

TESIS DOCTORAL



DIAGNÓSTICO MEDIANTE IMAGEN HIPERESPECTRAL Y FACTORES DE RIESGO EN EL DIAGNÓSTICO DE DEMENCIA TIPO ALZHEIMER



Autor:

FRANCISCO J. BALEA FERNÁNDEZ

Directores:

Dra. CRISTINA BILBAO SIEYRO

Dr. GUSTAVO IVÁN MARRERO CALLICÓ



Que la Comisión Académica del Programa de Doctorado,

D.....COORDINADOR DEL

**PROGRAMA DE DOCTORADO INVESTIGACIÓN EN BIOMEDICINA DE LA
UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA,**

sesión de fecha tomó el acuerdo de dar el consentimiento para su tramitación, a la tesis doctoral titulada “**DIAGNÓSTICO MEDIANTE IMAGEN HIPERESPECTRAL Y FACTORES DE RIESGO EN EL DIAGNÓSTICO DE DEMENCIA TIPO ALZHEIMER**” presentada por el doctorando D. FRANCISCO J. BALEA FERNÁNDEZ y dirigida por la Doctora CRISTINA BILBAO SIEYRO y el Doctor GUSTAVO IVÁN MARRERO CALLICÓ.

Y para que así conste, y a efectos de lo previsto en el Artº 11 del Reglamento de Estudios de Doctorado (BOULPGC 7/10/2016) de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, firmo la presente en

Las Palmas de Gran Canaria, a.....de febrero de dos mil veintiuno.

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

ESCUELA DE DOCTORADO

Programa de doctorado: **INVESTIGACIÓN EN BIOMEDICINA.**

Título de la Tesis

**DIAGNÓSTICO MEDIANTE IMAGEN HIPERESPECTRAL Y FACTORES DE
RIESGO EN EL DIAGNÓSTICO DE DTA**

Tesis Doctoral presentada por D. **FRANCISCO JAVIER BALEA FERNÁNDEZ**

Dirigida por la Dra. D^a. **CRISTINA BILBAO SIEYRO**

Codirigida por el Dr. D. **GUSTAVO IVÁN MARRERO CALLICÓ**

La Directora

El Codirector

El Doctorando

Las Palmas de Gran Canaria, a 02 de febrero de 2021

Dedicado a todo/as que han puesto su granito de arena para el desarrollo de este proyecto: directora y director de tesis, esposa, hija, compañero/as del HIL, equipo del IUMA-ULPGC, Asociación de Alzheimer, Peritia et Doctrina, Hospitales y un largo etcétera.
GRACIAS.

Índice	Página
Capítulo	
Introducción	9
1.- Introducción: envejecimiento y trastornos neurocognitivos	11
1.1.- Envejecimiento poblacional	11
1.2.- Epidemiología de los trastornos neurocognitivos	14
1.3.- Conclusiones	17
2. Concepto y clasificación de los trastornos neurocognitivos	19
2.1.- Concepto y evaluación de trastorno neurocognitivo	19
2.2.- Definición de Trastorno neurocognitivo mayor: Demencia Tipo Alzheimer	26
2.3.- Evolución en los Criterios diagnósticos de la Demencia Tipo Alzheimer	28
2.3.1.- Criterios NINCDS-ADRDA	28
2.3.2.- Criterios DSM-5	29
2.3.3.- Criterios International Working Group (IWG-2)	30
2.3.4.- Criterios NIA	33
2.4.- Diagnóstico mediante biomarcadores	35
2.4.1.- Biomarcadores en Líquido Ceforraquídeo	38
2.4.2.- Biomarcadores en Plasma sanguíneo	43
2.4.3.- Biomarcadores en neuroimagen	48
2.4.4.- Biomarcadores genéticos	51
2.4.5.- Otros Biomarcadores	54
2.5.- Conclusiones	55
3.- Factores de riesgo y prevención de la Demencia Tipo Alzheimer	57
3.1.- Factores de riesgo psicosociales	58
3.2.- Factor de riesgo educativo	63
3.3.- Factor de riesgo hábito tabáquico	65
3.4.- Factor de riesgo inactividad física	67
3.5.- Factores de riesgo cardiovascular: Hipertensión arterial	69
3.6.- Factores de riesgo cardiovascular: Diabetes	71
3.7.- Conclusiones: factores de riesgo modificables en la DTA	73
4.- Tratamiento en la Demencia Tipo Alzheimer	75
4.1.- Tratamiento farmacológico	76
4.2.- Tratamiento de síntomas psicológicos y conductuales	80
4.3.- Tratamiento no farmacológico	83
5.- Imagen Hiperespectral	85
6.- Objetivos e hipótesis	91
6.1.- Objetivos	91
6.2.- Hipótesis	91

7.- Metodología	93
7.1.- Diseño	93
7.2.- Muestra	93
7.3.- Descripción de variables	95
7.3.1.- Variables independientes	95
7.3.2.- Variable dependiente	96
7.4.- Procedimiento	97
8.- Clasificación mediante machine learning e imagen hiperespectral	101
8.1- Clasificación mediante machine learning	101
8.1.1.- Pre-procesamiento de datos	106
8.1.2.- Análisis de ML supervisado y selección de variables	107
8.1.3- Métricas de evaluación	109
8.2.- Análisis hiperespectral y detección de TNCM	110
8.2.1.- Procedimiento para análisis de muestras mediante HSI	111
8.2.2- Pre-procesamiento y sistema de adquisición de HSI	113
8.2.3.- Pre-procesamiento y sistema de adquisición de HSI microscópica	115
9.- Resultados	119
9.1.- Análisis de machine learning	119
9.1.1.- Resultados de la clasificación	119
9.1.2.- Resultados óptimos de la clasificación de variables	121
9.1.3- Resultados de la prueba	125
9.2.- Resultados de HSI	127
10.- Discusión	135
11.- Conclusiones y publicaciones derivadas de la tesis	139
11.1.- Conclusiones	139
11.2.- Publicaciones derivadas de la Tesis	140
12.- Limitaciones y futuros proyectos	143
13.- Referencias bibliográficas	145
ANEXO I: Proyecto en el Acta 2/2019 (8 de marzo de 2019). Comité de Ética de la Investigación/Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEI/CEIm) del H.U.G.C. Dr. Negrín	163
ANEXO II: Consentimiento informado	164
ANEXO III: Hoja de recogida de datos	167
ANEXO IV: Analysis of Risk Factors in Dementia Through Machine Learning.	168
ANEXO V: Novel Methodology for Alzheimer's Disease Biomarker Identification in Plasma using Hyperspectral Microscopy.	169
ANEXO VI: Hyperspectral Imaging for Major Neurocognitive Disorder Detection in Plasma Samples.	170
ANEXO VII: Intervención Psicológica Familiar en la Enfermedad De Alzheimer.	171
ANEXO VIII: Biomarcadores en La Demencia Tipo Alzheimer: Sistema Sanitario y Edadismo	172
ANEXO IX: Depresión Mayor y Demencia: Utilidad de los Biomarcadores	173
ANEXO X: Emociones en el envejecimiento: Teoría y práctica	174

Lista de acrónimos:

ABC: Área Bajo la Curva.
APOE: Apolipoproteína.
BHE: Barrera Hematoencefálica.
DCL: Deterioro Cognitivo Leve.
TNCM: Trastorno Neurocognitivo Mayor.
DFT: Demencia Fronto-Temporal.
DM: Diabetes Mellitus.
DSM: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales.
DTA: Demencia Tipo Alzheimer.
EN: Exploración neuropsicológica.
EP: Enfermedad de Parkinson.
GDS: Escala de deterioro global.
HTA: Hipertensión Arterial.
IC: Intervalo de Confianza.
INE: Instituto Nacional de Estadística.
LCR: Líquido Cefalorraquídeo.
Nfl: Neurofilamentos de cadena ligera.
Ng: Neurogranina.
NIA-AA: Instituto Nacional de Envejecimiento, Institutos Nacionales de Salud y Asociación de Alzheimer.
NINCDS-ADRA: Instituto Nacional de Neurología y Trastornos de Comunicación y Accidentes Cerebrovasculares y Enfermedad de Alzheimer/ Asociación de trastornos Relacionados.
OMS: Organización Mundial de la Salud.
OR: Odds Ratio.
RR: Riesgo Relativo.
RMN: Resonancia Magnética Nuclear.
SCP: Síntomas conductuales y psicológicos.
SNC: Sistema Nervioso Central.
TAC: Tomografía Axial Computerizada.
HSI: Imagen Hiperespectral.

Figuras:

Figura 1: Pirámide de población en España.
Figura 2: Mapa de envejecimiento en España.
Figura 3: Tasa de envejecimiento poblacional.
Figura 4: Causas de defunción en España por sexo.
Figura 5: Causas de defunción en España por Patología.
Figura 6: Tasas de mortalidad por causas.
Figura 7: Cálculo anual de demencia según edad e incremento del coste global de la demencia en EEUU.
Figura 8: Número y porcentaje por edad y DTA entre el 2010-2050.
Figura 9: Proceso diagnóstico demencia en atención primaria.
Figura 10: Propuesta de evolución según estado preclínico.
Figura 11: Ilustración esquemática de mayor sano y DTA.
Figura 12: Principales biomarcadores en LCR y sangre.
Figura 13: Evolución de los signos de DTA.
Figura 14: Evolución de los biomarcadores en LCR en DTA
Figura 15: Correlación entre Ng y tau (LCR).
Figura 16: Relación entre volumen de hipocampo y NfL.
Figura 17: Estudio de cinética de etiquetado de isótopos estables (SILK) en plasma para A β 38, A β 40 y A β 42.
Figura 18: Evolución de los biomarcadores en la DTA
Figura 19: Niveles de NfL en plasma.
Figura 20: Correlación entre biomarcadores y adelgazamiento en regiones corticales
Figura 21: Especificidad, sensibilidad y puntos de corte en pruebas de imagen.
Figura 22: Afectación de la neurogénesis en ratones APP/PESEN-1.
Figura 23: Análisis genético de pacientes con DTA.
Figura 24: Regresión media estimada de 4 grupos varón con APOE ϵ 4 + y -.
Figura 25: Resumen de los biomarcadores moleculares de la DTA.
Figura 26: Riesgo de DTA en pacientes con depresión.
Figura 27: Relación entre nivel de educación y prevalencia de DTA.
Figura 28: Tabaco y riesgo de DTA.
Figura 29: Comparación de secciones cerebrales de fumadores y no fumadores.
Figura 30: Ejercicio físico y protección en DTA.
Figura 31: Tratamiento antihipertensivo y disminución del riesgo de demencia.
Figura 32: Diabetes como predictor de paso de DCL a DTA.
Figura 33: Modelo de intervención en los potenciales factores de riesgo modificables.
Figura 34: Tratamiento modificadores de la DTA y otros mecanismos más relevantes en fase de ensayo clínico.
Figura 35: Modelo explicativo de la etiología de la DTA tardía.
Figura 36: Comparación entre el hipercubo e imagen RGB.
Figura 37: Métodos de adquisición de imágenes hiperespectrales.
Figura 38: Tipos de cámara Hiperespectral y métodos de adquisición y almacenaje de datos.
Figura 39: Sistema de adquisición HSI.
Figura 40: Tubo de coagulación.

Figura 41: Resultado de la centrifugación.
 Figura 42: Tubo pasteur para recogida de plasma.
 Figura 43: Tubo con rosca para almacenaje en congelador de plasma.
 Figura 44: Jeringuilla 2 ml.
 Figura 45: Portaobjetos con gota fresca.
 Figura 46: Portaobjetos con gota deshidratada.
 Figura 47: Diagrama de bloques del marco de procesamiento de datos desarrollado en este estudio.
 Figura 48: Proceso de recolección y adquisición de datos de plasma sanguíneo
 Figura 49: Procedimiento HSI.
 Figura 50: Diagrama de bloques del procedimiento de pre-procesamiento de datos HS
 Figura 51: Diagrama de bloques del marco de procesamiento basado en SU.
 Figura 52: Ejemplo de diagrama de caja para la comparación de estimación de abundancia.
 Figura 53: Resultados de clasificación obtenidos en el conjunto de validación 2.
 Figura 54: Diagramas de caja del número de repeticiones de cada variable entre las particiones y tipo de clasificadores.
 Figura 55: Resultados de clasificación obtenidos en el conjunto de validación 2 obtenidos tras la selección de variables.
 Figura 56: Resultados de clasificación obtenidos en el conjunto de pruebas utilizando las variables más relevantes.
 Figura 57: Comparación de la estimación de abundancia realizada en la base de datos 20x HS.
 Figura 58: Endmembers más representativos.
 Figura 59: Representación de búsqueda aproximada de los resultados de ACC obtenidos
 Figura 60: Curvas ROC para los resultados de la clasificación de validación obtenidos con cada clasificador.
 Figura 61. Validación de Resultados de la clasificación basada en imágenes.
 Figura 62. Resultados de la prueba de la clasificación basada en imágenes.

Tablas:

Tabla 1: Clasificación de las demencias según su etiología.
 Tabla 2: Escala de deterioro global (GDS).
 Tabla 3: Tipos más frecuentes de demencias primarias y sus principales características.
 Tabla 4: Criterios diagnósticos según NIA-AA de DTA probable y posible.
 Tabla 5: Comparación entre los principales criterios diagnósticos de DTA.
 Tabla 6: Perfiles de biomarcadores y categorías.
 Tabla 7: Síndromes cognitivos combinados con biomarcadores.
 Tabla 8: Puntos de corte de biomarcadores en LCR en DTA.
 Tabla 9: Correlación entre biomarcadores de DTA.
 Tabla 10: Concentraciones de biomarcadores en LCR y plasma.
 Tabla 11: Parámetros cinéticos para la formación de fibrillas A β
 Tabla 12: Relación entre ejercicio físico y biomarcadores en LCR.
 Tabla 13: Resumen con los principales factores de riesgo modificables detectados en DTA.
 Tabla 14: Terapias no farmacológicas que mejorar SCP y/o bienestar del cuidador/a.
 Tabla 15: Variables sociodemográficas cualitativas de los participantes con TNCM y controles.
 Tabla 16: Variables clínicas cualitativas de los participantes con TNCM y controles.
 Tabla 17: Variables cuantitativas clínicas y analíticas de participantes con TNCM y controles
 Tabla 18: Base de datos de entrenamiento, validación y test de HSI.
 Tabla 19: Expresiones matemáticas de los Kernels SVM.
 Tabla 20: Expresión matemática de distancia KM.
 Tabla 21: p-valores obtenidos después de probar las dos medias poblacionales de los diferentes conjuntos.
 Tabla 22: Valores de repetición promedio (entre las diez particiones y seis clasificadores).
 Tabla 23: p-valores P obtenidos después de probar las dos medias poblacionales de los diferentes conjuntos óptimos.
 Tabla 24: p-valores obtenidos después de probar las dos medias poblacionales de los conjuntos de referencia.
 Tabla 25: p-valores obtenidos después de probar las dos medias poblacionales de cada par de clasificadores.
 Tabla 26: p-valores obtenidos después de probar las dos medias poblacionales de los conjuntos completo y clínico.
 Tabla 27: Resultados de la clasificación de la validación.
 Tabla 28: Umbral Óptimo para cada clasificador.
 Tabla 29: Validación de resultados de la clasificación basada en Píxeles.
 Tabla 30: Validación de resultados de la clasificación basada en píxeles para cada muestra.
 Tabla 31. Resultados de la prueba de la clasificación basada en píxeles.
 Tabla 32. Resultados de la prueba de clasificación basada en píxeles para cada muestra.
 Tabla 33. Resultados de la prueba de la clasificación basada en imágenes.
 Tabla 34: Resumen de las variables más relevantes identificadas por el marco propuesto.

Introducción:

Este proyecto se desarrolla en el marco general del proceso de envejecimiento y el específico de los trastornos neurocognitivos relacionados con un envejecimiento patológico.

Los datos epidemiológicos, tanto los actuales como futuros, establecen un progresivo incremento en el porcentaje de población mayor de 65 años. Además, la esperanza de vida se extiende a cifras desconocidas en la historia de la humanidad. Tanto con el incremento de esperanza de vida como con el de población mayor de 65 años, produce un incremento en tanto en la prevalencia como incidencia en las patologías asociadas, entre otras, los trastornos neurocognitivos.

En la actualidad disponemos de escasas herramientas adecuadas tanto en el diagnóstico etiológico como biomarcadores patognomónicos de cada una de las entidades que forman los trastornos neurocognitivos. Además, las opciones terapéuticas disponibles interfieren escasamente en la evolución de éstos.

Este proyecto tiene un doble objetivo, por un lado, el de identificar los factores de riesgo más relevantes para el diagnóstico de Trastorno Neurocognitivo Mayor (TNCM) mediante técnicas de machine learning y algoritmos de optimización y por otro verificar la existencia de diferencias en los factores de riesgo, usando imagen hiperespectral del plasma sanguíneo y analítica entre sujetos con/sin diagnóstico de TNCM. En este marco, se desarrollan 13 capítulos.

El primero de ellos trata el marco general del proceso de envejecimiento desde una perspectiva tanto social como sanitaria. Se desarrolla un marco epidemiológico, tanto el envejecimiento poblacional como el incremento asociado al número de personas que padecen trastorno neurocognitivo.

El segundo capítulo se extiende a lo largo de 5 secciones. La primera de ellas pone el marco específico en el concepto de trastorno neurocognitivo, el segundo desarrolla la definición desde diferentes perspectivas del trastorno neurocognitivo mayor de probable etiología primaria tipo Alzheimer. El tercero realiza un recorrido histórico en los criterios diagnósticos, hasta llegar al cuarto que, incide en los criterios biológicos actuales, los distintos biomarcadores. Se añade un quinto subapartado donde se esgrimen una conclusión general del capítulo.

El capítulo 3 versa sobre los factores de riesgo y la prevención de la demencia tipo Alzheimer. Se nombran y desarrollan los factores de riesgo irreversibles y los reversibles con un análisis de la aportación científica sobre la influencia de dichos factores en la búsqueda etiológica de este trastorno.

El capítulo 4 desarrolla el tratamiento disponible actual tanto del trastorno neurocognitivo como de los síntomas asociados. Se muestran los ensayos clínicos en curso en la búsqueda de un tratamiento efectivo. Por otro lado, se desarrolla el tratamiento farmacológico y no farmacológico disponible y utilizado en la práctica clínica.

El capítulo 5 desarrolla tanto el concepto de imagen hiperespectral como los componentes de ésta. Así como la utilidad como herramienta diagnóstica en diversos procesos biológicos.

El capítulo 6 versa sobre los objetivos y las hipótesis del proyecto. El capítulo 7 desarrolla la metodología de éste. Se desglosa en 6 subapartados. El primero de ellos

describe el diseño de investigación, el segundo describe la muestra utilizada, así como los criterios tanto de inclusión como exclusión. El tercero describe las variables utilizadas, divididas en independientes y dependiente. El cuarto muestra una descripción exhaustiva del procedimiento de desarrollo del proyecto. El quinto y sexto se centran tanto en la clasificación como procedimiento tanto de datos como de muestras mediante imagen hiperespectral.

Los métodos de clasificación mediante machine learning y clasificación mediante imagen hiperespectral son desarrollados en el capítulo 8.

El capítulo 9 centra su desarrollo en los resultados. Se divide en dos subapartados. El primero de ellos desarrolla el primer objetivo del proyecto, análisis mediante machine learning de las variables estudiadas. El segundo se centra en el análisis hiperespectral, tanto macro como microscópico, como desarrollo del segundo objetivo.

Se desarrolla un capítulo 10 y 11 con discusión y conclusiones respectivamente. El capítulo 10 muestra las coincidencias y discrepancias entre los resultados de este trabajo con lo publicado en la literatura científica. Por otro lado, el capítulo 11 muestra de manera resumida los hallazgos más relevantes de este trabajo y las principales publicaciones derivadas de esta investigación.

El capítulo 13 versa sobre las limitaciones propias de este proyecto y las futuras líneas de investigación sobre esta novedosa herramienta diagnóstica: la imagen hiperespectral.

El capítulo 14 recoge las referencias bibliográficas utilizadas a lo largo de todo el proyecto.

El proyecto finaliza con 3 anexos. El primero de ellos muestra el acta de aprobación del proyecto por el Comité de Ética de la Investigación; el segundo versa sobre el consentimiento informado utilizado en este proyecto y el tercero ilustra la hoja de recogida de datos.

1.- Introducción: envejecimiento y Trastornos Neurocognitivos

1.1.- Envejecimiento poblacional

Los datos sociodemográficos alertan que “*nunca en la historia de la humanidad se había producido un envejecimiento poblacional como el que se observa en los países desarrollados en la actualidad*” (González-Rodríguez y Martín-Martín, 2002).

Con relación al envejecimiento de la población española, en los últimos cien años, se ha duplicado el número de habitantes. En el plano del envejecimiento, el número de personas mayores es siete veces mayor y los octogenarios se han multiplicado por un factor de 13. En los próximos diez años, como media, supondrán más del 25% de la población, de ellos el 35% de los hombres y el 65% de las mujeres mayores de 65 años ya presentan algún tipo de discapacidad, que es severa en la mitad de los casos. Todo esto supone un elevado gasto sanitario, como ejemplo: el 52% del gasto de Atención Especializada se dedica a mayores de 65 años y el 40% del total del gasto se dedica a los mayores de 70 años (Conde-Ruiz y Alonso, 2006; Estévez y Guerrero, 2015).

Según datos de Eurostat, la esperanza de vida en España es la más alta de la Unión Europea, situándose en 83.4 años (media Europea 80.9 años) (European Observatory on Health Systems and Policies, 2019).

