratio -	0,292
Falsos positivos	33,33%	inverse -	3,422
Falsos negativos	19,48%		
(Pre-test Prob.) Prevalencia Hipotética	(Probabilidad Post-test)		Clasificados Correctamente (Eficiencia)
	Valores Predictivos		
	Positivo	Negativo	
5,00%	11,28%	98,49%	67,36%
10,00%	21,16%	96,86%	68,06%
15,00%	29,89%	95,10%	68,75%
20,00%	37,65%	93,19%	69,44%
25,00%	44,61%	91,13%	70,13%
30,00%	50,87%	88,87%	70,83%
*Se asume una Sensibilidad y una Especificidad constantes			

Tiempo TMT_B (Teorema de Bayes) Co vs DCL (124-399 vs 400)			
Sensibilidad	78,95%	Likelihood Ratio +	1,664
Especificidad	52,54%	Likelihood Ratio -	0,401
Falsos positivos	47,46%	inverse -	2,496
Falsos negativos	21,05%		
(Pre-test Prob.) Prevalencia Hipotética	(Probabilidad Post-test)		Clasificados Correctamente (Eficiencia)
	Valores Predictivos		
	Positivo	Negativo	
5,00%	8,05%	97,94%	53,86%
10,00%	15,60%	95,74%	55,18%
15,00%	22,69%	93,40%	56,50%
20,00%	29,37%	90,90%	57,82%
25,00%	35,67%	88,22%	59,14%
30,00%	41,62%	85,35%	60,46%
*Se asume una Sensibilidad y una Especificidad constantes			

Aciertos TMT_B (Teorema de Bayes) Co vs DCL (>=23 vs 22-6)			
Sensibilidad	38,21%	Likelihood Ratio +	2,388
Especificidad	84,00%	Likelihood Ratio -	0,736
Falsos positivos	16,00%	inverse -	1,359
Falsos negativos	61,79%		
(Pre-test Prob.) Prevalencia Hipotética	(Probabilidad Post-test)		Clasificados Correctamente (Eficiencia)
	Valores Predictivos		
	Positivo	Negativo	
5,00%	11,17%	96,27%	81,71%
10,00%	20,97%	92,44%	79,42%
15,00%	29,65%	88,51%	77,13%
20,00%	37,38%	84,47%	74,84%
25,00%	44,32%	80,31%	72,55%
30,00%	50,58%	76,03%	70,26%
*Se asume una Sensibilidad y una Especificidad constantes			

Aciertos TMT_B (Teorema de Bayes) Co vs DCL (22-6 vs <=5)			
Sensibilidad	60,00%	Likelihood Ratio +	2,964
Especificidad	79,66%	Likelihood Ratio -	0,502
Falsos positivos	20,24%	inverse -	1,994
Falsos negativos	40,00%		
(Pre-test Prob.) Prevalencia Hipotética	(Probabilidad Post-test)		Clasificados Correctamente (Eficiencia)
	Valores Predictivos		
	Positivo	Negativo	
5,00%	13,50%	97,43%	78,77%
10,00%	24,78%	94,72%	77,78%
15,00%	34,35%	91,87%	76,80%
20,00%	42,57%	88,86%	75,81%
25,00%	49,70%	85,68%	74,82%
30,00%	55,96%	82,31%	73,83%
*Se asume una Sensibilidad y una Especificidad constantes			

Imitación de Posturas (Teorema de Bayes) Co vs DCL (>=8 vs 7)			
Sensibilidad	19,79%	Likelihood Ratio +	7,412
Especificidad	97,33%	Likelihood Ratio -	0,824
Falsos positivos	2,67%	inverse -	1,213
Falsos negativos	80,21%		
(Pre-test Prob.) Prevalencia Hipotética	(Probabilidad Post-test)		Clasificados Correctamente (Eficiencia)
	Valores Predictivos		
	Positivo	Negativo	
5,00%	28,06%	95,84%	93,45%
10,00%	45,16%	91,61%	89,58%
15,00%	56,67%	87,30%	85,70%
20,00%	64,95%	82,92%	81,82%
25,00%	71,19%	78,45%	77,95%
30,00%	76,06%	73,90%	74,07%
*Se asume una Sensibilidad y una Especificidad constantes			