Desde una perspectiva demográfica, los datos extraídos del Instituto Nacional de Estadística (INE) relativos al 2017, el total de nacimientos en España fue de 391.930, mientras que el número de fallecidos fue de 423.643 (INE, 2018). Este dato indica que se producen más fallecimientos que nacimientos, por lo que la población disminuye. A este dato, se une la configuración de la pirámide poblacional, indica que los mayores de 65 años representan el 19% (8,7 millones) de la población total (46.593.000 habitantes).

Pirámide de población de España. A 1 de enero 2016

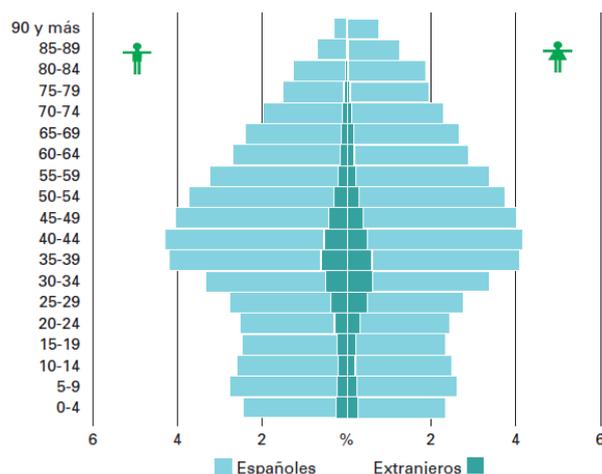


Figura 1: Pirámide de población en España. Fuente Instituto Nacional de Estadística (2018b)

Una vez expuestos los datos poblacionales, a continuación, se desglosan por comunidades autónomas según el número de personas mayores de 64 años por 100 jóvenes de 16 años (Rodríguez-Gil, 2017).

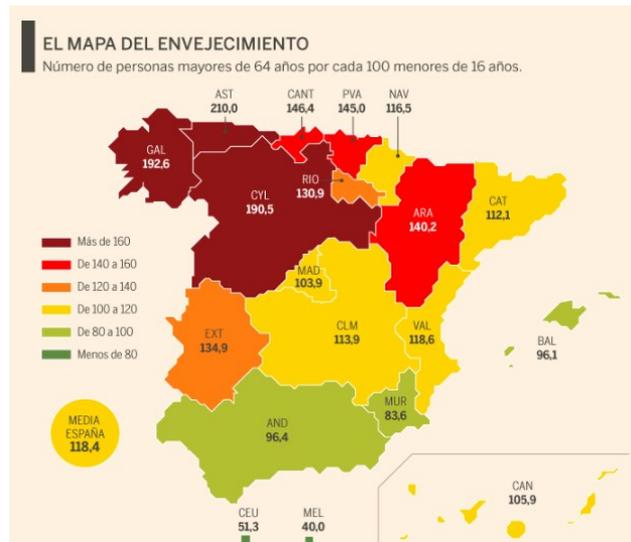


Figura 2: Mapa de envejecimiento en España. Fuente: Rodríguez-Gil (2017).

Se puede identificar Asturias como la región española más envejecida, con un 210%, es decir, hay 210 mayores de 64 años por cada 100 menores de 16 años.

Los datos, en relación con envejecimiento poblacional indican un aumento en el número de mayores en relación con los jóvenes desde 1980, tal y como se puede observar en la siguiente gráfica.



Figura 3: Tasa de envejecimiento poblacional. Fuente Rodríguez-Gil (2017).

Los datos sobre el Contexto demográfico en España en el año 2017 muestran una tasa de fertilidad (número de niños nacidos por mujer de entre 15 y 49 años) de 1,3, mientras que Europa se sitúa en el 1,6. Entre otras causas, se encuentra el desempleo, que en España en el año 2017 se situaba en el 17,2% mientras que, la media en Europa, se situaba en el 7,6% (European Observatory on Health Systems and Policies, 2019).

Entre las causas de fallecimiento más comunes, destacan las siguientes (INE, 2016a):

- Las enfermedades del sistema circulatorio se mantienen como la primera causa de muerte (con una tasa de 252,7 fallecidos por cada 100.000 habitantes). Las enfermedades isquémicas cardíacas son la primera causa de fallecimiento en hombres, mientras que las cerebrovasculares son más prevalentes en mujeres.
- Tumores (237,4 fallecidos por cada 100.000 habitantes).
- Enfermedades del sistema respiratorio (94,4 fallecidos por cada 100.000 habitantes).

Hombres	%	Mujeres	%
Enfermedades isquémicas del corazón	9,5	Enfermedades cerebrovasculares	8,2
Cáncer de bronquios y de pulmón	8,5	Enfermedades isquémicas del corazón	6,9
Enfermedades cerebrovasculares	5,7	Demencia	6,2
Enfermedades crónicas de las vías respiratorias inferiores, excepto asma	5,7	Insuficiencia cardíaca	5,6
Cáncer de colon	3,5	Enfermedad de Alzheimer	5,1

Figura 4: Causas de defunción en España según sexo. Fuente Instituto Nacional de Estadística (2016a).

En la figura 5, se puede comprobar que, si bien los fallecimientos por enfermedad cardiovascular han ido disminuyendo en los últimos años, las muertes por Alzheimer han ido aumentando (INE, 2016b):

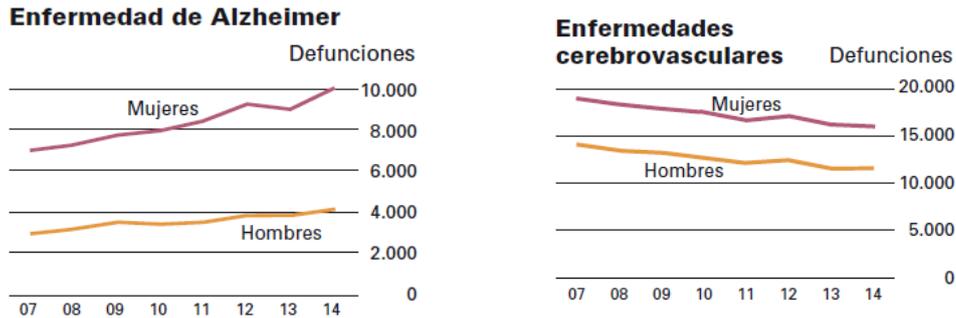


Figura 5: Causas de defunción en España por Patología. Eje de abscisas año de defunción; eje de ordenadas, número de defunciones. Fuente Instituto Nacional de Estadística (2016b).

Tal y como se puede observar en la figura 6, la tasa de mortalidad progresa al descenso hasta el año 2016 en el caso de las enfermedades cardiovasculares, EPOC, diabetes; mientras que, para la enfermedad de Alzheimer y cáncer de páncreas, la tasa de mortalidad aumenta.

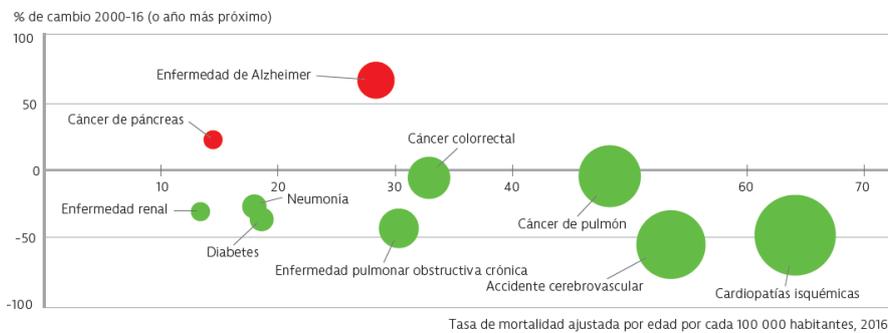


Figura 6: Tasas de mortalidad por causas. Fuente (European Observatory on Health Systems and Policies, 2019).

Con esta perspectiva, tanto de presente como de futuro, es prioritario abordar con eficacia y eficiencia los cambios esperados, tanto en el sistema sanitario (tratamiento de pluripatologías y cronicidad) como en el social (estructura social) para dar respuesta a las demandas crecientes (Conde-Ruiz y Alonso, 2006; Estévez y Guerrero, 2015).

1.2.- Epidemiología de los Trastornos Neurocognitivos

Los datos publicados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) muestran que en el mundo hay 50 millones de personas que padecen demencia. Cada año se registran aproximadamente 10 millones de nuevos casos hasta llegar a los 131 millones en 2050. Además, se estima que tanto el riesgo como de padecerla como la prevalencia se cuadruplicará en el 2050. La Demencia Tipo Alzheimer (DTA) es la forma más común de demencia, representando un 60-70% del total de demencias (Baillie y Thomas, 2018; OMS, 2019).

En porcentaje, España es el tercer país del mundo con mayor prevalencia de la demencia. Se estima entre un 9,1-13,9% en mayores de 65 años, mientras que otros trabajos lo establecen en un 6,3% de los mayores de 60 años; estando todos los estudios epidemiológicos de acuerdo en el aumento progresivo con la edad. Un estudio realizado por Niu et al. (2017) muestra que la prevalencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa fue 5,05% (IC del 95%, 4,73- 5,39). En España, según las diferentes bases epidemiológicas consultadas, se estima en aproximadamente 800.000 personas (Martínez-Lage et al., 2018). Los datos del INE indican que la tasa de DTA por 1.000 habitantes (población española: 46.659.302 a 1 de enero de 2018) es de 3,97 (Varones: 2,14; Mujeres: 5,75), mientras que otras demencias (tasa por 1.000 habitantes) presentan tasas de 3,87 (Varones: 2,70; Mujeres: 5,02) es (INE, 2008; Molinuevo-Guiz, 2011; Torres, 2018).

Debido al aumento en la esperanza de vida, aumenta de manera proporcional el número de personas con demencia y deterioro cognitivo (Niu et al., 2017; Soto-Gordoa et al., 2015). Según datos de la Confederación Española de Asociaciones de Familiares de personas con Alzheimer y otras demencias, más 3,5 millones de personas tienen relación con personas que padecen DTA, lo que significa que 1 de 4 familias españolas tienen un miembro con Demencia (Tola, 2018). Además, los datos revelan una tendencia creciente en el número de pacientes con demencia, previendo un aumento del 87% en la región europea en el periodo 2010-2050 (Niu et al., 2017). Con los datos expuestos, no es desproporcionado denominar a la DTA como uno de los mayores problemas de salud tanto en España como en resto del mundo (sanitario, social y económico) (Martínez-Lage et al., 2018). A nivel mundial, se estima que cada año se diagnostican 10 millones de nuevos casos en todo el mundo. Tal y como se muestra en el siguiente cuadro, a medida que aumenta la edad, se incrementa la incidencia de demencia, duplicándose aproximadamente cada seis años. La demencia es considerada en la actualidad una prioridad de salud pública, no solo en términos sanitarios o sociales, sino también en económicos. Una comparación de los costes entre 2010 y 2015 estimó un incremento de 35,4% en el gasto atribuido tanto al diagnóstico como a la atención sanitaria en la demencia (sin tener en cuenta los gastos indirectos). Si se tiene en cuenta que el número de personas con demencia incrementa en un 3,3% anual aproximadamente en Estados Unidos, el coste se aproximará a 2 trillones de dólares en 2030. Se calcula que el 85% del coste total en atención a personas con DTA son familiares y sociales; entre los que se incluyen gasto en medicamentos, sanitarios, socio-sanitarios, cuidadores/as remuneradas, entre otros (Livingston et al., 2017; Pender, 2014; Torres, 2018; Wimo et al., 2017).

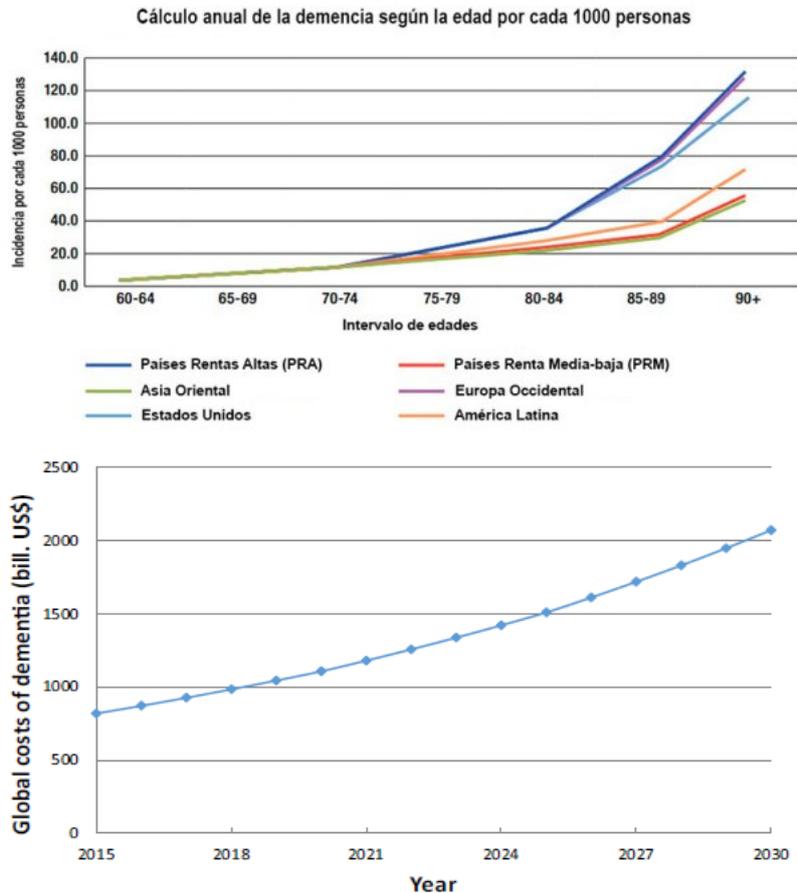


Figura 7: Cálculo anual de demencia según edad e incremento del coste global de la demencia en EEUU. Fuente Torres (2018) y Wimo et al., (2017).

Por otro lado, es notable tener en cuenta que la DTA es una enfermedad neurodegenerativa cuya expectativa de vida puede dilatarse más allá de los 15 años tras el diagnóstico. No siendo necesaria la hospitalización ya que el paciente suele residir en el domicilio. Las familias asumen el 85% del gasto en su atención (Catalunya, n.d.; Livingston et al., 2017).

Los datos sobre prevalencia e incidencia, según la Confederación Española de Alzheimer y otras demencias indican que *“el 55% de los mayores de 65 años que tiene demencia no está diagnosticado”* (Tola, 2018). En un estudio realizado por Vega Alonso et al. en 2016 se determina que la prevalencia ajustada en su investigación de deterioro cognitivo leve (DCL) fue del 18,5% (IC 95% 17,3-19,7) de las personas mayores de 65 años, aumentando hasta el 45,3% cuando la población estudiada es mayor de 85 años. Teniendo en cuenta los datos aportados por el anterior estudio y teniendo en cuenta que la tasa anual de progresión de DCL a demencia está entre el 8-15% apuntando a un problema de salud comunitaria (Alzheimer’s association, 2019; Tola, 2018; Vega Alonso et al., 2016). En la misma línea y con similares resultados se muestra el estudio DERIVA con una prevalencia de DCL del 19% (Rodríguez-Sánchez et al., 2011).

En un estudio publicado por Hebert et al. (2013) estimaron la prevalencia de DTA en la población de estados Unidos: como media, 1 de cada 10 personas mayores de 65 años tiene DTA; el porcentaje entre los 65-74 años es el 3%, entre los 75-84 años es del 17%, mientras que los mayores de 85 años el porcentaje se sitúa en el 32%. Con estos datos, se establece que el 80% de las demencias las padecen sujetos

de 75 años o más. Así, los principales factores de riesgo no modificables de DTA son la edad, el sexo y factores genéticos (riesgo estimado a lo largo de la vida: mujeres 1 de cada 5; varones 1 de cada 10). Ambos grupos de riesgo aumentarán en los próximos años (Arriola et al., 2017; Hebert et al., 2013; Livingston et al., 2017; Sherva y Kowall, 2020).

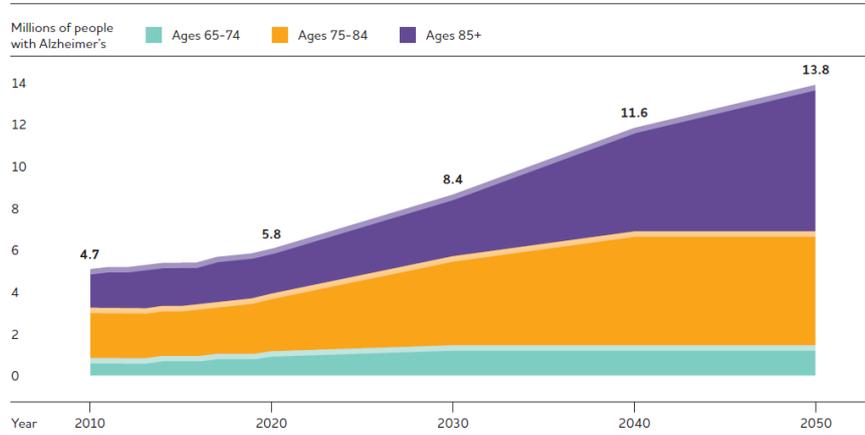


Figura 8: Número y porcentaje por edad y Demencia Tipo Alzheimer entre el 2010-2050. Fuente Alzheimer's association (2019.p.22).

1.3.- Conclusiones

Todos los indicadores demográficos muestran la mayor tasa de envejecimiento poblacional que ha ocurrido en la historia de la humanidad. El envejecimiento es un término amplio que se refiere a los diversos cambios que ocurren con el paso del tiempo. La población española, en los últimos cien años, se ha duplicado el número de habitantes. Por otro lado, el número de personas mayores es siete veces mayor y los octogenarios se han multiplicado por 13. La esperanza de vida se sitúa en 82,7 años: 85,4 en mujeres y 79,9 en varones.

El envejecimiento de la población es una cuestión que no solamente atañe a la salud de la población y al Sistema Sanitario, sino que tiene importantes repercusiones en la economía, estructura familiar, sostenibilidad del sistema de pensiones, etc. Supone un elevado gasto sanitario, como ejemplo: el 52% del gasto de atención especializada se dedica a mayores de 65 años y los mayores de 70 años son los responsables del 40% del total del gasto sanitario. Entre otros, el TNCM es uno de los mayores problemas de salud, con importantes repercusiones tanto sanitarias como sociales, en el mundo.

2. Concepto y clasificación de los trastornos neurocognitivos

2.1.- Concepto y evaluación de Trastorno neurocognitivo

El concepto de demencia deriva del latín “*mentis*” que denota “*fuera de control de la mente o fuera de sí*”. Otro significado deriva del latín y que se diferencia el término *de* (privativo) y *mens* (inteligencia), la Real academia lo define como “*locura, trastorno de la razón; deterioro progresivo de las facultades mentales que causa graves trastornos de conducta*” (Cubero, 2002; RAE, 2020).

El deterioro cognitivo puede ser considerado como la transición entre el envejecimiento normal y la demencia. El deterioro cognitivo leve (DCL) fue descrito por primera vez por Reisberg en 1988 refiriéndose a él como una situación de disfunción cognitiva que no alcanza el grado de demencia, se describe como estadio 3 en la escala GDS (Escala de Deterioro Global); es decir, afecta levemente a las actividades laborales/sociales sin tener criterios de demencia. El deterioro cognitivo puede clasificarse en 3 subtipos: deterioro cognitivo amnésico; deterioro cognitivo mutidominio y deterioro cognitivo de dominio único sin afectación amnésica. Se considera una afectación global entre el 5-10% de la población anciana (en la actualidad puede ser considerado como un déficit cognitivo superior al esperado por su edad y nivel cultura que no afecta a actividades de la vida diaria) (Arriola et al., 2017; Cheng et al., 2017; Reisberg et al., 1982).

Tanto el DCL como la demencia pueden ser provocadas por múltiples causas o etiologías, algunas de ellas potencialmente tratables. Por ello, la clasificación hace referencia, en la actualidad, tanto a los síntomas como a la etiología del trastorno (aunque la clasificación no debe entenderse en términos absolutos, sino que se pueden solapar 2 o más tipos dentro de la misma clasificación). A continuación se muestran los tipos de Demencia según la etiología (Martín Carrasco et al., 2019; Sagrario-Manzano et al., 2018).

<p>1. DEGENERATIVAS: a. Corticales: Enfermedad de Alzheimer Demencia con cuerpos de Lewy Demencia frontotemporal b. Subcorticales: Enfermedad de Parkinson Enfermedad de Huntington Parálisis supranuclear progresiva Degeneración espinocerebelar Calcificación de ganglios basales Enfermedad de Wilson Degeneración nigroestriatal Demencia talámica c. Otras Demencia asociada a enfermedad de neurona motora Trastornos desmielinizantes Esclerosis múltiple Otros Esclerosis lateral amiotrófica Epilepsia mioclónica de Lafora Enfermedad de Hallervorden-Spatz</p>	<p>2. VASCULARES: Demencia multiinfarto Estado lacunar Enfermedad de Binswanger 3. HIDROCEFÁLICAS: Comunicante, a presión normal No comunicante 4. TRAUMÁTICAS: Demencia postraumática Demencia pugilística Demencia post hemorragia subaracnoidea Hematoma subdural crónico 5. INFECCIOSAS: Complejo Demencia-SIDA Enfermedad de Creutzfeld-Jakob Neurosífilis Meningitis crónica Encefalitis viral Leucoencefalopatía multifocal progresiva</p>	<p>6. DEMENCIAS NEOPLÁSICAS: Tumores (primarios o secundarios) Síndromes paraneoplásicos 7. TÓXICAS: a. Alcohol y otros tóxicos Demencia alcohólica Demencia en politoxicomanía b. Fármacos Anticonvulsivantes Anticolinérgicos Antineoplásicos Corticosteroides, AINES Antihipertensivos c. Metales Demencia postintoxicación con metales pesados (Pb, Mg, Bi, Hg) d. Productos industriales o contaminantes Disolventes orgánicos (tolueno, percloroetileno) Monóxido de carbono Pesticidas, Insecticidas</p>
---	---	---

Tabla 1: Clasificación de las demencias según su etiología. Fuente Martín Carrasco et al. (2019.p.6).

<p>9. ENDOCRINO / METABÓLICAS</p> <p>a. Anoxia Enfermedad cardíaca Insuficiencia pulmonar Anemia</p> <p>b. Insuficiencia Renal Encefalopatía urémica Demencia por diálisis</p> <p>c. Insuficiencia hepática Encefalopatía portosisteémica Degeneración hepatocerebral adquirida</p> <p>d. Endocrinopatías Hiper-hipotiroidismo Hiper-hipoparatiroidismo Síndrome de Cushing Hiper-hipoglucemia recurrente Enfermedad de AddisonA</p> <p>e. Déficits vitamínicos Déficit de vitaminas (B1, B6, B12) Déficit de folatos</p> <p>f. Porfiria</p> <p>g. Otras Hiper-hiponatremia Trastornos hematológicos</p>	<p>10. TRASTORNOS INFLAMATORIOSCRÓNICOS</p> <p>Lupus eritematosos sistémico Otras colagenopatías</p>
--	--

Tabla 1 (cont): Clasificación de las demencias según su etiología. Fuente Martín Carrasco et al. (2019.p.6).

Con relación al proceso diagnóstico, se requiere un exhaustivo proceso de evaluación para poder establecer tanto los criterios clínicos como etiológicos. Se han de analizar, al menos, los siguientes aspectos (Martín Carrasco et al., 2019; Olazarán, 2011):

- Identificación del deterioro cognitivo y/o alteraciones del comportamiento: identificación de síndrome confusional, síndrome focal, quejas subjetivas, alteración cognitiva leve, etc.
- Caracterización clínica de los síntomas: curso (agudo, subagudo, crónico); áreas cognitivas alteradas; alteración de las actividades de la vida diaria (avanzadas, instrumentales y/o básicas).
- Anamnesis, pruebas complementarias y diagnóstico de presunción: antecedentes personales y familiares; analítica y pruebas de imagen; demencia primaria o secundaria; reversible o irreversible; cortical, subcortical o mixta; etc.
- Grado de repercusión funcional, social y familiar.

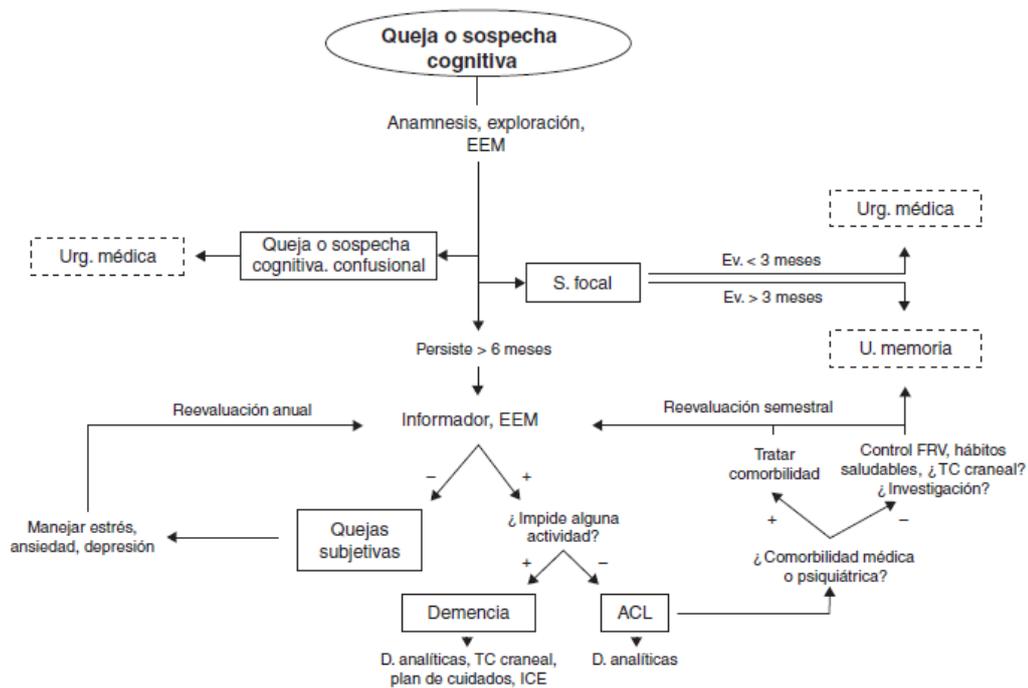


Figura 9: Proceso diagnóstico demencia en atención primaria. ACL: alteración cognitiva ligera; D: determinaciones; EEM: examen de estado mental; ev.: tiempo de evolución; FRV: factores de riesgo vascular; ICE: inhibidor de la colinesterasa; S: síndrome; TC: tomografía computarizada; U: unidad; Urg.: urgencia. Fuente Olazarán (2011).

En relación con el protocolo y pruebas complementarias de cribado en la Demencia (APA, 2013; Contador et al., 2010; Dickerson, 2018; López-Mongil et al., 2013; Martín Carrasco et al., 2019; Matías Molina, 2016; Olazarán, 2011; Peña-Casanova et al., 2004; Santonja LLabata, 2017; Trigás-Ferrín et al., 2011):

- **Evaluación clínica:** una adecuada evaluación clínica detallada proporciona una precisión diagnóstica razonable. Anamnesis y exhaustiva exploración física para poder descartar otras etiologías y documentación tanto en la esfera mental, como física o social. Toda la información debe preguntarse por duplicado, primero al paciente y posteriormente al cuidador para valorar una posible alteración cognitiva. Una de las partes más importante de la anamnesis es conocer el inicio y curso de los síntomas referidos (generalmente son quejas cognitivas) sin olvidar el estado de ánimo. Además, en la evaluación clínica se antoja necesaria la exploración funcional:
 - o **Actividades Básicas de la Vida Diaria (ABVD):** actividades primarias encaminadas a su autocuidado y movilidad. Las escalas más utilizadas son *Índice de Katz (IK)*, el *Índice de Barthel (IB)* o la *Escala Funcional de la Cruz Roja (EFCR)*.
 - o **Actividades Instrumentales de la Vida Diaria (AIVD):** actividades que permiten adaptarse a su entorno y mantener su independencia en comunidad. La más utilizada es la escala de *Lawton y Brody (ELB)*.
 - o **Actividades Avanzadas de la Vida Diaria (AAVD):** engloba las actividades especialmente complejas que permiten a la persona desarrollar un rol social y disfrutar de una óptima calidad de vida. El más usada, aunque es una prueba que incluye los anteriores ámbitos (*test de Mongil*).
- **Exploración neuropsicológica (EN):** la EN trata de establecer un diagnóstico de las funciones mentales que han sido afectadas y las que se mantienen preservadas por lesiones cerebrales. El principal objetivo es identificar las consecuencias conductuales, emocionales y cognitivas de la

disfunción cerebral, mediante el análisis de los déficits cognitivos, los procesos cognitivos preservados y la forma en que el sujeto se desenvuelve en la vida cotidiana. La exploración neuropsicológica tiene una especial relevancia tanto el diagnóstico como en el seguimiento de la demencia. En la demencia se han de explorar los siguientes dominios:

- **Atención compleja** (atención continua, atención dividida, atención selectiva, velocidad de procesado). Se clasifica como **mayor** si tiene importantes dificultades en entornos con múltiples estímulos (TV, radio, conversaciones); cualquier cosa que suceda en su entorno le distrae fácilmente. Y como **leve** si tarda más que antes en hacer las tareas normales.
 - **Función ejecutiva** (planificación, toma de decisiones, memoria de trabajo, respuesta a la retroinformación o corrección de errores, inhibición/hábitos predominantes, flexibilidad mental). Se clasifica como **mayor** si abandona proyectos complejos o se tiene que centrar en una tarea cada vez y **leve** si necesita un esfuerzo mayor para acabar proyectos de varias fases.
 - **Aprendizaje y memoria** (memoria inmediata, memoria reciente, memoria a muy largo plazo, aprendizaje implícito). Se clasifica como **mayor** si repite en una conversación, a menudo dentro de la misma conversación y **leve** si tiene dificultades para recordar acontecimientos recientes y cada vez depende más de las listas o el calendario.
 - **Lenguaje** (lenguaje expresivo [incluye nombrar cosas, encontrar palabras, fluidez, gramática y sintaxis] y lenguaje receptivo). Se clasifica como **mayor** si tiene dificultades significativas con el lenguaje expresivo o receptivo y **leve** si tiene claras dificultades para encontrar las palabras.
 - **Habilidades perceptuales motoras** (incluye las habilidades denominadas con los términos percepción visual, habilidades visuo constructivas, perceptuales motoras, praxis y gnosis). Se clasifica como **mayor** si tiene dificultades significativas con actividades que antes le eran familiares y **leve** si suele depender más de los mapas o de otra gente para encontrar direcciones.
 - **Reconocimiento social** (reconocimiento de emociones, teoría de la mente). Se clasifica como **mayor** si los comportamientos están claramente alejados de lo socialmente aceptable, muestra insensibilidad ante las normas sociales de corrección en el vestir o en los temas de conversación políticos, religiosos o sexuales y **leve** si presenta cambios sutiles de comportamiento o de actitud, a menudo descritos como un cambio de personalidad.
- **Pruebas neuropsicológicas:** la evaluación neuropsicológica es un proceso complejo que, generalmente, se puede realizar en diferentes etapas o fases de aproximación:
- **Exploraciones básicas:** realizadas con pruebas breves o de despistaje deterioro cognitivo, diseñadas para un rastreo rápido de diferentes funciones cognitivas, permitiendo detectar los sujetos que precisen una evaluación más amplia y detallada posterior: *Mini-Mental State Examination* (MMSE); *Miniexamen Cognoscitivo* (MEC); *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA); *Test de Pfeiffer*; *Test del dibujo del reloj*; *Mini-Cog*; *Test de los 7 minutos*; etc.
 - **Exploraciones generales,** realizadas con baterías neuropsicológicas de duración intermedia, más amplias y estandarizadas, que evalúan las principales funciones cognitivas y nos permiten realizar un perfil de capacidades alteradas y preservadas: *Cambridge Cognitive Examination* (CAMCOG) (subescala cognoscitiva de la entrevista

- CAMDEX); *Alzheimer's Disease Assessment Scale* (ADAS); *Test Barcelona* abreviado; *Eurotest*; *Informant Questionnaire on cognitive Decline in the Elderly* (IQCODE); *Test de las fotos*; etc.
- **Exploraciones específicas** realizadas con baterías extensas seleccionadas para la evaluación de una función y/o funciones concretas (memoria, lenguaje, función ejecutiva, etc): *Test Barcelona*; *Batería de Luria-Nebraska*; etc.
 - **Exploraciones ideográficas** (exploraciones únicas y extensas) diseñadas y planificadas para la valoración de un caso y/o sujeto en concreto. Por ejemplo, **pruebas para la exploración de los síntomas psicológicos y conductuales**: *ADAS no-COG*; *Neuropsychiatric Inventory* (NPI); *Behavioral Pathology in Alzheimer Disease Rating Scale* (BEHAVE-AD); *Escala de Blessed*; *Cambridge Examination for Mental Disorders of Older People* (CAMDEX); *Beck Depression Inventory* (BDI); *Geriatric Depression Scale de Yesavage* (GDS); *Escala de Hamilton para la Ansiedad* (AHA); etc.
- **Protocolo laboratorio:**
- **Análisis sanguíneo:** hemograma, glucosa, bioquímica renal, hepática y determinaciones de sodio, potasio, calcio, vitamina B12, Ácido fólico y función tiroidea. Si existe sospecha clínica, se ampliarán a otras pruebas: serología para VIH, sífilis, etc.
 - **Líquido Cefalorraquídeo (LCR):** análisis convencional (glucorraquia, proteínas, células) cuando se sospecha procesos inflamatorios o vasculitis; biomarcadores específicos de DTA: niveles de A β 2, T-Tau y P-Tau.
 - **Estudio genético:** se indica en caso de inicio temprano e historia familiar de DTA (no está recomendado estudio de apolipoproteína E ϵ 4 en casos esporádicos).
- **Pruebas de imagen:** La tomografía craneal (TAC) está indicada si hay sospecha de lesión estructural del sistema nervioso, bien por historia (inicio agudo) o por examen neurológico (alteración de la marcha, parkinsonismo u otros signos); Resonancia Magnética Nuclear (RMN) está indicada en los casos de sospecha de demencia, sobre todo los cortes coronales para evidenciar la atrofia hipocampal y reforzar el diagnóstico (escala de Scheltens: estudio de la anchura de la cisura coroidea y ventrículo lateral y la altura del hipocampo).

La aproximación diagnóstica del trastorno neurocognitivo, ha de cumplir los siguientes criterios (APA, 2013, p.334-337):

1. **Trastorno neurocognitivo leve** (especificar etiología y si cursa con/sin alteración del comportamiento):
 - A. Evidencias de un declive cognitivo **moderado** comparado con el nivel previo de rendimiento en uno o más dominios cognitivos. Esta evidencia está basada en: preocupación en el propio individuo, en un informante que le conoce o en el clínico, porque ha habido un declive significativo en una función cognitiva y un deterioro modesto del rendimiento cognitivo, preferentemente documentado por un test neuropsicológico estandarizado o, en su defecto, por otra evaluación clínica cuantitativa.
 - B. Los déficits cognitivos no interfieren en la capacidad de independencia en las actividades cotidianas.
 - C. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un síndrome confusional.

- D. Los déficits cognitivos no se explican mejor por otro trastorno mental.
2. **Trastorno neurocognitivo mayor** (especificar etiología, si cursa con/sin alteración del comportamiento y gravedad: leve, moderado o grave):
- A. Evidencias de un declive cognitivo **significativo** comparado con el nivel previo de rendimiento en uno o más dominios cognitivos. Esta evidencia está basada en: preocupación en el propio individuo, en un informante que le conoce o en el clínico, porque ha habido un declive significativo en una función cognitiva y un **deterioro sustancial** del rendimiento cognitivo, preferentemente documentado por una prueba neuropsicológica estandarizada o, en su defecto, por otra evaluación clínica cuantitativa.
 - B. Los déficits cognitivos **interfieren** con la autonomía del individuo en las actividades cotidianas.
 - C. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un síndrome confusional.
 - D. Los déficits cognitivos no se explican mejor por otro trastorno mental.

El diagnóstico de trastorno neurocognitivo en fase asintomática permite a los sanitarios realizar un seguimiento de la enfermedad, protocolizar cuidados, ofrece la oportunidad a los familiares y al propio paciente a tomar decisiones sobre su futuro, facilita acceso a ayudas sociosanitarias (dependencia, ayudas a domicilio, etc.). En esta primera fase del proceso diagnóstico, normalmente realizada en los servicios de atención primaria, se establece con el primer objetivo de identificar aquellas demencias que son de etiología secundaria, por lo tanto, potencialmente tratables. Todo adulto mayor con síntomas cognitivos, se debe establecer la etiología de este: ¿el deterioro cognitivo es una demencia?; ¿es potencialmente reversible o irreversible?; ¿si es irreversible, qué tipo? ¿en qué fase de desarrollo se encuentra: actividades de la vida diaria? Para la respuesta, primero es descartar las demencias secundarias. A continuación, se nombran las más frecuentes: hidrocefalia normotensiva; pseudodemencia; polifarmacia; hipotiroidismo, hipoglucemia; déficit de Vitamina B12; infecciosa: VIH, neurosífilis, hongos, etc; hematoma subdural crónico; tumores cerebrales primarios o secundarios; demencia alcohólica, drogas; insuficiencia hepática o renal. En segundo lugar, el DCL es un paso intermedio entre normalidad y demencia; algunos sujetos con DCL progresan a demencia (entre un 5,4-16,5%), otros permanecen estables en el DCL y otros revierten a cognición normal. En aquellos sujetos que progresan a demencia (principal factor de riesgo es la disminución de A β 42 en LCR) se ha cuantificado en torno al 44% de mortalidad los siguientes 5 años (Cheng et al., 2017; Custodio et al., 2012; Ganguli et al., 2019; Gregorio, 2005; Hoyos-alonso et al., 2016).

Por otro lado, en el proceso diagnóstico se ha de tener en cuenta al adulto mayor desde una perspectiva holística. Análisis de antecedentes personales, familiares, contextuales, valores, situación social, comorbilidades, etc. deben ser tenidas en cuenta en este complejo proceso (Baillie y Thomas, 2018).

En la práctica clínica, es frecuente el estadiaje para la determinación del grado de afectación funcional basado en la capacidad cognitiva. Entre las más utilizadas se encuentra la escala GDS (*Global Deterioration Scale*), FAST (*Functional Assessment Staging*) y CDR (*Clinical Dementia Rating*) (Reisberg et al., 1982; Sagrario-Manzano et al., 2018).

Estadio GDS	Diagnóstico clínico	Características clínicas
GDS 1	Ausencia de déficit cognitivo: Ausencia de déficit funcional. MMSE 30.	No hay déficit cognitivo ni funcional, subjetivo ni objetivo.
GDS 2.	Déficit cognitivo muy leve. Déficit funcional subjetivo. MMSE 25-30.	Quejas de pérdida de memoria (ubicación de objetos, nombres de personas, citas, etc.).
GDS 3.	Déficit cognitivo leve Déficit en tareas ocupacionales y sociales complejas. MMSE 20-27.	Afectación en más de un área: desorientación espacial; evidencia de bajo rendimiento laboral; dificultad para recordar nombres, evidente para los familiares; acabada la lectura tiene poca información; olvida la ubicación de objetos de valor; mecanismo de defensa, etc.
GDS 4.	Déficit cognitivo moderado. Déficit observables en tareas complejas. Deterioro cognitivo leve. Punto de corte para demencia. MMSE 16-23.	Déficits manifiestos: Olvido de hechos cotidianos recientes, Incapacidad para gestionar vida social o realizar actividades complejas, etc.
GDS 5.	Déficit cognitivo moderadamente grave. Decremento de la habilidad en escoger la ropa adecuada en cada estación del año. Deterioro cognitivo moderado. MMSE 10-19.	Necesita asistencia en determinadas actividades básicas de la vida diaria.
GDS 6.	Déficit cognitivo grave. Decremento en todas las ABVD. incontinencia urinaria. Deterioro cognitivo moderadamente grave. MMSE: 0-12.	Olvida el nombre de sus familiares más íntimos Hay trastorno del ritmo sueño-vigilia, etc.
GDS 7.	Déficit cognitivo muy grave. Pérdida del habla y de la capacidad motora: Deterioro cognitivo grave. MMSE: 0.	Pérdida de todas las ABVD. Pérdida de las funciones psicomotrices, con frecuencia se observan signos neurológicos

Tabla 2: Escala de deterioro global (GDS). Fuentes Reisberg et al. (1982) y Sagrario-Manzano et al. (2018).

2.2.- Definición de Trastorno neurocognitivo mayor: Demencia Tipo Alzheimer

La Demencia Tipo Alzheimer (DTA) fue descrita por primera vez en 1907 por Alois Alzheimer. Fue estudiada en una paciente de 51 años con síntomas psiquiátricos (síntomas psicóticos, trastornos del comportamiento y depresión) a los que añadía un deterioro cognitivo y fue descrita como “*una enfermedad inusual del córtex cerebral*” (Stelzma et al., 1995). Esta entidad, después de la descripción de A. Alzheimer, lo consideró como hallazgos extraños y la etiología de la DTA fue descrita como “*endurecimiento de las arterias*” y catalogada como *demencia presenil o senil* en función de la edad de aparición. No fue hasta 1968 cuando Blessed demostró que tanto la clínica como los hallazgos neuropatológicos eran indistinguibles entre la demencia presenil y senil (Blessed, 1968). Desde esa fecha hasta la actualidad, el interés se ha ido centrando progresivamente en la investigación de biomarcadores específicos (Jack et al., 2018; López-álvarez y Agüera-ortiz, 2015).

Desde un punto de vista neuropatológico, el estudio del depósito de amiloide (placas seniles) y de la proteína tau (ovillos neurofibrilares) han sido las dos líneas más relevantes de investigación. Por otro lado, en los últimos años se ha unido a la etiología la contribución de la patología vascular, sobre todo en la expresión neuropatológica de la DTA (López-álvarez y Agüera-ortiz, 2015).

El proceso de diagnóstico de DTA comienza cuando el paciente, solo o bien con algún familiar, acude a la consulta de atención primaria con quejas de memoria y/o alteraciones en el comportamiento. En esta primera consulta, lo más frecuente es que la demencia se encuentre en fase leve/moderada (Martínez-Lage et al., 2018).

En la tabla 3 se muestran las características de los diferentes tipos más frecuentes de demencia (Pender, 2014).