Imitación de Posturas (Teorema de Bayes) Co vs DCL (7 vs <=6)			
Sensibilidad	72,73%	Likelihood Ratio +	1,082
Especificidad	32,76%	Likelihood Ratio -	0,832
Falsos positivos	67,24%	inverse -	1,201
Falsos negativos	27,27%		
(Pre-test Prob.) Prevalencia Hipotética	(Probabilidad Post-test)		Clasificados Correctamente (Eficiencia)
	Valores Predictivos		
	Positivo	Negativo	
5,00%	5,39%	95,80%	34,76%
10,00%	10,73%	91,53%	36,76%
15,00%	16,03%	87,19%	38,76%
20,00%	21,29%	82,77%	40,75%
25,00%	26,50%	78,28%	42,75%
30,00%	31,67%	73,71%	44,75%
*Se asume una Sensibilidad y una Especificidad constantes			

BNT (Teorema de Bayes) Co vs DCL (>=54 vs 53-39)			
Sensibilidad	24,53%	Likelihood Ratio +	2,699
Especificidad	90,91%	Likelihood Ratio -	0,83
Falsos positivos	9,09%	inverse -	1,205
Falsos negativos	75,47%		
(Pre-test Prob.) Prevalencia Hipotética	(Probabilidad Post-test)		Clasificados Correctamente (Eficiencia)
	Valores Predictivos		
	Positivo	Negativo	
5,00%	12,44%	95,81%	87,59%
10,00%	23,07%	91,56%	84,27%
15,00%	32,26%	87,22%	80,95%
20,00%	40,29%	82,81%	77,63%
25,00%	47,36%	78,33%	74,32%
30,00%	53,63%	73,76%	71,00%
*Se asume una Sensibilidad y una Especificidad constantes			

BNT (Teorema de Bayes) Co vs DCL (53-39 vs <=38)			
Sensibilidad	38,46%	Likelihood Ratio +	1,445
Especificidad	73,39%	Likelihood Ratio -	0,839
Falsos positivos	26,61%	inverse -	1,193
Falsos negativos	61,54%		
(Pre-test Prob.) Prevalencia Hipotética	(Probabilidad Post-test)		Clasificados Correctamente (Eficiencia)
	Valores Predictivos		
	Positivo	Negativo	
5,00%	7,07%	95,77%	71,64%
10,00%	13,84%	91,48%	69,90%
15,00%	20,32%	87,11%	68,15%
20,00%	26,54%	82,67%	66,40%
25,00%	32,51%	78,16%	64,66%
30,00%	38,25%	73,56%	62,91%
*Se asume una Sensibilidad y una Especificidad constantes			

BNT con clave (Teorema de Bayes) Co vs DCL (<=3 vs 4-9)			
Sensibilidad	70,00%	Likelihood Ratio +	1,685
Especificidad	58,46%	Likelihood Ratio -	0,513
Falsos positivos	41,54%	inverse -	1,949
Falsos negativos	30,00%		
(Pre-test Prob.) Prevalencia Hipotética	(Probabilidad Post-test)		Clasificados Correctamente (Eficiencia)
	Valores Predictivos		
	Positivo	Negativo	
5,00%	8,15%	97,37%	59,04%
10,00%	15,77%	94,61%	59,61%
15,00%	22,92%	91,70%	60,19%
20,00%	29,64%	88,63%	60,77%
25,00%	35,97%	85,39%	61,35%
30,00%	41,94%	81,97%	61,92%
*Se asume una Sensibilidad y una Especificidad constantes			

BNT con clave (Teorema de Bayes) Co vs DCL (4-9 vs >=10)			
Sensibilidad	58,82%	Likelihood Ratio +	1,765
Especificidad	66,67%	Likelihood Ratio -	0,618
Falsos positivos	33,33%	inverse -	1,619
Falsos negativos	41,18%		
(Pre-test Prob.) Prevalencia Hipotética	(Probabilidad Post-test)		Clasificados Correctamente (Eficiencia)
	Valores Predictivos		
	Positivo	Negativo	
5,00%	8,50%	96,85%	66,28%
10,00%	16,39%	93,58%	65,89%
15,00%	23,75%	90,17%	65,49%
20,00%	30,61%	86,62%	65,10%
25,00%	37,04%	82,93%	64,71%
30,00%	43,06%	79,07%	64,32%
*Se asume una Sensibilidad y una Especificidad constantes			

Errores BNT (Teorema de Bayes) Co vs DCL (<=1 vs 2-11)			
Sensibilidad	85,19%	Likelihood Ratio +	2,718
Especificidad	68,66%	Likelihood Ratio -	0,216
Falsos positivos	31,34%	inverse -	4,636
Falsos negativos	14,81%		
(Pre-test Prob.) Prevalencia Hipotética	(Probabilidad Post-test)		Clasificados Correctamente (Eficiencia)
	Valores Predictivos		
	Positivo	Negativo	
5,00%	12,52%	98,88%	69,49%
10,00%	23,20%	97,66%	70,31%
15,00%	32,42%	96,33%	71,14%
20,00%	40,46%	94,88%	71,97%
25,00%	47,54%	93,29%	72,79%
30,00%	53,81%	91,54%	73,62%
*Se asume una Sensibilidad y una Especificidad constantes			