Subtipo de demencia	Síntomas característicos	Neuropatología	%
DTA	Memoria deteriorada, apatía y depresión Inicio gradual	Placas amiloides corticales ovillos neurofibrilares	50-75%
Demencia vascular	Similar a DTA, pero la memoria menos afectada. Fluctuaciones del estado de ánimo más prominentes. Fragilidad física. Inicio por pasos.	Enfermedad cerebrovascular. Infartos individuales o infarto múltiple más difuso.	20-30%
Demencia fronto-temporal	Cambios de personalidad Cambios de humor Desinhibición Dificultades de lenguaje	No hay una sola patología: daño limitado a lóbulo frontal y temporal.	5-10%
Demencia por cuerpos de Lewy	Marcada fluctuación en la capacidad cognitiva Alucinaciones visuales Parkinsonismo (temblor y rigidez)	Cuerpos de Lewy corticales	<5%

Tabla 3: Tipos más frecuentes de demencias primarias y sus principales características.
Fuente Pender (2014).

Las pruebas diagnósticas disponibles en la actualidad se basan fundamentalmente en criterios clínicos, por ejemplo, los recogidos en el DSM-5 (APA, 2013), apoyadas por pruebas neuropsicológicas, analíticas y de imagen (RMN, TAC, etc.) (Molina, 2016). Aunque se han propuesto diferentes hipótesis que ayudan a entender el complejo proceso neurodegenerativo de esta enfermedad, no se conocen realmente las causas, ni de su etiología ni de su desarrollo. En las últimas décadas, se ha producido una evolución con relación a los criterios diagnósticos de DTA: desde el año 1984, los criterios diagnósticos más utilizados eran los del grupo NINCDS-ADRDA (Mckhann et al., 1984); en el año 2007 se publican los criterios NINCDS-ADRDA (Dubois et al., 2007) marcaban el diagnóstico basado en criterios clínicos apoyados en pruebas complementarias; en el año 2011 el *International Working Group for new research criteria for the diagnosis of AD (IWG-1)* y el *National Institute of Aging and the*

Alzheimer's Association (NIA-AA) (McKhann et al., 2011) modificaban los anteriores criterios, concretando y especificando la probabilidad o posibilidad en el diagnóstico de DTA; en el año 2014 tanto la IWG-2 como la NIA-AA especifican en el criterio diagnóstico la presencia de un fenotipo clínico apropiado (típico o atípico) y un biomarcador (Dubois et al., 2014); en el año 2018, los criterios NIA-AA definían DTA de manera estrictamente biológica mediante el perfil de biomarcadores (ATN) (Jack et al., 2018). Los criterios para establecer el diagnóstico de DTA evolucionan inexorablemente hacia los biomarcadores tanto en sangre como en líquido cefalorraquídeo. El interés en la práctica clínica muestra mayor interés por el diagnóstico mediante biomarcadores en plasma sanguíneo por mejor accesibilidad y menos cruento que en LCR. Por otro lado, la disminución en el coste y disponibilidad de diagnósticos mediante biomarcadores (LCR, plasma, imagen) urge debido a que ni todos los países ni todos los hospitales disponen del material necesario ni pueden asumir el elevado coste en el proceso diagnóstico (Folcha et al., 2018; Jack et al., 2017, 2018; Sarrario-Manzano et al., 2018).

Los criterios IWG-2 establecen los criterios de exclusión de DTA, es decir, diagnóstico diferencial. Se establecen en base a (Dubois et al., 2014):

- A. **Historia clínica:**
 - a. Inicio súbito.
 - b. Presencia temprana de alguna de la siguiente sintomatología: trastornos de la marcha, crisis convulsivas o alteraciones conductuales.
- B. **Por datos de exploración:**
 - a. Datos de focalidad en la exploración neurológica.
 - b. Signos extrapiramidales precoces.
- C. **Otras enfermedades médicas que presenten intensidad suficiente como para justificar la pérdida de memoria:**
 - a. Demencia no Alzheimer.
 - b. Depresión mayor.
 - c. Enfermedad cerebrovascular.
 - d. Enfermedades toxico-metabólicas.
 - e. Anomalías en la neuroimagen (T2W o FLAIR) del lóbulo temporal consistentes con enfermedad vascular o infecciosa.

En el año 2019 se publica un artículo de consenso sobre la nueva demencia *LATE* o *encefalopatía TDP-43 relacionada con la edad predominantemente límbica*. Los cambios patológicos son definidos por una proteinopatía TDP-43 (proteína de 43kDa) estereotípica en adultos mayores (con/sin patología esclerótica hipocampal). La LATE se relacionó con la DTA amnésica y con clínica similar a la demencia frontotemporal. Afecta preferentemente a estructuras del lóbulo temporal medial (atrofia), aunque puede afectar a otras estructuras (córtex frontal, amígdala, hipocampo, giro frontal medial, etc.) y a personas de más de 80 años. Fisiopatológicamente se caracteriza por inclusión de cuerpos en el citoplasma neuronal, así como acumulación de TDP-43 (gran parte fosforilizada) en el núcleo y procesos celulares (neurites) de neuronas, oligodendroglía y astrocitos. Genéticamente se han identificado 5 genes con alelos de riesgo: GRN, TMEM106B, ABCC9, KCNMB2 y APOE; en la actualidad no se dispone de biomarcador específico para LATE (Nelson et al., 2019).

2.3.- Evolución en los Criterios diagnósticos de la Demencia Tipo Alzheimer

2.3.1.- Criterios NINCDS-ADRDA (McKhann et al., 2011)

En el año 1984, el Instituto Nacional de Neurología y Trastornos de Comunicación y Accidentes Cerebrovasculares (NINCDS) y la Enfermedad de Alzheimer y Asociación de trastornos Relacionados (ADRDA) convoca a un grupo de expertos para establecer criterios y describir el diagnóstico clínico de la DTA. En el 2011, después de 27 años de experiencia, el grupo dirigido por McKhann planteo una puesta al día de los criterios NINCDS-ADRDA, que denominó criterios NIA-AA (Instituto Nacional de Envejecimiento, Institutos Nacionales de Salud y Asociación de Alzheimer) (McKhann et al., 2011).

Criterios NIA-AA para el diagnóstico de demencia por cualquier causa. Se diagnostica demencia cuando hay síntomas cognitivos o conductuales que (McKhann et al., 2011):

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

Criterios de la enfermedad de Alzheimer probable según la clasificación NIA-AA.	Criterios de la enfermedad de Alzheimer Posible según la clasificación NIA-AA.
El paciente cumple los criterios NIA-AA de demencia y, además:	Posible con evidencia de proceso fisiopatológico de DTA probable
El cuadro presenta un inicio insidioso.	Probable con un nivel de certeza incrementado
Hay historia clara de un empeoramiento cognitivo progresivo referido u observado.	Probable con evidencia de proceso fisiopatológico de EA Fisiopatológicamente probada
El déficit inicial y más prominente puede seguir un patrón de presentación amnésico (acompañado de afectación en al menos otro dominio cognitivo) o no amnésico (trastorno del lenguaje, trastorno visuo-perceptivo o disfunción ejecutiva).	

Tabla 4: Criterios diagnósticos según National Institute on Aging y la Alzheimer's Association (NIA-AA) de Demencia Tipo Alzheimer probable y posible. Fuente McKhann et al. (2011).

2.3.2.- Criterios DSM-5 (APA, 2013, p.337-342)

En esta nueva edición de DSM se produce un importante cambio cualitativo; se deja de utilizar el término “*demencia*” y es sustituido por el término “*trastorno neurocognitivo*”. El término *demencia* se consideraba estigmatizado con unas connotaciones negativas hacia quién lo padecía. Una vez establecido el diagnóstico de *trastorno neurocognitivo* (tanto menor o mayor) se establecen los criterios clínicos para ser debido a enfermedad de Alzheimer. Se deben cumplir los siguientes criterios:

- A. Se cumplen los criterios de un trastorno neurocognitivo mayor o leve.
- B. Presenta un inicio insidioso y una progresión gradual del trastorno en uno o más dominios cognitivos (en el trastorno neurocognitivo mayor tienen que estar afectados por lo menos dos dominios).
- C. Se cumplen los criterios de la enfermedad de Alzheimer probable o posible, como sigue:
 - a. **Para el trastorno neurocognitivo mayor:** se diagnostica la **enfermedad de Alzheimer probable** si aparece algo de lo siguiente; en caso contrario, debe diagnosticarse la **enfermedad de Alzheimer posible**.
 - 1. Evidencias de una mutación genética causante de la enfermedad de Alzheimer en los antecedentes familiares o en pruebas genéticas.
 - 2. Aparecen los tres siguientes:
 - a. Evidencias claras de un declive de la memoria y del aprendizaje, y por lo menos de otro dominio cognitivo.
 - b. Declive progresivo, gradual y constante de la capacidad cognitiva sin mesetas prolongadas.
 - c. Sin evidencias de una etiología mixta (es decir, ausencia de cualquier otra enfermedad neurodegenerativa o cerebrovascular, otra enfermedad neurológica, mental o sistémica, o cualquier otra afección con probabilidades de contribuir al declive cognitivo).
 - b. **Para un trastorno neurocognitivo leve:** se diagnostica la **enfermedad de Alzheimer probable** si se detecta una evidencia de mutación genética causante de la enfermedad de Alzheimer mediante una prueba genética o en los antecedentes familiares. Se diagnostica la **enfermedad de Alzheimer posible** si no se detecta ninguna evidencia de mutación genética causante de la enfermedad de Alzheimer mediante una prueba genética o en los antecedentes familiares:
 - 1. Evidencias claras de declive de la memoria y el aprendizaje.
 - 2. Declive progresivo, gradual y constante de la capacidad cognitiva sin mesetas prolongadas.
 - 3. Sin evidencias de una etiología mixta (es decir, ausencia de cualquier otra enfermedad neurodegenerativa o cerebrovascular, otra enfermedad neurológica o sistémica, o cualquier otra afección con probabilidades de contribuir al declive cognitivo).
- D. La alteración no se explica mejor por una enfermedad cerebrovascular, otra enfermedad neurodegenerativa, los efectos de una sustancia o algún otro trastorno mental, neurológico o sistémico.

2.3.3.- Criterios *International Working Group (IWG-2)* (Dubois et al., 2007, 2014; López-álvarez y Agüera-ortiz, 2015; Santonja LLabata, 2017)

Para este grupo de trabajo, en esta reciente actualización de los criterios incluyen algoritmos para la DTA típica, mejora los criterios para la atípica e introduce criterios para el diagnóstico en estadios preclínicos. Se incluyen dentro de los criterios biomarcadores específicos (tanto LCR como neuroimagen), con lo que se refuerza el diagnóstico de DTA como entidad clínico-biológica en los tres tipos de DTA: típica, atípica y mixta.

Destaca, desde el punto de vista clínico la afectación gradual y progresiva de la memoria episódica la correlación con el volumen del hipocampo (campo CA1). Proponen el uso de biomarcadores topográficos (RMN y PET/TAC 18F-fluorodesoxiglucosa) tanto para diagnóstico como para la monitorización en la evolución.

A continuación, se muestra la evolución en los criterios diagnósticos de este grupo de trabajo:

- I. Criterios diagnósticos **NINCDS-ADRDA** (2007) de enfermedad de Alzheimer probable debe reunir los criterios de A más al menos uno de B, C, D o E:
 1. **Criterio principal:**
 - A. Presencia un trastorno de memoria episódica inicial y significativo que incluya las siguientes características:
 - a. Pérdida de memoria progresiva y gradual durante al menos seis meses comunicada por el paciente o un informador fiable
 - b. Objetivar mediante tests neuropsicológicos la pérdida de memoria episódica. Normalmente consiste en recoger fallos de reconocimiento que no mejoran o no se normalizan con claves.
 - c. El defecto de memoria episódica puede ser aislado o asociarse a otras alteraciones cognitivas.
 2. **Características adicionales:**
 - B. Presencia de atrofia en el lóbulo temporal medial: Pérdida de volumen del hipocampo, la amígdala y la corteza entorrinal, evidenciada por resonancia magnética utilizando medidas visuales directas o por técnicas de volumetría.
 - C. Alteraciones de biomarcadores en líquido cefalorraquídeo: Disminución de A β 42 o aumento de la concentración de tau total o tau fosforilada, o combinaciones de ellos. Otros posibles marcadores futuros.
 - D. Alteraciones características de neuroimagen funcional con tomografía por emisión de positrones:
 - a. Hipometabolismo de glucosa bilateral en regiones temporales y parietales.
 - b. Otras alteraciones con radioligandos que sean validadas tal y como se prevé con el compuesto B de Pittsburgh (PIB) o el FDDNP.
 - E. Evidencia de una mutación autosómica dominante en un familiar de primer grado.
- II. Criterios diagnósticos **IWG-2** (2014) de enfermedad de Alzheimer:
 1. **Criterios para enfermedad de Alzheimer TÍPICA (A+B en cualquier estadio):**
 - A. Fenotipo clínico clásico: Presencia de déficit de memoria episódica (exclusivamente o asociada con otros déficits cognitivos o conductuales), en la que exista:

- a. Cambio gradual y progresivo en la memoria episódica, reportado bien por el paciente o por un familiar fiable y con una duración mayor de 6 meses.
 - b. Evidencia objetiva de un síndrome amnésico hipocampal, basándose en tests establecidos.
- B. Evidencia in-vivo de patología Alzheimer (uno de los siguientes):
- a. A β 42 disminuida y T-Tau o P-Tau elevadas en LCR.
 - b. Captación de trazador en PET amiloide.
 - c. Mutación autosómica dominante conocida (PSEN1, PSEN2, APP).
- 2. Criterios para enfermedad de Alzheimer ATÍPICA (A+B):**
- A. Fenotipo específico (uno de los siguientes):
- a. Variante posterior:
 - 1. Variante occipital definida por déficit visuoespacial temprano, predominante y progresivo (dificultades para reconocimiento visual, caras, objetos etc.).
 - 2. Variante biparietal con un cuadro temprano, predominante y progresivo tal como síndrome de Balint, Gerstmann, apraxia de extremidades, negligencia.
 - b. Variante logopéica de EA, con un déficit temprano, predominante y progresivo de dificultad para encontrar una palabra, dificultad para la repetición de frases.
 - c. Variante frontal, con déficit temprano, predominante y progresivo de cambios conductuales incluyendo desinhibición, apatía o fallos predominantemente disejecutivos en tests cognitivos.
 - d. Síndrome de Down con enfermedad de Alzheimer, definido por la concurrencia de demencia acompañada de cambios conductuales y disfunción ejecutiva en pacientes con síndrome de Down.
- B. Evidencia in-vivo de patología Alzheimer (uno de los siguientes)
- a. A β 42 disminuida y T-Tau o P-Tau elevadas en LCR.
 - b. Captación de trazador en PET amiloide.
 - c. Mutación autosómica dominante conocida (PSEN1, PSEN2, APP).
- 3. Criterios exclusión enfermedad de Alzheimer típica o atípica:**
- A. Historia Clínica: inicio súbito; presencia de alteraciones de la marcha, crisis epilépticas, trastorno conductual precoz.
- B. Exploración: signos focales en la exploración; signos extrapiramidales que aparecen de forma temprana; alucinaciones que aparecen de forma temprana; fluctuaciones cognitivas.
- C. Otras condiciones médicas: depresión mayor; enfermedad cerebrovascular; causas tóxicas, inflamatorias, metabólicas; cambios en resonancia consistentes con alteraciones infecciosas o vasculares.
- 4. Criterios para los estadios preclínicos de enfermedad de Alzheimer:**
- Criterios para pacientes asintomáticos en riesgo (A+B):**
- A. Ausencia de fenotipo clínico específico (los dos): ausencia de síndrome amnésico hipocampal y ausencia de cualquier fenotipo atípico DTA.
- B. Evidencia in-vivo de patología Alzheimer: A β 42 disminuida y T-Tau o P-Tau elevadas en LCR y captación de trazador en PET amiloide.
- Criterios IWG-2 para enfermedad de Alzheimer presintomática (a+b)**
- A. Ausencia de fenotipo clínico específico (los dos): ausencia de síndrome amnésico hipocampal y ausencia de cualquier fenotipo atípico.
- B. Mutación autosómica dominante en PSEN1, PSEN2, APP u otros genes, incluido síndrome de Down.

Comparación entre los diferentes criterios diagnósticos de la DTA.		
CRITERIOS IWG-1(2007 + 2010).	CRITERIOSNIA-AA (2011)	CRITERIOSIWG-2 (2014)
DEFINIDA: Clínica + patológica.	PROBADA: fisiopatológicamente.	DEFINIDA: Clínica + biológica + Patológica.
PROBABLE: deterioro de memoria episódica+ manifestaciones de apoyo: RMN; LCR; PET; GENÉTICA.	PROBABLE: con criterios clínicos, con nivel de certeza aumentado. POSIBLE: con criterios clínicos. PROBABLE O POSIBLE: con evidencia del proceso fisiopatológico de DTA.	TÍPICA: fenotipo clínico específico+ evidencia <i>in vivo</i> de patología DTA ATÍPICA: fenotipo clínico específico + evidencia <i>in vivo</i> de patología DTA
Criterios de exclusión de DTA.	Improbable	Criterios de exclusión: DTA típica; DTA atípica
DTA prodrómica	DCL debido a DTA	DTA prodrómica
DTA MIXTA.	DTA MIXTA: criterios clínicos de DTA acompañados de: enfermedad cerebrovascular; signos de demencia de Lewy; otra enfermedad o situación que pueda afectar la cognición.	DTA MIXTA: evidencia clínica y de biomarcadores de DTA+ evidencia clínica y de biomarcadores de patología mixta.

Tabla 5: Comparación entre los principales criterios diagnósticos de DTA. DTA= Demencia Tipo Alzheimer. Fuente Sagrario-Manzano et al. (2018.p.32).

Con esta clasificación, se desarrolla tanto en el campo del diagnóstico como en la intervención, el estadio de la DTA preclínica, es decir, antes de la aparición del primer síntoma clínico. Con la aparición de los biomarcadores surge la consideración de investigación en personas que no muestran síntomas y que padecen la enfermedad. Se presenta un nuevo esquema con la configuración de factores de riesgo para el estudio de detección temprana y potencial para prevención secundaria. Los cambios encontrados en LCR se producen hasta, aproximadamente, 15 años previos a la aparición de síntomas. Incluso se ha creado una clasificación: presintomáticos (portador de la mutación monogénica autosómica dominante) y asintomáticos con factores de riesgo (ausencia de signos y síntomas de DTA + presencia de, al menos, 1 biomarcador patológico de DTA). En relación los factores de riesgo, se propone superar la dicotomía alto/bajo riesgo, para considerar el concepto de DTA preclínico cuando el riesgo es elevado: presencia de biomarcadores tanto de taupatía como de amiloidosis (Dubois et al., 2016).

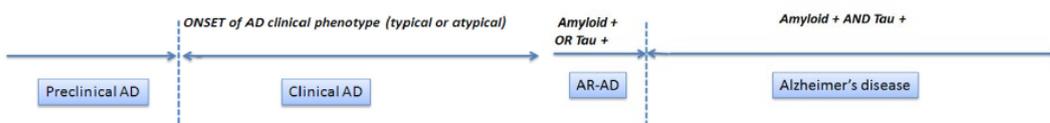


Figura 10: Propuesta de evolución según estado preclínico. AD. Demencia tipo Alzheimer; AR-AD:asintomático con factores de riesgo. Fuente Dubois et al. (2016).

2.3.4.- Criterios NIA (Jack et al., 2018; Sagrario-Manzano et al., 2018)

La principal innovación en estos criterios es la definición de DTA de manera estrictamente biológica mediante el perfil de biomarcadores, sin tener en cuenta el fenotipo ni el estadio clínico. El desarrollo de estos criterios está basado en la aplicación de estudios de investigación. Los criterios están basados en el sistema de clasificación A/T/N con la dicotomización de personas en función de la positividad o negatividad de los biomarcadores (amiloidosis cerebral (A); patología tau (T) y neurodegeneración (N)). Este sistema está sin validar, por lo que necesita futuras investigaciones para su aplicación en la práctica clínica.

Perfil A ¹ T ² (N ³)	Categoría	
A ⁻ T ⁻ (N) ⁻	Biomarcadores normales para DTA.	
A ⁺ T ⁻ (N) ⁻	Cambios patológicos DTA.	Continuo de DTA.
A ⁺ T ⁺ (N) ⁻	DTA.	
A ⁺ T ⁺ (N) ⁺	DTA.	
A ⁺ T ⁻ (N) ⁺	DTA + sospecha concomitante de cambios no debidos a DTA.	
A ⁻ T ⁺ (N) ⁻	No cambios patológicos de DTA.	
A ⁻ T ⁻ (N) ⁺		
A ⁻ T ⁺ (N) ⁺		

Tabla 6: Perfiles de biomarcadores y categorías.
¹ amiloidosis cerebral (A); ² patología tau (T) y ³ neurodegeneración (N).
 Fuente Jack et al. (2018,p.540).

Se sigue estudiando la implicación como biomarcadores proteinopatías (TDP43 y α -sinucleína), microinfartos, esclerosis hipocampal, taupatías (granos argirófilos) en la evolución de la enfermedad. Con esta perspectiva, el sistema de clasificación AT (N) se hace flexible para poder incorporar nuevos biomarcadores a medida que avance la investigación.