Errores BNT (Teorema de Bayes) Co vs DCL (2-11 vs >=12)			
Sensibilidad	76,19%	Likelihood Ratio +	1,736
Especificidad	56,10%	Likelihood Ratio -	0,424
Falsos positivos	43,90%	inverse -	2,356
Falsos negativos	23,81%		
(Pre-test Prob.) Prevalencia Hipotética	(Probabilidad Post-test)		Clasificados Correctamente (Eficiencia)
	Valores Predictivos		
	Positivo	Negativo	
5,00%	8,37%	97,82%	57,11%
10,00%	16,17%	95,50%	58,11%
15,00%	23,45%	93,03%	59,11%
20,00%	30,26%	90,41%	60,12%
25,00%	36,65%	87,61%	61,12%
30,00%	42,65%	84,61%	62,13%
*Se asume una Sensibilidad y una Especificidad constantes			

MMSE (Teorema de Bayes) DCLa vs DCLm (>=28 vs <28)			
Sensibilidad	81,61%	Likelihood Ratio +	1,451
Especificidad	43,75%	Likelihood Ratio -	0,42
Falsos positivos	56,25%	inverse -	2,379
Falsos negativos	18,39%		
(Pre-test Prob.) Prevalencia Hipotética	(Probabilidad Post-test)		Clasificados Correctamente (Eficiencia)
	Valores Predictivos		
	Positivo	Negativo	
5,00%	7,09%	97,84%	45,64%
10,00%	13,88%	95,54%	47,54%
15,00%	20,38%	93,09%	49,43%
20,00%	26,62%	90,49%	51,32%
25,00%	32,60%	87,71%	53,22%
30,00%	38,34%	84,74%	55,11%
*Se asume una Sensibilidad y una Especificidad constantes			

Dígitos Inversos (Teorema de Bayes) DCLa vs DCLm (≥ 4 vs < 4)			
Sensibilidad	44,83%	Likelihood Ratio +	1,537
Especificidad	70,83%	Likelihood Ratio -	0,779
Falsos positivos	29,17%	inverse -	1,284
Falsos negativos	55,17%		
(Pre-test Prob.) Prevalencia Hipotética	(Probabilidad Post-test)		Clasificados Correctamente (Eficiencia)
	Valores Predictivos		
	Positivo	Negativo	
5,00%	7,48%	96,06%	69,53%
10,00%	14,59%	92,04%	68,23%
15,00%	21,34%	87,92%	66,93%
20,00%	27,76%	83,70%	65,63%
25,00%	33,88%	79,39%	64,33%
30,00%	39,71%	74,97%	63,03%
*Se asume una Sensibilidad y una Especificidad constantes			

Fluencia Fonémica (Teorema de Bayes) DCLa vs DCLm (≥ 4 vs < 4)			
Sensibilidad	64,37%	Likelihood Ratio +	1,626
Especificidad	60,42%	Likelihood Ratio -	0,59
Falsos positivos	39,58%	inverse -	1,696
Falsos negativos	35,63%		
(Pre-test Prob.) Prevalencia Hipotética	(Probabilidad Post-test)		Clasificados Correctamente (Eficiencia)
	Valores Predictivos		
	Positivo	Negativo	
5,00%	7,89%	96,99%	60,62%
10,00%	15,31%	93,85%	60,82%
15,00%	22,30%	90,57%	61,01%
20,00%	28,91%	87,15%	61,21%
25,00%	35,15%	83,57%	61,41%
30,00%	41,07%	79,83%	61,61%
*Se asume una Sensibilidad y una Especificidad constantes			

Errores tras clave fonológica (Teorema de Bayes) DCLa vs DCLm (<5 vs >=5)			
Sensibilidad	100,00%	Likelihood Ratio +	1
Especificidad	0,00%	Likelihood Ratio -	1
Falsos positivos	99,99%	inverse -	1
Falsos negativos	0,01%		
(Pre-test Prob.) Prevalencia Hipotética	(Probabilidad Post-test)		Clasificados Correctamente (Eficiencia)
	Valores Predictivos		
	Positivo	Negativo	
5,00%	5,00%	95,00%	5,01%
10,00%	10,00%	90,00%	10,01%
15,00%	15,00%	85,00%	15,01%
20,00%	20,00%	80,00%	20,01%
25,00%	25,00%	75,00%	25,01%
30,00%	30,00%	70,00%	30,00%
*Se asume una Sensibilidad y una Especificidad constantes			