En esta nueva propuesta de clasificación, se incluyen estadio de deterioro cognitivo que se combinan con la clasificación AT(N). En la siguiente table se resumen:

		Etapa cognitiva		
		Sin afectación cognitiva	Deterioro cognitivo leve (DCL)	Demencia
Perfiles de biomarcadores	A ⁻ T ⁻ (N) ⁻	Biomarcadores DTA normales. Sin afectación cognitiva.	Biomarcadores DTA normales con DCL.	Biomarcadores DTA normales con demencia
	A ⁺ T ⁻ (N) ⁻	Alzheimer preclínico con cambios patológicos	Alzheimer con cambios patológicos con DCL.	Alzheimer con cambios patológicos con demencia.
	A ⁺ T ⁺ (N) ⁻	Enfermedad de Alzheimer preclínica.	Enfermedad de Alzheimer con DCL (pródromos DTA)	Enfermedad de Alzheimer con demencia
	A ⁺ T ⁺ (N) ⁺			
	A ⁺ T ⁻ (N) ⁺	Alzheimer y no sospecha concomitante de cambios patológicos de Alzheimer, sin afectación cognitiva.	Alzheimer y no sospecha concomitante de cambios patológicos de Alzheimer, con DCL.	Alzheimer y no sospecha concomitante de cambios patológicos de Alzheimer, con demencia-
	A ⁻ T ⁺ (N) ⁻	No cambios patológicos de Alzheimer sin afectación cognitiva.	No cambios patológicos de Alzheimer con DCL.	No cambios patológicos de Alzheimer con demencia
	A ⁻ T ⁻ (N) ⁺			
A ⁻ T ⁺ (N) ⁺				

Tabla 7: Síndromes cognitivos combinados con biomarcadores. Fuente Jack et al., (2018, p.547)

Clasificación neuropatológica:

Desde un punto de vista neuropatológico, la DTA puede clasificarse como (Sagrario-Manzano et al., 2018):

- A. **Típica:** equivale entre el 75-80% del total de DTA. Se clasifica cuando hay distribución límbica y neocortical algo menos intensa.
- B. **De predominio límbico:** equivale al 14% del total de DTA. Se clasifica cuando la afectación límbica es mucho mayor que la neocortical.
- C. **Con relativa preservación hipocampal:** equivale al 11%. Se clasifica cuando la afectación neocortical es mucho mayor que la hipocampal.

2.4.- Diagnóstico mediante biomarcadores

Un biomarcador biológico o biomarcador es objetivamente medido y evaluado como un indicador de proceso biológico normal, proceso patológico o respuesta farmacológica a una intervención farmacológica. Puede servir como indicador de salud o enfermedad. Por otro lado, algunos biomarcadores son medidos como factores de riesgo más que como marcadores de una enfermedad (Humpel, 2011).

La evolución de las enfermedades neurodegenerativas, en especial la DTA, es lenta y se solapan síntomas tanto cognitivos como comportamentales; además de una diferente presentación y evolución en cada sujeto, que pueden confundir el diagnóstico con otra enfermedad. Los biomarcadores permiten realizar un diagnóstico biológico precoz (fase preclínica), más exacto en fase clínica y favorece la búsqueda etiológica de la DTA. En la actualidad, se están realizando diversas investigaciones que tratan de relacionar biomarcadores (tanto en LCR como en plasma) y la atrofia cerebral regional para realizar un acertado diagnóstico tanto en fase clínica como preclínica de la DTA. Éstos se obtienen tanto por análisis de líquido cefalorraquídeo (péptido A β ₄₂ y las proteínas Tau total y Tau fosforilada), o bien por técnicas de neuroimagen (resonancia magnética (RM) o tomografía por emisión de positrones (PET con ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa ¹⁸PET-FDG). La acumulación de placas de β -amiloide (extracelulares), ovillos neurofibrilares y la neurodegeneración se relacionan con los biomarcadores hallados en LCR; el progreso de la investigación en la actualidad está en la determinación de biomarcadores en plasma sanguíneo. Además, el reto en la actualidad, además del diagnóstico preciso y tratamiento efectivo, es el diagnóstico en fase preclínica; éste se determina entre 10-15 años previo a la aparición de deterioro cognitivo. Los biomarcadores, para una mejor comprensión, se pueden dividir en *biomarcadores en fluidos corporales*, *biomarcadores de imagen (topográficos y patofisiológicos)* y *otros biomarcadores* (Armstrong, 2009; Blennow, 2017; Law et al., 2018; Molinuevo-Guiz, 2011; Ovod et al., 2017; Pereira et al., 2017; Rubí et al., 2018).

El diagnóstico clínico de DTA es complejo, sobre todo debido a que no es una enfermedad de presentación homogénea y se puede confundir con otras enfermedades neurodegenerativas o con otras patologías con similares síntomas. En un trabajo presentado por Grandal-Leiros et al. (2018) muestran una concordancia entre el diagnóstico clínico (DSM-5 y criterios NINCDS-ADRA) y anatomopatológico del 62%; otro trabajo más reciente muestra la heterogeneidad en la realización de autopsias cerebrales, los resultados muestran que un 80% de presentación clínica de DTA tenía asociada patología vascular (Moreno-grau et al., 2019). Incluso el diagnóstico clínico con el uso de un solo biomarcador puede también llevar a errores diagnósticos, así, A β + en LCR lo muestran un 30% de sujetos sin alteración en la cognición. El futuro de la investigación está en establecer puntos de corte adecuados y combinación de biomarcadores precisos para el diagnóstico (tanto en fase clínica como preclínica) (Grandal-Leiros et al., 2018; Henriksen et al., 2014). En la figura 11 se ilustra la franja donde resulta más eficiente la cuantificación de biomarcadores con intención diagnóstica.

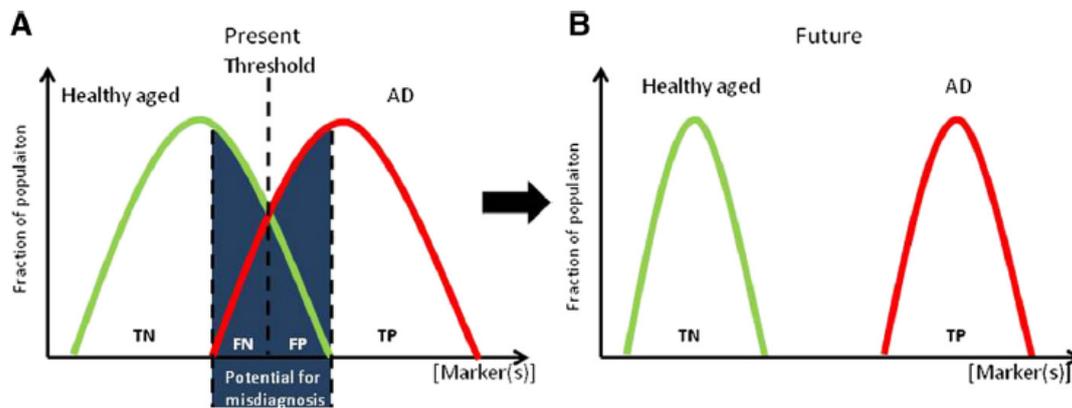


Figura 11: Ilustración esquemática de mayor sano y Demencia Tipo Alzheimer. En la figura A existe una zona de superposición de potencial error diagnóstico. FP: falso positivo; FN: falso negativo; TP: verdadero positivo; TN: verdadero negativo. Fuente Henriksen et al. (2014. p.117).

Además de la utilidad en el diagnóstico y búsqueda etiológica de la enfermedad, tiene utilidad para relacionarlos con las comorbilidades. Así, los niveles bajos de A β 42 y altos niveles de t-tau y p-tau se han asociado a la presencia de ansiedad; niveles bajos de A β 42 y disminución del volumen del hipocampo se ha asociado a la presencia de apatía (Banning et al., 2020).

Dentro de las enfermedades neurodegenerativas, se pueden agrupar en tres grandes bloques (Bacioglu et al., 2016):

- **α -sinucleinopatías (α -sinucleína):** las más representativas son la enfermedad de Parkinson, Demencia con Cuerpos de Lewy y Atrofia Multisistema.
- **Taupatías (Tau):** las más representativas de este bloque son la Enfermedad de Alzheimer, la demencia frontotemporal, degeneración corticobasal y la parálisis supranuclear progresiva.
- **Amiloidosis cerebral (A β):** este bloque está representado por la Enfermedad de Alzheimer.

En un metaanálisis realizado por Olsson et al (2016) se recogen y ordenan los biomarcadores estudiados tanto en LCR como en sangre (Olsson et al., 2016):

- **Neurodegeneración:** t-tau, NSE (enzima enriquecedora de neuronas por vía glucolítica), VLP-1 (proteína sensor de calcio encontrada en el citoplasma neuronal) y HFABP (proteína de transporte de ácidos grasos intracelular expresada en músculo esquelético, corazón y neuronas).
- **Metabolismo de la APP:** A β 42, A β 40, A β 38, sAPP α y sAPP β .
- **Patología fibrilar:** p-tau.
- **Función de la barrera hematoencefálica:** ratio de albúmina.
- **Activación glial:** YKL-40, MCP-1 (proteína quimiotáctica monocítica) y GFAP (proteína ácida fibrilar glial).

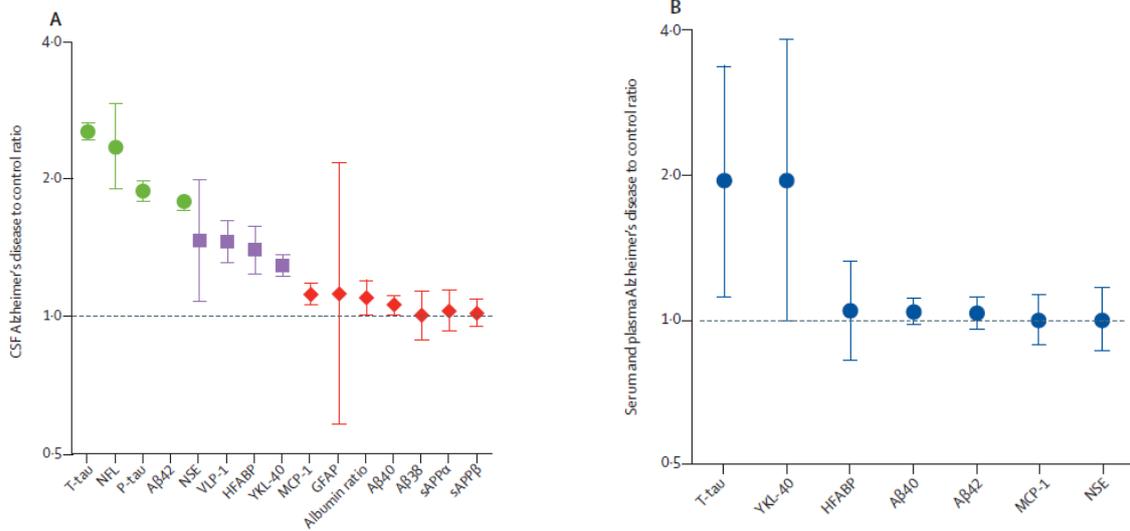


Figura12: Principales biomarcadores en Líquido Ceforraquídeo (A) y sangre (B). Fuente Olsson et. al (2016.p.681).

2.4.1.- Biomarcadores en Líquido Cefalorraquídeo

Todos los esfuerzos en el estudio de los biomarcadores de DTA se han centrado, hasta la actualidad, en tres biomarcadores estudiados en líquido cefalorraquídeo (LCR): péptido amiloide A β 1-42, proteína tau (t-tau) total y tau-fosforilada (Hampel et al., 2018).

La identificación de β -amiloide o A β , específicamente su secuencia de aminoácidos facilitó la identificación de gen APP (proteína precursora de amiloide, proteína transmembrana con dominio simple). La A β es péptido formado por 36-43 aminoácidos. El dominio A β de 42-43 aminoácidos dentro de la APP produce una escisión de APP en 2 enzimas: β - secretasa (BACE1) y γ -secretasa, necesarias para la generación de A β . Por otro lado, la proteína t-TAU es un proteína microtubular-asociada localizada en los axones neuronales con peso molecular de 50-65 kDa con 6 isoformas y 352-441 aminoácidos; la hiperfosforización de la t-TAU (p-TAU) se cree que anula la función normal de la p-TAU que conlleva la interrupción de los microtúbulos y deterioro el flujo axoplásmico y pérdida de conectividad neuronal (Blennow y Zetterberg, 2018; Shen et al., 2018).

En la figura 13 se muestra la sucesión de parámetros biológicos y clínicos en la DTA. Se puede apreciar que hay tres eventos que preceden a la aparición de la clínica: el depósito de amiloide, el daño neuronal por la proteína tau y la atrofia cortical. Estos tres eventos preceden a la enfermedad (estadio preclínico) y están siendo estudiado para el diagnóstico de DTA mediante *biomarcadores* que marcan hitos en su progresión (López-álvarez y Agüera-ortiz, 2015):

1. **Sin daño cerebral:** solamente biomarcadores de acúmulo de amiloide (disminución en LCR de A β 42 y el aumento en la retención de trazadores de amiloide mediante PET). Se ha valorado el incremento de proteína tau en LCR sin poder determinar la especificidad de este biomarcador.
2. **Daño funcional:** biomarcadores de disfunción sináptica (disminución en la captación de fluorodeoxiglucosa (PET) y disminución de funciones (RM funcional) en la región ttemporo-parietal).
3. **Daño estructural:** biomarcadores de pérdida neuronal (atrofia cerebral en el lóbulo temporal medial y corteza para-límbica y ttemporo-parietal (RM estructural)).

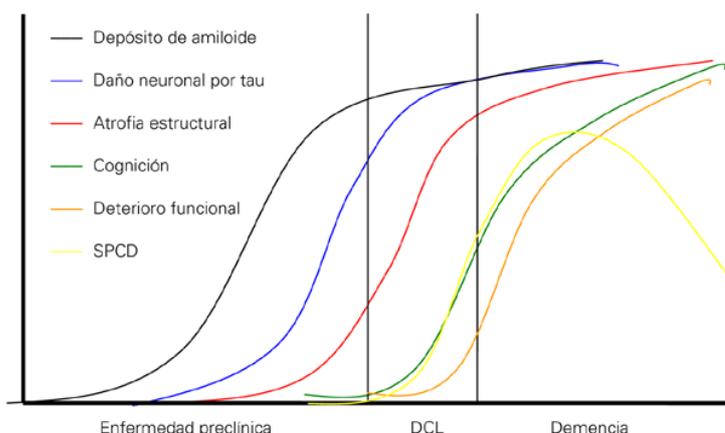


Figura 13: Evolución de los signos de Demencia Tipo Alzheimer. DCL: deterioro cognitivo leve; SPCD: síntomas conductuales y psicológicos. Fuente López-álvarez y Agüera-ortiz (2015).

Tanto en la fase preclínica como clínica de la DTA se produce alteración en los biomarcadores. En orden temporal, se puede afirmar que ocurren cambios patológicos cerebrales que no causan síntomas clínicos de enfermedad. Tanto la pérdida neuronal

como sináptica determina el deterioro cognitivo, que suele estar acompañado de atrofia en zonas cerebrales. Así, se pueden establecer secuencias de eventos secuenciales que provocan clínica y diagnóstico de DTA. En recientes trabajos no se considera DCL como paso previo a demencia en todos los casos, es decir, sujetos con DCL que permanecen estables, algunos progresan a demencia y otros a estado basal dependiendo de factores genéticos y ambientales, por ello se estudia el biomarcador que mejor predice el avance desde el DCL a demencia es la elevación de la t-tau y disminución de volumen hipocámpico analizados de manera individual, así como la combinación de biomarcadores, elevación de la t-tau y la disminución del volumen hipocámpico, con una sensibilidad del 85% (Frölich et al., 2017; Ganguli et al., 2019).

Para la cuantificación de biomarcadores se utilizan las técnicas ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), INNO-BIA AlzBio3 (inmunoensayo fluorimétrico, inmunogenética), electroquimioluminiscencia (ECLIA), INNOTEST (inmunoensayo de cuantificación de A β 42) y xMAX (plataforma de ensayo semiautomático). Recientemente se ha desarrollado el MDS (sistema de detección de multímeros) perfeccionado para cuantificación de varios oligómeros de A β (en tejido cerebral se han identificado tres: A β dímeros, A β trímeros, and A β 56) tanto en plasma como en LCR. Las mediciones con estas técnicas establece los puntos de corte para los clásicos biomarcadores en LCR para DTA (Blennow, 2017; Blennow y Zetterberg, 2018; Casaletto et al., 2017; Hampel et al., 2018; M. J. Wang et al., 2017):

- Disminución de **Péptido A β 42**: <500-770 pg/mL. Utilidad para fase clínica y preclínica de DTA.
- **RatioA β 42/40**: es el primer biomarcador que se positiviza tras durante el curso clínico de la DTA.
- Incremento de **Proteína tau** (t-tau): >314-400 pg/mL. Utilidad para fase clínica y preclínica de DTA. Se eleva en ICTUS y otras enfermedades neurodegenerativas (ej. Creutzfeldt–Jakob).
- Incremento de **Proteína Tau fosforilada** (p-Tau₁₈₁): >60-80 pg/mL. Utilidad para fase clínica y preclínica de DTA. Más específica para DTA que t-tau. No se eleva en otros procesos neurodegenerativos ni en vasculares.
- Incremento en **Neurogramina** (Ng) (en proceso de estandarización y puntos de corte): >1000 pg/mL; se considera específico de la DTA, no cambia en la mayoría del resto de enfermedades neurodegenerativas, aunque aumenta en las neuroinflamatorias.

Una disminución de A β 42 en LCR es predictor de progresión de DCL a DTA. Por otro lado, se ha encontrado una disminución de A β 42 en LCR hasta 15 años de la aparición del primer síntoma de DTA (Hanon et al., 2018). En un estudio publicado por Rizzi et al (2018) comparan la cuantificación de A β 42 (punto de corte <823 pg/mL); p-tau (punto de corte >60-80 pg/mL) y ratio p-tau/ A β 42 (punto de corte >0.071) en LCR (ELISA para A β 42 e INNOTEST para p-tau) y los resultados muestran una correlación entre A β 42, ratio p-tau/A β 42 y DCL/DTA (predice progresión de DCL a DTA, diferencia pacientes con DCL de DTA), pero no se pudo encontrar significación estadística con p-tau y DCL/DTA (Rizzi et al., 2018).

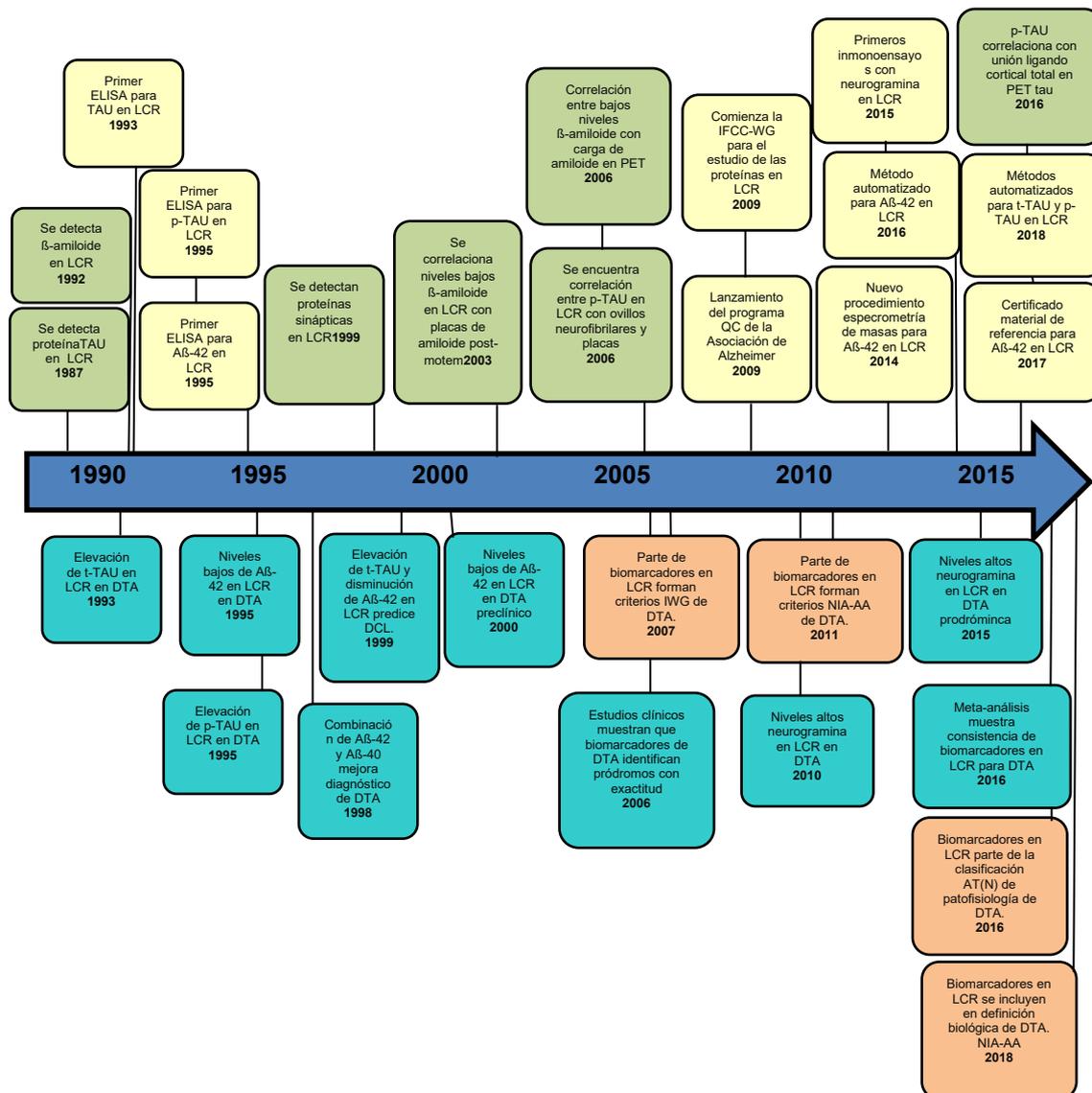
Además de los datos anteriormente expuestos, se está investigando la relación entre los distintos biomarcadores, así un aumento de la ratio entre p-tau/A β 42 y t-tau/A β 42, así como aumento de la ratio entre A β 42/A β 40 se relacionan con DTA. En un trabajo publicado en 2017 han encontrado que bajos niveles de A β 42/40 en plasma se ha asociado con altos niveles de depósitos de A β cerebral determinado por PET, por lo tanto, manifiesta una relación inversamente proporcional. Por otro lado, se han investigado dos isoformas de la A β aisladas (A β 40 y A β 38) que no se han podido

relacionar con la disminución de A β 2, principal biomarcador de DTA (Abu-rumeileh et al., 2020; Fandos et al., 2017; Koychev et al., 2018).

Además de los tres biomarcadores clásicos (A β 42, t-tau y p-tau), la investigación actual amplía el rango de proteínas. Así, se ha relacionado incremento en chitotriosidase 1 (CHIT1), chitinase-3-like protein 1 (YKL-40) y fibrillary acidic protein (GFAP) con la activación de la microglía y astrogliosis que caracteriza la fase sintomática de la DTA. Además, se ha demostrado el incremento de neurogramina en LCR tanto en DTA como en DTA preclínica (correlacionado con atrofia hipocámpica con RMN y reducción metabólica con PET-FDG). La elevación de los neurofilamentos de cadena ligera o NfL se ha correlacionado en fase preclínica con la DTA, así como en atrofia cortical y sujetos con deterioro cognitivo leve; esta proteína se ha identificado en los tres grandes bloques de enfermedades neurodegenerativas: α -sinucleinopatías, taupatías (amiloidosis cerebral) tanto en LCR como en sangre. Con relación a la neurogramina (Ng), aumenta en LCR en sujetos con DTA comparado con sujetos sanos y otras enfermedades neurodegenerativas, se asocia a disminución de volumen del hipocampo, así como predictor de deterioro cognitivo; incrementa en la DTA en fase clínica como preclínica, no se relaciona con daño cerebral estructural. Así, la utilidad de estos biomarcadores se extiende a la monitorización en la evolución clínica y diagnóstico en fases preclínicas. Los puntos de corte de los biomarcadores de DTA en LCR en actualidad están en (Abu-rumeileh et al., 2020; Bacioglu et al., 2016; Blennow, 2017; Pereira et al., 2017; Portelius et al., 2015; Preische et al., 2019; Zhou et al., 2017).

Biomarcador	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
CHIT1	>1911 pg/ml	67.5%	65%
YKL-40	>165 ng/ml	82.5%	80%
GFAP	>0.799 ng/ml	67.5%	62.5%
NfL	>813 pg/ml	80%	75%

Tabla 8: Puntos de corte de biomarcadores en Líquido Cefalorraquídeo en Demencia Tipo Alzheimer. Fuente Abu-Rumeileh et al. (2020).



LCR: Líquido cefalorraquídeo; DTA: Demencia tipo Alzheimer; DCL deterioro cognitivo leve; PET: tomografía por emisión de positrones; IFCC-WG: *International Federation of Clinical Chemistry Working Group*.



Figura 14: Evolución de los biomarcadores en líquido cefalorraquídeo en Demencia Tipo Alzheimer. Fuente: Blennow y Zetterberg (2018).

Los niveles de Ng en LCR aumentan tanto en fase clínica como preclínica de la DTA, en un estudio realizado por Portelius et al. (2015) la correlacionaron con la proteína tau. Los resultados muestran una correlación positiva entre ambos biomarcadores en DTA tanto en fase clínica como preclínica, como se puede observar en la figura 15.

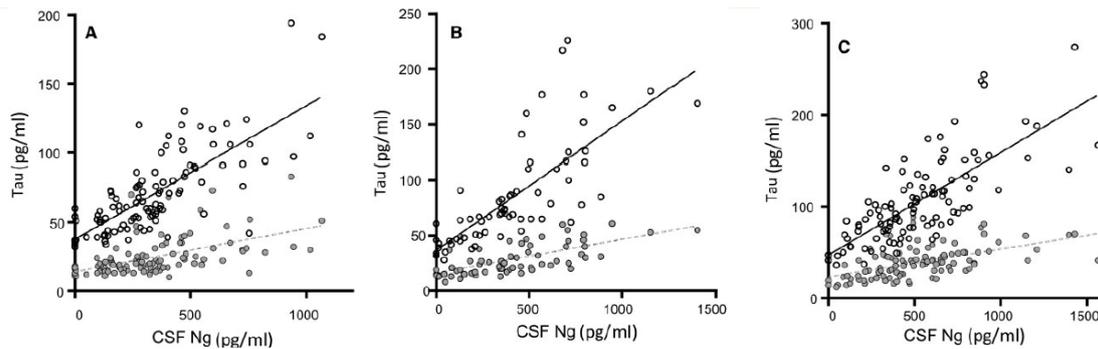


Figura 15: Correlación entre Neurogremina y tau (Líquido Cefalorraquídeo): **A:** Deterioro Cognitivo Leve estable; **B:** Deterioro Cognitivo Leve progresivo; **C:** Demencia Tipo Alzheimer. Fuente Portelius et al. (2015).

La NfL en LCR se ha localizado en varias demencias neurodegenerativas. En un estudio realizado por Zerr et al. (2018) han escalado de mayor a menor nivel de NfL en LCR entre las demencias más prevalentes. Los resultados indican, de mayor a menor elevación de NfL en LCR se ordena: Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica > demencia vascular > demencia fronto-temporal > demencia por cuerpos de Lewy/enfermedad de Parkinson > demencia tipo Alzheimer > deterioro cognitivo leve. En este mismo estudio se detecta una fuerte correlación entre NfL y tau en LCR en la DTA (Zerr et al., 2018). En un estudio realizado por Idland et al (2017) analizaron elevación en LCR en pacientes con bajo riesgo de DTA (con independencia e A β 42, t-tau y p-tau), los resultados muestran que NfL predice neurodegeneración (atrofia en hipocampo) en adultos mayores de forma independiente al resto de biomarcadores de DTA y progresiva dependiente de edad (Idland et al., 2017).

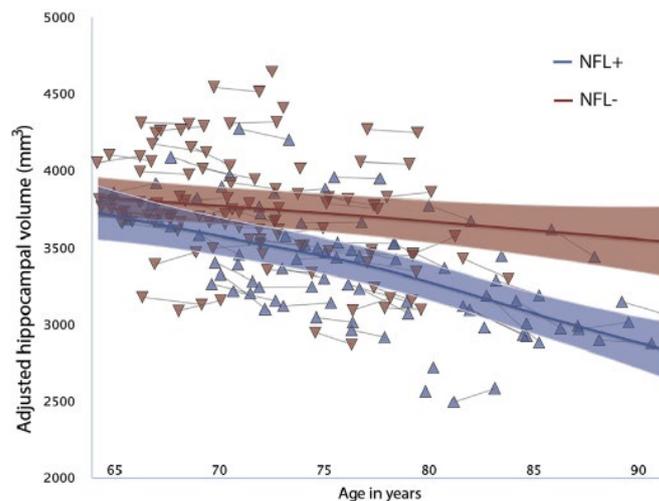


Figura16: Relación entre volumen de hipocampo y neurofilamentos de cadena ligera (NfL). Se considera NfL+ >902 pg/mL y NfL - \leq 902 pg/mL en LCR. Fuente Idland et al. (2017.p.141).

En la estandarización de los valores de biomarcadores en LCR hay que tener en cuenta la diferencia entre razas. Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre Africanos Americanos y Caucásicos en los siguientes biomarcadores: p-tau (diferencia de 7,4 pg/ml; 95% IC: 3,7–11,2 pg/ml), t-tau (diferencia de 23,6 pg/ml; IC 95%, 9,5–37,7) y A β 40 (diferencia de 1,35 ng/ml; IC 95%, 0,29–2,42 ng/ml). Por otro lado, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en los siguientes biomarcadores: A β 42, NfL, hiperintensidad de la sustancia blanca y volumen del hipocampo (Howell et al., 2017).

2.4.2.- Biomarcadores en Plasma sanguíneo

El principal foco en la búsqueda de biomarcadores en sangre se basa en ser menos invasivos y un método de screening coste-efectivo, sobre todo en la identificación de pacientes tanto en fase clínica como preclínica en DTA (Fandos et al., 2017).

Actuales y futuras investigaciones sobre los biomarcadores requieren de pruebas de screening con alta sensibilidad, con un coste adecuado y no cruentos; la realización de pruebas en aquellos pacientes que padecen DCL o factores de riesgo, pueden ser evaluados en atención primaria y ser derivados a atención especializada aquellos que requieren de pruebas más específicas. Investigaciones presentes han añadido biomarcadores, estudiados en LCR, a su investigación en plasma sanguíneo: ratio A β 42/40, neurofilamentos de cadena ligera (NfL), neurogranina y YKL-40. Las principales razones para la investigación en plasma de biomarcadores se justifican que la punción lumbar en la recogida de LCR es un procedimiento invasivo que causa malestar y puede causar efectos secundarios como dolor de cabeza, espalda, hinchazón o hematomas; además, los biomarcadores en plasma disminuyen tanto el coste como el riesgo de efectos adversos. Éstos representan marcadores fisiopatológicos de la patología amiloide y degeneración axonal cortical; son estudiados tanto para el diagnóstico de DTA (cuando el paciente presenta clínica) así como para estudio de deterioro cognitivo leve (DCL) o evaluación en la fase preclínica (el paciente no presenta síntomas de DTA). La cuantificación de estos biomarcadores se ensaya con técnicas de Inmunoensayos ultrasensibles y espectrometría de masas con prometedoras aplicaciones en estudios de neurodegeneración y amiloidosis cerebral. Centran su atención en las funciones que tienen en la fisiopatología de la DTA (Blennow, 2017; Blennow y Zetterberg, 2018; Casaletto et al., 2017; Francois et al., 2014; Hampel et al., 2018; Lewczuk et al., 2018; Lin et al., 2019; Niikado et al., 2018; Pereira et al., 2017; Portelius et al., 2015; Preische et al., 2019; Teunissen y Parnetti, 2016; Zhou et al., 2017):

- **Neurofilamentos de cadena ligera (NfL):** componente estructural primario del citoesqueleto neuronal y un marcador de desintegración axonal y dendrítico. Masa molecular 68 kD. Los neurofilamentos son proteínas altamente fosforiladas y el grado de fosforilación determina el diámetro del axón. Está relacionado con el daño neuronal y enfermedades neurodegenerativas: DTA, demencia froto-temporal (DFT) y Parkinson atípico. Se expresa abundantemente en zonas subcorticales, especialmente en axones de gran calibre. En un estudio realizado por Niikado et al (2018) han encontrado una importante correlación (Área Bajo la Curva o ABC= 0,9441; $p < 0,001$, 95%) entre pacientes con DFT y controles; entre DTA y controles (ABC= 0,922; $p < 0,001$, 95%). Por otro lado, la discriminación entre DTA, DCL y DFT no ha podido ser demostrada (ABC= 0,736; $p < 0,037$, 95%). La elevación de NfL en plasma se muestra como predictor de progresión de la enfermedad y neurodegeneración en fase preclínica con la DTA familiar; además, se ha encontrado diferencia entre DTA y sanos, y existe en la literatura controversia con relación a las diferencias entre DCL y sanos. La relación se ha establecido con el incremento de NfL y atrofia cerebral en casos sintomáticos de DTA.
- **Neurogranina (Ng):** es un proteína post-sináptica que se encuentra predominantemente en las espinas dendríticas de las neuronas dentro de áreas corticales asociativas e hipocampo. Su función está involucrada en la modulación de los mecanismos sinápticos de transmisión y plasticidad neuronal; además se ha relacionado tanto con la potenciación como consolidación de memoria a largo plazo. Aumentos en la concentración de neurogranina (en LCR) han sido relacionado con características

fisiopatológicas responsables específicamente de DTA tanto fase clínica como preclínica (patología A β). Diversos estudios han correlacionado el aumento de Ng con atrofia en el hipocampo, expansión ventricular y pérdida de volumen cerebral en pacientes con DCL y DTA en comparación con controles. La Ng está fuertemente asociado a t-tau y p-tau, pero no se correlaciona con A β . Se considera un marcador adecuado en el trastorno neurocognitivo, por ello se sugiere la determinación en la fase preclínica de la DTA.

- **YKL-40:** glicoproteína expresada por células de la glía (microglía y astrogía) en el sistema nervioso central. Se presenta como un biomarcador relevante en la neuroinflamación y activación tanto micro como astrocítica.

En un estudio realizado por Hampel et al. (2018), en el que se correlacionan los nuevos y tradicionales biomarcadores en LCR se obtiene el siguiente resultado:

	p-tau	t-tau	NfL	YKL-40	neurogranina
Aβ1-42	-0,305*	-0,339**	-0,180	0,002	-0,171
p-tau		0,900***	0,461***	0,574***	0,808***
t-tau			0,553***	0,554***	0,830***
NfL				0,619***	0,387***
YKL-40					0,539***

Tabla 9: Correlación entre biomarcadores de Demencia Tipo Alzheimer. Fuente: Hampel et al. (2018). Prueba de correlación: Spearman después de haber ajustado por edad, sexo y sitio. Los valores de P se corrigieron para comparaciones múltiples.

*P \leq 0,05; **P \leq 0,01; ***P \leq 0,001.

Tal y como se puede comprobar en la tabla 9 y en el estudio realizado por Mattsson et al. (2016), NfL no se correlaciona con A β , por otro lado, la NfL se asocia con el deterioro cognitivo y la atrofia cerebral independiente de β -amiloide en fase clínica y se presenta como un buen biomarcador en fase pre-clínica. Además, la T-tau y neurogranina se muestran como biomarcadores de neurodegeneración acelerada, atrofia e hipermetabolismo cerebral dependientes de A β . Las mediciones de A β 42 y A β 40 en plasma incrementan con la edad y en la fase preclínica de la DTA., aunque disminuyen en la fase clínica de la DTA. La evidencia muestra que la A β pasa la barrera hematoencefálica (BHE) y que entre el 30-50% de la A β plasmática se origina en LCR. Un bajo ratio A β 42/A β 40 en plasma se ha asociado con alto riesgo para desarrollo de DCL y DTA. Para la determinación de A β en sangre hay que tener en cuenta que, en sus diferentes isoformas tiene una vida media de 3 horas en plasma; la rotación fraccional más rápida en plasma es la de A β 42 con relación a A β 40 y ratio A β 42/ A β 40. En el plasma se puede encontrar en forma libre o unido a otros componentes del plasma (fundamentalmente a albúmina). La tesis que se sostiene en la actualidad es que la A β se produce exclusivamente en el SNC, produciendo por la salida a través de la BHE una alteración de la A β en sangre inducida por la improbable amiloidosis sin una fuente del SNC (Fandos et al., 2017; Mattsson et al., 2016; Ovod et al., 2017).

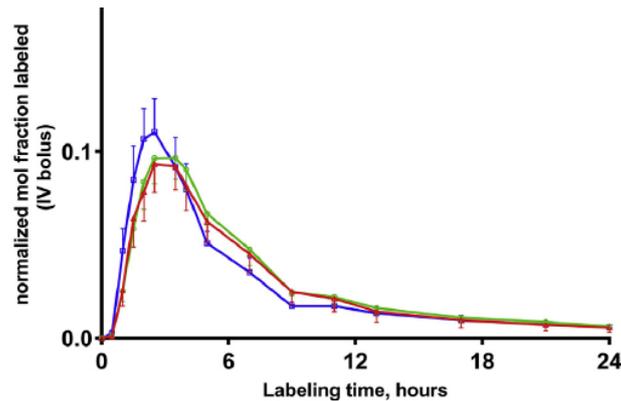


Figura 17: Estudio de cinética de etiquetado de isótopos estables (SILK) en plasma para Aβ38, Aβ40 y Aβ42: Perfiles de curso de tiempo de enriquecimiento isotópico promedio normalizados a leucina en plasma para plasma Aβ38 (azul), Aβ40 (verde) y Aβ42 (rojo) (media +/- IC 95%) mediante el protocolo de etiquetado (bolo IV). Los perfiles cinéticos de las tres isoformas parecen similares. Fuente Ovod et al., (2017. p. 844).

El principal problema en la detección es que los niveles tanto la Aβ42 como la Aβ40 en plasma son extremadamente bajos. Por ello, algunos artículos muestran que la técnica más sensible para su cuantificación de ambas isoformas de la Aβ es la IMR (*immunomagnetic reduction*). Los datos muestran diferencias entre sujetos con DTA (leve, moderado o severo) de los sanos; por otro lado, el ratio Aβ42/Aβ40 diferencia sujetos sanos de DTA, en fase moderada y severa (Lin et al., 2019). La Aβ42 en plasma correlaciona con DTA, DCL; y con otros biomarcadores: Aβ42, tau, p-tau y p-tau/ Aβ42 en LCR, alelo APOE ε4 en DTA (Hanon et al., 2018).

Biomarkers, M (SD)	AD	Amnesic MCI	Nonamnesic MCI	P*
Plasma biomarkers	N = 426	N = 373	N = 113	
Aβ ₁₋₄₂ (pg/mL)	36.9 (11.7)	38.2 (11.9)	39.7 (10.5)	.01
Aβ ₁₋₄₀ (pg/mL)	263 (80)	269 (68)	272 (52)	.04
Aβ ₁₋₄₂ /Aβ ₁₋₄₀ ratio	0.160 (0.120)	0.154 (0.105)	0.148 (0.039)	.21
CSF biomarkers	N = 213	N = 210	N = 55	
Aβ ₄₂ (pg/mL)	729 (292)	864 (390)	1004 (351)	<.0001
Tau (pg/mL)	583 (249)	470 (221)	326 (136)	<.0001
p-Tau (pg/mL)	81.6 (36.5)	70.5 (31.1)	54.2 (17.1)	<.0001
p-Tau/Aβ ₄₂ ratio	0.133 (0.088)	0.108 (0.085)	0.0634 (0.0355)	<.0001

Tabla 10: Concentraciones de biomarcadores en Líquido Ceforraquídeo y plasma. AD: Enfermedad de Alzheimer; MCI: deterioro cognitivo leve. Fuente Hanon et al. (2018.p.863)

En el estudio de los biomarcadores, además de los anteriormente nombrados, se ha tratado de afinar en la diferenciación de la DTA con el resto de las demencias (degeneración fronto-temporal, cuerpos de lewy, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, etc). Las líneas de investigación de la p-Tau han añadido nuevas modificaciones o epítomos fosforilados (serina 199 y treonina 231) sin tener resultados en el diagnóstico de demencias. Perfilando el estudio de la Tau, se ha tratado de investigar la fracción no fosforilada de la proteína Tau (p-tau_{rel}). Los resultados indican que la inclusión de p-tau_{rel} como biomarcador de DTA no mejoró el rendimiento diagnóstico que diferencia la DTA con el resto de las demencias (Goossens et al., 2017).

En figura 18 se puede leer la evolución de los diferentes biomarcadores en la evolución de la DTA (incluso en el estadio preclínico). Incluso se puede comprobar cómo evolucionan los pacientes con DCL Aβ positivo a DTA. Por otro lado, se han estudiado pacientes con DCL siendo inicialmente Aβ negativo (que por definición no son DTA) siendo estudiados como grupo independiente ya que se observa la elevación de los otros biomarcadores y son diagnosticados finalmente como DTA. Así, se ha relacionado el aumento de t-tau y Ng específicamente con patología Aβ en las distintas fases de DTA, mientras que la NfL correlaciona con deterioro cognitivo independientemente de la patología Aβ (Pereira et al., 2017; Teunissen y Parnetti, 2016).

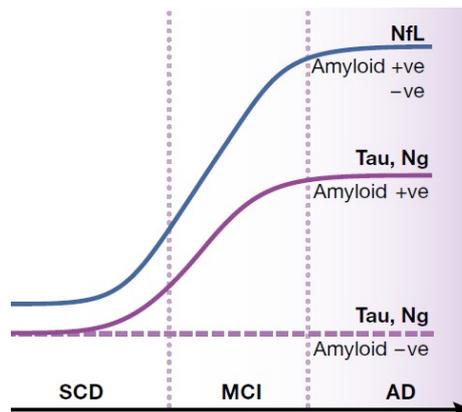


Figura 18: Evolución de los biomarcadores en la Demencia Tipo Alzheimer. SCD: declive cognitivo subjetivo; MCI: deterioro cognitivo leve; AD: demencia tipo Alzheimer. Fuente Teunissen y Parnetti (2016).

En recientes trabajos, se amplía el rango de biomarcadores para poder realizar determinaciones en laboratorios convencionales. Así, en un trabajo realizado por Elahi et al. (2019) se identificaron tres grupos de componentes: factores tróficos (BDNF, VEGF y TGF beta); degenerativos (GFAP, NfL) e inflamatorios (TNF α , IL-6, IL-10, IP-10). Los resultados indican una elevación en factores tróficos (tanto en DTA como en fase preclínica), factores degenerativos se elevaron en DTA preclínica y los factores inflamatorios solamente se asociaron a envejecimiento, no encontrando relación estadística con DTA ni preclínica (Elahi et al., 2019).

Para el screening en atención primaria, se propone valoración de dos biomarcadores en sangre: ratio A β 42/A β 40 y NfL (técnicas de espectrometría de masas, inmunoensayo y matriz única: Simoa y Quanterix). Con esta primera valoración se pueden seleccionar los pacientes susceptibles de otro tipo de pruebas (LCR o imagen) disminuyendo tanto el coste tanto directos como indirectos en el proceso diagnóstico (Blennow y Zetterberg, 2018; Lewczuk et al., 2018).

En un estudio realizado por Lewczuk et al. (2018) observaron que, después de corregir las concentraciones por edad, aumento de la concentración de NfL en pacientes con DTA en relación con controles. Proponen un punto de corte en 25,7 pg/mL (Simoa y Quanterix) con una especificidad entre el 78-84%; se describe en el artículo la diferencia de cuantificación relacionada con el transporte (tiempo, temperatura, etc.) de la alícuota. Se ha relacionado el incremento de NfL en plasma sanguíneo con enfermedades neurodegenerativas y neuroinflamatorias. Por otro lado, un trabajo realizado por Mattsson et al. (2017) cuantificaron la NfL en plasma, los resultados muestran las medias de concentración de NfL en plasma (Simoa y Quanterix); DCL: 42,8 ng/L; DTA: 51,0 ng/L; controles: 34,7 ng/L. Estas discrepancias de valores, aún con el uso de la misma técnica, hace plantearse un estricto protocolo para la cuantificación de NfL en plasma (Lewczuk et al., 2018; Mattsson et al., 2017).

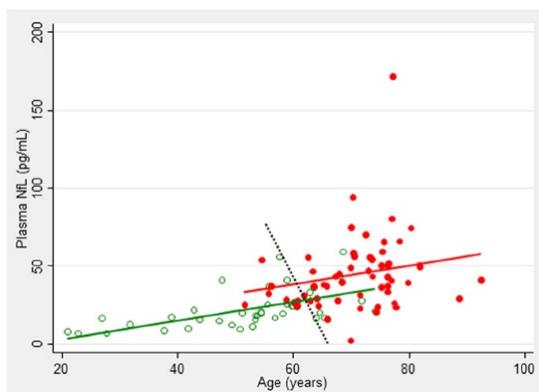


Figura 19: Niveles de neurofilamentos de cadena ligera (NfL) en plasma: verde: controles; rojo: Deterioro Cognitivo Leve y Demencia Tipo Alzheimer; línea negra: separación óptima de los dos grupos. Fuente Lewczuk et. al (2018,p.5).

En un reciente trabajo de Shen et al. (2018) compararon los niveles de β -secretasa 1 (BACE1) en plasma mediante análisis con Wester Blot en sujetos sanos, con DCL y probable DTA. Los resultados muestran un incremento del 53,2% en sujetos con DCL y un 68,9% con probable DTA, obteniendo una sensibilidad como prueba diagnóstica del 84% en DCL y un 88% en probable DTA. Por lo tanto, se propone como predictor de progresión de DCL a probable DTA y como probable tratamiento con inhibidores de BACE y otras terapias antiamiloides (Shen et al., 2018).

2.4.3.- Biomarcadores en neuroimagen

Las lesiones proteopáticas se desarrollan de manera progresiva desde, al menos, una década antes de la aparición de los primeros síntomas. El foco en la investigación, tanto de biomarcadores en imagen como en sangre o LCR, se centra en el período preclínico. Este período se considera el más relevante para la intervención de terapias modificadoras de enfermedad (Bacioglu et al., 2016; Jack et al., 2017).

Neuropatológicamente la DTA se caracteriza por pérdida neuronal en regiones específicas del córtex cerebral. Las zonas afectadas se centran sobre todo en lóbulo temporal medial y córtex de asociación tèmpero-parietal. Hasta no hace demasiado tiempo, se consideraba una correlación entre las lesiones-placas neuríticas/ovillos neurofibrilares e incremento de biomarcadores. En recientes estudios se muestra que la correlación entre p-tau en LCR y ovillos neurofibrilares intraneuronales es débil. Además, la disminución de A β 42 en LCR no resulta clara con las imagen con PET amiloide, que se creían placas neuríticas extraneuronales (Lashley et al., 2018).

El diagnóstico de DTA por imagen incluye PET amiloide y tau (mide la cantidad de depósito de ambas proteínas en el cerebro y RMN (mide el volumen cerebral y conectividad neuronal) (Blennow, 2017). Se ha relacionado incremento de t-tau con disminución de volumen del caudado y atrofia cortical en regiones temporales; expansión ventricular; atrofia entorrinal en la evolución de sujetos con DCL. Con relación a p-tau, su incremento se relacionó con atrofia en el caudado; lóbulo temporal medial y pérdida de volumen en el lóbulo parietal y temporal (Pereira et al., 2017).

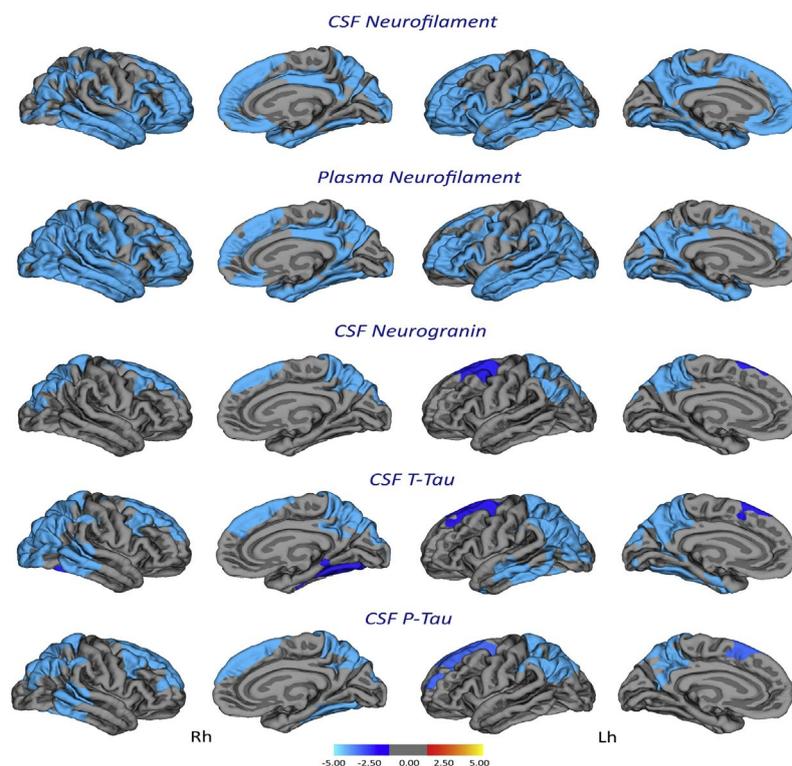


Figura 20: Correlación entre biomarcadores y adelgazamiento en regiones corticales. La escala de colores muestra una escala logarítmica de p colores (log 10). el azul, más fuerte es la correlación negativa entre el aumento de los niveles de biomarcadores y el adelgazamiento cortical regional. Fuente Pereira et al. (2017).

La cuestión sobre la utilidad de los biomarcadores en imagen se plantea desde la dicotomía, es decir, prueba normal/no-normal. Para dar respuesta a esta cuestión Jack et al. (2017) publicaron un artículo con el fin de dar respuesta y establecer puntos de corte de las pruebas. Se establece un PET amiloide con una ratio del valor de absorción estandarizado (SUVR) formado por la media de absorción del prefrontal,

orbital, parietal, temporal, cíngulo anterior y posterior, precuña cerebelosa media. La disponibilidad de los radiofármacos en nuestro medio está muy limitada (Jack et al., 2017; Jaillard et al., 2019; Portelius et al., 2015; Rubí et al., 2018).

- **La resonancia magnética estructural (RMN):** el principal uso es la exclusión de patologías específicas como la tumoral o vascular (isquémico o hemorrágico; edema vasogénico; absceso criptogénico, etc). Además, identificación de patrones de atrofia cerebral característicos de la DTA y otras enfermedades neurodegenerativas; aunque no identifica adecuadamente, aun usando alta resolución, microinfartos corticales ni daño isquémico hipocampal sutil. En pacientes mayores de 85 años, la atrofia del hipocampo tiene una sensibilidad de 63 % y una especificidad de 69 % para DTA. Tiene un punto de corte entre 2.57-2.69 SUVR.
- **PET-¹⁸FDG** (estudio de imagen molecular con trazadores fluorodesoxiglucosa o ¹⁸FDG): la disminución en la captación de ¹⁸FDG indica hipo-metabolismo de la glucosa. El metabolismo de la glucosa en regiones cerebrales es una de las características tanto de evolutivas de la DTA: se aprecia hipometabolismo de predominio cingular posterior, frontal y tèmoro-parietal posterior. Una PET-¹⁸FDG normal prácticamente excluye que la clínica cognitiva del paciente sea atribuible a una enfermedad neurodegenerativa. La indicación principal son sujetos con alta sospecha de enfermedad neurodegenerativa, por estar relacionado con función sináptica, como causa del deterioro cognitivo bien documentado de forma objetiva en un paciente y deterioro cognitivo o demencia de inicio temprano (menores de 65 años); por lo que no recomienda su uso rutinario en la práctica clínica. Recientes estudios la consideran un marcador de progresión por reflejar la topografía del daño o función cerebral. Tiene un punto de corte entre 1.53-1.56 SUVR.
- **PET-AMILOIDE** (3 trazadores de A β para su uso clínico, florbetapir, florbetaben y flutemetamol): marcan de forma precisa la carga de amiloide A β fibrilar cerebral. Condición necesaria pero no suficiente para el diagnóstico de DTA (alto valor predictivo negativo). Tiene un punto de corte entre 1.30 SUVR y clasifica correctamente el 75% de individuos con cognición normal.
- **PET-TAU:** con flortaucipir. Tiene un punto de corte entre 1.20-1.23 SUVR.

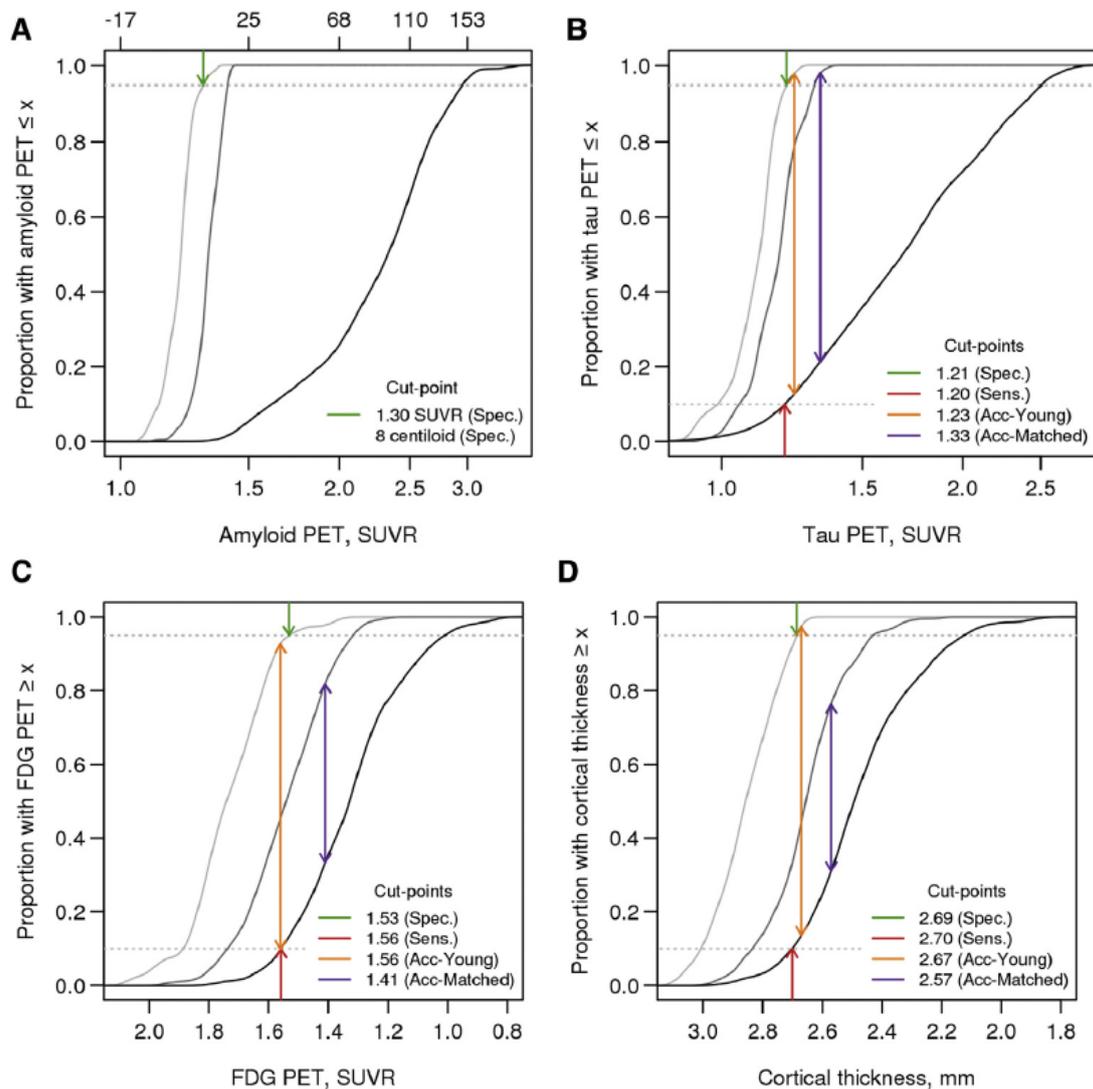


Figura 21: Especificidad, sensibilidad y puntos de corte en pruebas de imagen. Línea gris: función de distribución acumulativa para sujetos jóvenes con cognición normal; línea negra: sujetos con deterioro cognitivo; gris oscuro: sujetos adultos con cognición normal que fueron etiquetados por edad y sexo como grupo de deterioro cognitivo. Fechas indican punto de corte con especificidad del 95% (flecha gris oscuro); 90% sensibilidad (flecha rojo oscuro), diferencias entre jóvenes sin alteración cognitiva de sujetos con deterioro cognitivo (flecha naranja); punto de discriminación entre sujetos mayores sin alteración cognitiva y mayores con deterioro cognitivo (flecha púrpura). Fuente Jack et al. (2017).

En un reciente trabajo, se relacionó los biomarcadores con el metabolismo medidos con PET-¹⁸FDG. Cuando se encuentran A β 42+tau positivo se produce mayor hipometabolismo en región anterior (orbitofrontal medial y lateral bilateral); zona entorrinal, lóbulo temporal anterior parte superior, media e inferior e ínsula derecha. Por otro lado, si se encuentra tau positivo se produce mayor hipometabolismo en lóbulo y zona prefrontales dorsolateral bilateral y córtex cingular anterior. Por último, cuando A β 42 positivo, se produce mayor hipometabolismo en regiones corticales izquierdas. Así, se puede establecer diferencias en el metabolismo cerebral dependiendo de la positividad de biomarcadores en LCR (Jaillard et al., 2019).

En un estudio realizado por Rubí et al (2018) realizaron una correlación entre los biomarcadores de DTA en LCR y PET-¹⁸FDG. Los resultados muestran una concordancia moderada: coeficiente de Kappa ponderado A β 42/t-tau y PET-¹⁸FDG de 0.46 (IC 95% 0,35-0,57). Los resultados de PET-¹⁸FDG metabólicamente sugestivo de DTA de los no sugestivos fueron capaces de discriminar con un sensibilidad del 91% y especificidad del 93% (recta de corte A β 42=44 + 1,3 x t-tau) (Rubí et al., 2018).

2.4.4.- Biomarcadores genéticos

Entre todos los factores de riesgo estudiados, los más importantes son la edad (factor de riesgo no modificable) y el riesgo genético. Entre otros, los más importantes son la mutación en la proteína precursora de amiloide (APP, OMIM:104760; el gen de la presinolina 1 (*PSEN1*; OMIM:104311) y presinolina 2 (*PSEN2*; OMIM:600759), sobre todo cuando de DTA temprana estamos haciendo referencia. En casos esporádicos el gen de la apolipoproteína, $\epsilon 4$ (*APOE*; OMIM: 107741) es un importante factor de riesgo. En un estudio realizado se concluyó que ambos, analizados de manera independiente constituyeron un factor de riesgo para desarrollo de DTA: los participantes con alto riesgo genético y estilo de vida desfavorable tuvieron un importante incremento de desarrollo de DTA con relación a los participantes con bajo riesgo genético y estilo de vida favorable. Por otro lado, los participantes con un favorable estilo de vida tuvieron menor riesgo de desarrollo de DTA, independientemente del riesgo genético. Los datos muestran un riesgo con un estilo de vida desfavorable del 1,16% (IC 95%: 1,01%-1,34%) mientras que con un estilo de vida favorable el riesgo fue de 0,82% (IC 95%: 0,77%-0,84%) (Lourida et al., 2019).

El estudio genético tiene una función esencial, entre otras, para la diferenciación de los dos grandes tipos de DTA (Alzheimer's association, 2019; Fernandez-montesinos et al., 2010; Moreno-grau et al., 2019; Sherva y Kowall, 2020; van der Lee et al., 2018):

- **Forma mendeliana:** afecta a sujetos menores de 65 años (sintomática entre 30-60 años). Autosómica dominante. Escasa prevalencia (menor al 1% del total de DTA), afecta a familias en edades tempranas. Las mutaciones de los genes más estudiados son:
 - APP (cromosoma 21q): escisión proteolítica por tres enzimas: α , β y γ secretasa. Responsable de la A β 42.
 - PSEN-1 (cromosoma 14q): representa hasta el 50% de la DTA familiar temprana. Penetración completa, asociada a inicio sobre 43 años. Se ha asociado con la regulación de calcio intracelular, apoptosis (ciclo vida y muerte celular), tráfico de proteínas transmembrana, regulación de la estabilidad de la β -catenina y vía de señalización Notch (control de diversos eventos durante el desarrollo de las células eucarióticas como son la proliferación, el crecimiento, la migración, la diferenciación y la muerte celular programada). Responsable de la escisión de γ secretasa de APP para liberar péptidos A β de diferentes longitudes.
 - PSEN-2 (cromosoma 1q). Se han descrito más de 20 mutaciones (con un 95% de penetrancia). La función de patogénesis en la DTA es desconocida, aunque se ha asociado a la actividad apoptótica que conduce a la neurodegeneración.
- **Forma poligénica:** afecta a sujetos mayores de 65 años. Elevada prevalencia, afecta a casos esporádicos en edades avanzadas. La heredabilidad en este tipo de DTA se encuentra en un 31%. El gen más estudiado es el APOE $\epsilon 4$ (cromosoma 19) y, en la actualidad, se están investigando en torno a 40 variantes genéticas. La mayor afectación es la presentación homocigota, cuando está presente se produce una diferencia entre 18-29 años del inicio de la DTA en comparación a aquellos que no la transportan.

El primer cromosoma estudiado se relacionó con la trisomía en el par 21 (síndrome de Down). Los sujetos con esta trisomía expresan cambios a partir de los 50 años que son histopatológicamente indistinguibles de la DTA. Poseen una copia extra del cromosoma 21, por lo tanto, incremento de actividad del gen precursor de A β (APP). Además, otros datos sugieren que el mosaicismo en la trisomía puede

contribuir a otras formas de DTA que no estén causadas por la mutación de la presinolina (Geller y Huntington, 1999). El segundo cromosoma estudiado fue el 19, En la actualidad es el gen más estudiado, sobre todo el alelo APOE $\epsilon 4$ (Apolipoproteína E). El estudio de genético se realiza mediante reacción de la cadena de polimerasa o PCR amplificada. Este alelo se ha relacionado con el depósito de A β en el cerebro; así, la coexistencia de APOE $\epsilon 4$ y A β en placas de amiloide suponen los hallazgos histopatológicos de DTA. Así, la combinación de genotipo APOE y A $\beta 42$ en plasma, incrementa la detección de amiloide PET+ en fases tempranas de DTA en un 70.4% (Lin et al., 2019). La presencia de este alelo puede variar considerablemente entre grupos étnicos, los parientes de primer grado si son africanos-americanos con DTA tienen mayor riesgo relativo de demencia que los que descienden de caucásicos en presencia de APOE $\epsilon 4$: RR 1,8 (IC 95% 1,1-2,8) y 1,5 (IC 95% 1,1-2,0) respectivamente (Green et al., 2002).

Se ha establecido una asociación entre DCL y demencia. Así, los sujetos que tienen APOE $\epsilon 4$ se ha asociado a DCL estable y progresivo hasta demencia; por otro lado, el ICTUS/AIT se relacionó con la progresión a demencia. Así, la presencia del alelo APOE $\epsilon 4$ no predice la progresión de DCL a demencia (Ganguli et al., 2019). Aunque hay suficiente evidencia para sugerir que la patología vascular cerebral puede actuar concomitantemente con la DTA y producir un deterioro cognitivo más rápido, sobre todo cuando se producen mutaciones genéticas asociadas a la DTA (sobre todo APOE $\epsilon 4$) (Moreno-grau et al., 2019).

En un estudio realizado por Baglietto-vargas et al. (2017) realizado en ratones con modificación APP/PSEN-1 los primeros 6 meses de vida, mostraron afectación de neurogénesis en zona subgranular del gyrus dentado (expresión de neuronas inmaduras), una significativa reducción de células proliferativas, reducción de células progenitoras en hipocampo, proliferación de microglía (Baglietto-vargas et al., 2017). Además, se ha relacionado con el mismo modelo de ratones transgénicos la reducción de la actividad tanto lisosomal como proteosomal, aumentando la actividad amiloidogénica hipocampal y afectando a la conexión sináptica en relación a la patología citoesquelética axonal (Torres et al., 2012).

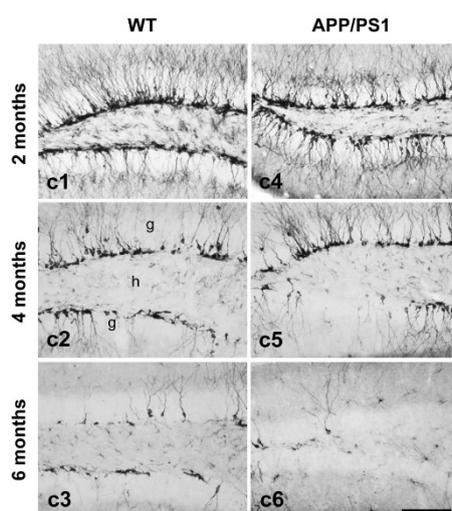


Figura 22: Afectación de la neurogénesis en ratones APP/PESEN-1. Imagen gyrus dentado. WT: ratón no transgénico; APP/PS1: ratón con modificación genética; g: capa celular granular, h: hilus. Se observa una importante reducción de células DXC positivas (instrucciones para producir proteína doble cortina). Fuente Baglietto-vargas et al. (2017.p.3).

Se han identificado poliformismos que se han asociado con riesgo de DTA: se incluyen los siguientes genes y locus: APOE $\epsilon 4$, ABCA7, CLU, CR1, CD33, CD2AP, EPHA1, BIN1, PICALM, MS4A2, ANKRD31, HMGCR, COL4A3BP, PICALM, CASS4,

CELF1, DSG2, FERMT2, HLA-DRB5-DBR1, INPP5D, MEF2C, NME8, PTK2B, SLC24H4-RIN3, SORL1, and ZCWPW1. Siendo el más estudiado es la APOE $\epsilon 4$ que se ha asociado al riesgo de DTA con incremento de la edad, sobre todo a partir de los 65 años. En la siguiente gráfica se pueden observar los más importantes así como su ubicación cromosómica (Clifford et al., 2015; Moreno-grau et al., 2019).

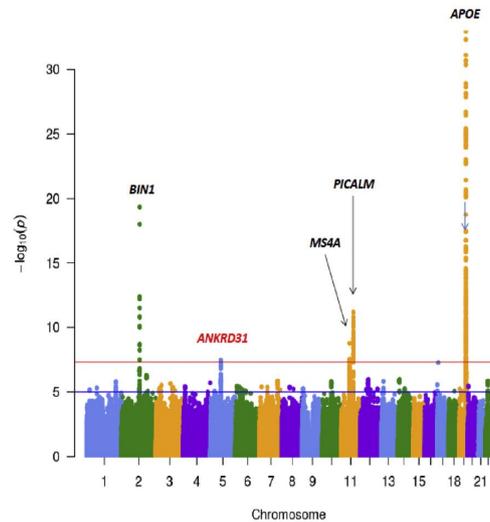


Figura 23: Análisis genético de pacientes con Demencia Tipo Alzheimer. Fuente Moreno-grau et al. (2019. p.1341).

Se ha relacionado el PET-amiloide con APOE $\epsilon 4$: los sujetos que tienen APOE $\epsilon 4+$ muestran una ligera tendencia al alta entre los 30-90 años que los que no la tienen; cuando se divide por grupos de edad, los sujetos mayores de 70 años que portan APOE $\epsilon 4$ muestran una media mayor en PET-amiloide. Mientras que no se correlaciona entre hombres y mujeres. En la siguiente gráfica se puede observar la diferencia entre sexos y edad (Clifford et al., 2015).

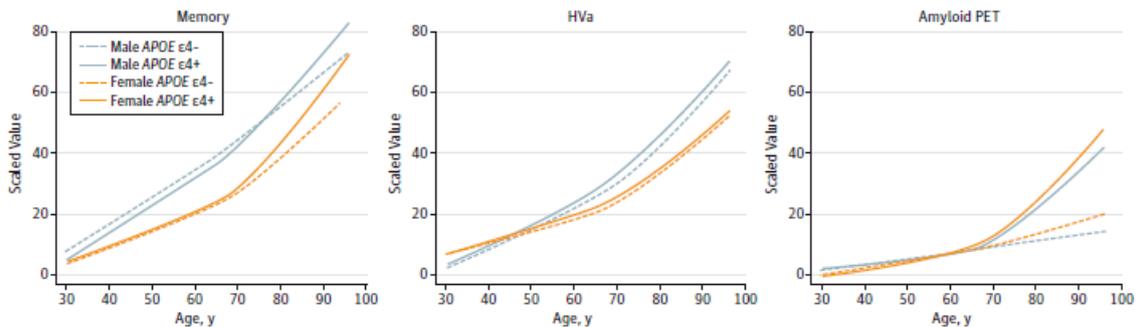


Figura 24: Regresión media estimada de 4 grupos varón con APOE $\epsilon 4 + y -$; mujer con APOE $\epsilon 4 + y -$; en pruebas de memoria, volumen hipocampal ajustado (HVa) y PET-amiloide (amyloid PET). Fuente Clifford et al. (2015.p.515).

2.4.5.- Otros Biomarcadores

- **Biomarcadores en saliva:** el primer ensayo se realiza en 2011, en un segundo estudio presentado en 2019, se muestra presencia de proteína tau en tejido glandular y saliva en taupatías (DTA y DFT). Para la cuantificación de tau en saliva se utiliza el análisis de Wester Blot. Los resultados muestran una elevación de tau (fosforilación en S396/S404 y ratio p-tau/t-tau) estadísticamente significativa en pacientes con DTA comparados con mayores sanos, aunque con baja especificidad (Pekeles et al., 2019; Shi et al., 2011).
- **Biomarcadores en tejido periférico** (Francois et al., 2014):
 - **Fibroblastos:** se relaciona un aumento de calcio unido a fibroblastos en pacientes con DTA con relación a controles.
 - **Epitelio olfatorio:** anosmia es muy común en pacientes con DTA y enfermedad de Parkinson (EP). Esta pérdida en el epitelio es responsabilidad del aumento del daño oxidativo, presente en pacientes con DTA y EP.
 - **Sangre entera: traslocación del gen TOMM40** afecta a mitocondrias, correlaciona con afectación estructural cerebral, etc.; además se ha encontrado disminución de ácido fólico en DTA comparado con controles; disminución del 31% en tamaño de telómero, afectación de serie blanca (leucocitos, linfocitos), afectación de plaquetas, etc. sin poder realizar test validados como pruebas de screening (alta sensibilidad).
 - **Células bucales:** disminución cromatina, células carioréticas y condensadas y otras alteraciones, morfológicas, bioquímicas y moleculares. Se ha podido localizar mediante Wester Blot (anticuerpo BT-2) múltiples isoformas de t-tau y con ELISA t-tau total en pacientes con DTA comparado con controles.

2.5.- Conclusiones

El TNC es un síndrome adquirido, de naturaleza orgánica caracterizado por un deterioro permanente de la memoria y de otras funciones intelectuales, que ocurren sin alteración del nivel de conciencia, afectando al funcionamiento social. En un elevado porcentaje están acompañados de síntomas conductuales y psicológicos que suelen aparecer en etapas leves moderadas, provocando gran angustia para las familias y cuidadores.

En la última década, se han producido unos importantes cambios en relación con el diagnóstico de la DTA. Antes del año 2007: Criterios NINCDS-ADRDA el diagnóstico se basaba en criterios clínicos apoyados en pruebas complementarias; desde el 2007 hasta el 2011 el *International Working Group for new research criteria for the diagnosis of AD* (IWG-1) y el *National Institute of Aging and the Alzheimer's Association* (NIA-AA) modificaban los anteriores criterios, concretando y especificando la probabilidad o posibilidad en el diagnóstico de DTA; en el año 2014 tanto la IWG-2 como la NIA-AA especifican en el criterio diagnóstico la presencia de un fenotipo clínico apropiado (típico o atípico) y un biomarcador; en el año 2015 se publican los criterios IWG-3, se establecen los nuevos criterios en fase preclínica: positividad en los biomarcadores; asintomáticos con riesgo, pero con positividad solamente en un biomarcador. En el año 2018, los criterios NIA define DTA de manera estrictamente biológica mediante el perfil de biomarcadores, sin tener en cuenta el fenotipo ni el estadio clínico.

Los biomarcadores en el diagnóstico de DTA se resumen en el depósito amiloide y de neurodegeneración (obtenidos del líquido cefalorraquídeo: péptido A β 1-42 y las proteínas Tau total y Tau fosforilada), o bien por técnicas de neuroimagen (resonancia magnética (RM) o tomografía por emisión de positrones (PET con 18F-fluorodesoxiglucosa PET-FDG). El resto de los biomarcadores aún no están estandarizados para el diagnóstico clínico.

Las pruebas diagnósticas disponibles en la práctica clínica, en la actualidad, se basan mayoritariamente en criterios clínicos, apoyadas por pruebas neuropsicológicas, analíticas y de imagen.

Figura resumen del proceso diagnóstico de la DTA.

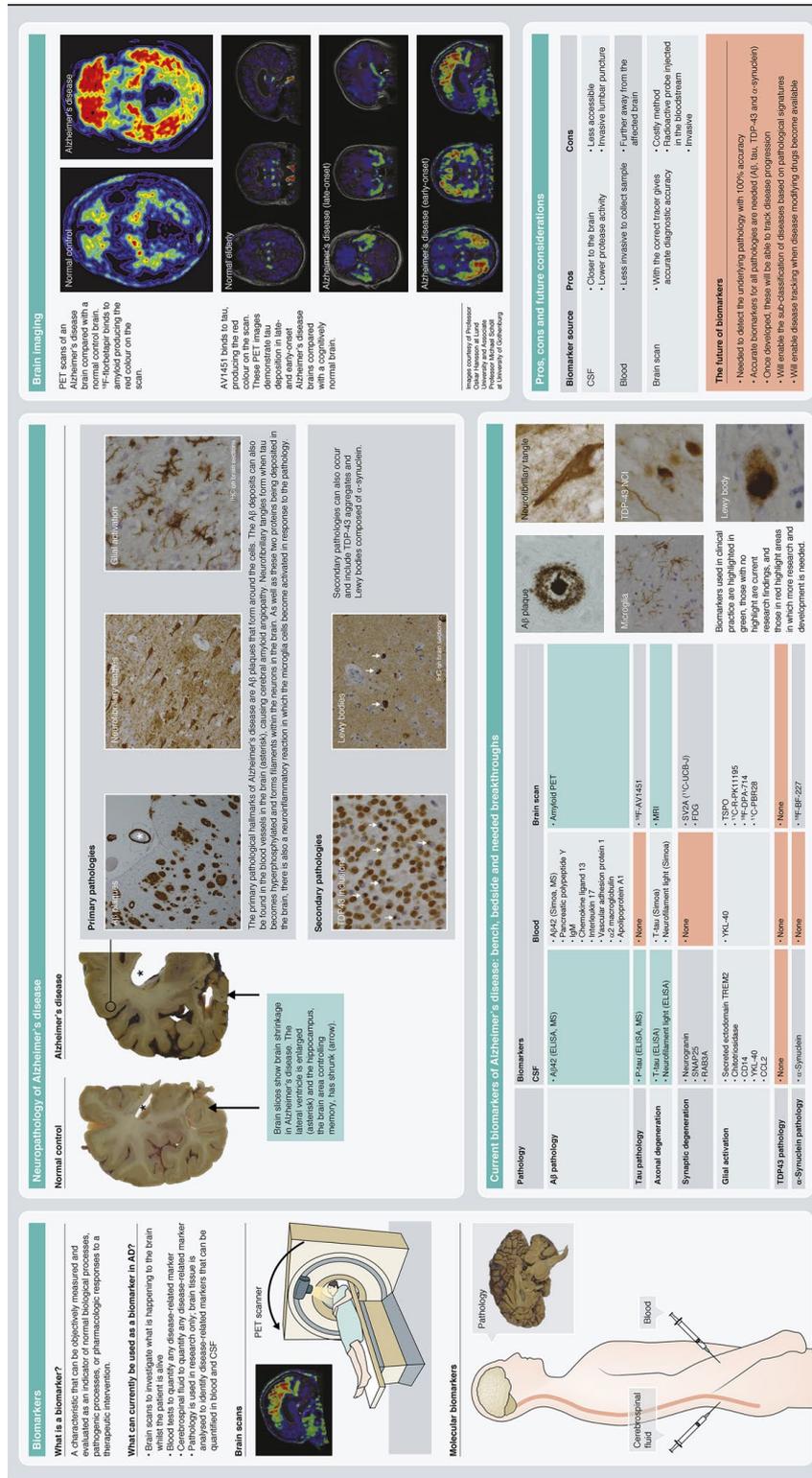


Figura 25: Resumen de los biomarcadores moleculares de la Demencia Tipo Alzheimer. Fuente Lashley et al. (2018).

3.- Factores de riesgo y prevención de la Demencia Tipo Alzheimer

La DTA durante muchos años fue considerada como una enfermedad ni prevenible ni tratable; los estudios actuales sobre prevención, intervención y cuidado consolidan el conocimiento emergente sobre cuáles son los principales factores de riesgo en prevención y manejo. Se debe tener en cuenta que la enfermedad, al menos hasta el momento, no es curable, pero el curso de ésta es modificable. Por otro lado, los factores de riesgo relacionados con un envejecimiento patológico corresponden a la disminución de la probabilidad de desarrollo de trastorno neurocognitivo. Así, se establece que optimizando la salud y disminuyendo los factores de riesgo o la mejora del nivel educativo podrían haber conllevado un descenso significativo de la incidencia de demencia en los últimos años (Livingston et al., 2017; Niu et al., 2017). Así, por ejemplo, en el estudio Rotterdam los resultados indican que alrededor de un cuarto a un tercio de los casos de demencia podrían prevenirse potencialmente a través de la prevención óptima o el tratamiento de factores de riesgo cardiovascular y la mejora del nivel educativo (Crous-Bou et al., 2017; de Bruijn et al., 2015).

Los datos de prevención indican que, en Europa, alrededor de 3 millones de casos de DTA podrían deberse a factores de riesgo potencialmente modificables. Se han estudiado los siete principales factores de riesgo: obesidad, diabetes, hipertensión de la edad adulta, inactividad física, depresión, tabaquismo y bajo nivel educativo. Se ha realizado una estimación del número de casos potencialmente evitables entre el 48,4-69,5% (incluyendo datos sobre la DTA y demencia vascular) del total de demencias evitando los factores de riesgo. Se calcula una reducción de prevalencia de demencia del 5-10-15-20% por década (Ashby-mitchell et al., 2017; Crous-Bou et al., 2017; Mayer et al., 2018).

La prevención de la DTA, tal y como se muestra en la literatura, se concibe como el retraso del inicio clínico, en lugar de evitar el desarrollo de la demencia ya que los mecanismos que vinculan el daño neuronal a la expresión de los síntomas de demencia aún no son completamente comprendidos (Livingston et al., 2017; Pender, 2014).

Las actuales investigaciones relacionadas con los factores de riesgo reconocen la naturaleza multifactorial de la DTA, así, focalizan las intervenciones en multidominios. En el estudio FINGER (*Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability*) se muestran datos a favor que la intervención en el estilo de vida multidominio tiene efectos beneficiosos sobre la cognición independientemente de la edad, sexo, educación, estatus socioeconómico, nivel cognitivo basal y riesgo cardiovascular (Rosenberg et al., 2018).

El estudio LIBRA (*Lifestyle for Brain Health*) es un estudio longitudinal con seguimiento durante 16 años para el estudio de incidencia de demencia y DCL en la identificación de factores de riesgo. Además de relacionar los factores de riesgo, describe los factores protectores para la DTA como: consumo bajo/moderado de alcohol (<14 unidades/semana; 1 unidad=8-10 gr de alcohol) (RR 0,74); dieta equilibrada (RR 0,60); actividad cognitiva elevada (RR 0,38); y factores de riesgo: enfermedad cardíaca coronaria (RR 1,36); inactividad física (RR 1,39); enfermedad renal (RR 1,39); diabetes (RR 1,47); hipercolesterolemia (RR 1,54); tabaco (RR 1,59); obesidad (RR 1,60); hipertensión (RR 1,61); depresión (RR 1,82). Así, propone la estratificación de los distintos niveles de riesgo para demencia y la realización de protocolos de intervención según el nivel de riesgo en la demencia (Schiepers et al., 2018).

3.1.- Factores de riesgo psicosociales

Los factores de riesgo psicológicos hacen referencia a cualquier tipo de alteración que atente contra la salud psíquica. La depresión constituye, en la actualidad, una de las principales causas de discapacidad en el mundo. Afecta a más de 300 millones de personas (con mayor prevalencia en mujeres que en hombres), generando un elevado coste tanto a nivel económico como social (Lahera et al., 2019).

Así, el proceso de envejecimiento es una fase del ciclo vital temida por una importante proporción social, tanto es así que, hasta principios de la década de los noventa, el término “senilidad” y “*demencia*” se consideraban términos coincidentes y paralelos. Thornton (1989) los definía como “*una condición mental de la gente mayor en la cual las facultades mentales parecían haber regresado a la infancia*”. Esta perspectiva está firmemente apoyada en los estereotipos más radicalmente negativos que se conservan con más fuerza cuando se encuentran en sociedades consumistas o capitalistas, considerando a los mayores, en primer lugar, como colectivo homogéneo, es decir sin diferencias entre ellos. Uno de los estereotipos más negativos es la creencia de que el envejecimiento es un proceso esencialmente nocivo caracterizado por un deterioro irreversible e irrefrenable, consistente en la pérdida progresiva de las capacidades adquiridas a lo largo de la vida; éste no solamente es asumido socialmente, sino que tiene una directa repercusión emocional en los mayores (Palmore, 1990; Rodríguez, 1974; Thornton, 1994).

El término edadismo fue descrito por primera vez por el gerontólogo Robert Butler en 1969. En su definición, hace referencia a *la discriminación que se ejerce hacia las personas mayores en la sociedad actual*. Esta definición es igualmente válida en nuestro contexto actual, a pesar de haber pasado más de cuatro décadas desde su adquisición. Las principales características del edadismo, según explica Butler, son el prejuicio institucional e individual contra las personas mayores, estereotipándolas, mitificándolas, desaprobándolas y evitándolas. En cualquier caso, los estereotipos no afectan de la misma manera a todos los sectores sociales, siendo la mujer la que la soporta con mayor intensidad y frecuencia (Butler, 1969; UDP, 2004).

Una de las consecuencias del edadismo es la *gerontofobia*, que significa miedo patológico a envejecer. En este sentido, existe una dicotomía irracional al proceso de envejecimiento: por un lado, consideramos algo negativo el mismo proceso de envejecer, sobre todo por las consecuencias relacionadas con el edadismo; pero por otro creemos que es bueno envejecer, ya que la alternativa a este proceso es fallecer. Esta dicotomía en el pensamiento hace que dispongamos una situación emocional que ejecute comportamientos y actitudes negativas hacia el proceso de envejecimiento. Así, Butler (1969), describe tres elementos que han sido adaptados y que resumen la discriminación hacia los mayores (Butler, 1969; Rodríguez, 1974; UDP, 2004):

- *Actitudes sociales negativas hacia las personas mayores y la repercusión emocional.*
- *La creencia de que las personas mayores son una carga para la sociedad.*
- *Políticas y prácticas institucionales que contribuyen a perpetuar estos estereotipos.*

Además, es importante tener en cuenta el edadismo “no intencionado” o involuntario que hace referencia a las ideas, las actitudes y las normas o prácticas que se llevan a cabo sin que la persona sea consciente de que son perjudiciales hacia los grupos sociales. Ejemplos de edadismo no intencionado son los datos recogidos en el *Informe sobre discriminación por edad* (2016) donde hay un claro contraste entre la valoración mayoritaria (68,4% valora con un 0 la sensación de discriminación por

edad), y otras valoraciones como atribución en un mayor grado en el sentimiento de discriminación (11,2% que puntúan 5 o más) y las que manifiestan sentir esa discriminación, pero le atribuyen una menor intensidad (20,5% que puntúan entre 1 y 4 en la escala). Estos datos contrastan con lo publicado en el mismo informe que manifiesta que en tres de cada diez personas mayores, el profesional de la salud justificó su malestar o dolencias como cosas de su edad (32,4%); no oyen bien por la edad (17,9%) o que no pueden entender las cosas que se dicen por la edad (16,2%). Por otro lado, el sexo manifiesta claramente un factor diferenciado de discriminación: las mujeres sufren burlas y chistes un 9% más que los hombres (tasas absolutas del 17,4% mujeres y 8,4% hombres); las diferencias son más acusadas en todo aquello que tiene que ver con menosprecio o el sentirse ninguneadas: *“ser ignoradas o no tomadas en serio debido a la edad”, “ser tratadas de forma despectiva con un término vinculado a la edad, como “vieja”, “abuela” etc.”* (Butler, 1969; UDP, 2004).

Los estereotipos y su influencia en el proceso de envejecimiento se describen y explican en base a las siguientes características (Barranquero y Ausín, 2019; Palmore, 1990; Rodríguez, 1974):

- El estereotipo proporciona una visión altamente exagerada de unas pocas características.
- Los estereotipos son representaciones simplificadas, esquematizadas y deformadas sobre un grupo de personas u objetos, en el que sólo una parte es debida a experiencias directas con la categoría a la que pertenecen tales sujetos u objetos, en tanto el resto se "rellena" con ideas preconcebidas referentes a esta categoría.
- Algunos estereotipos son inventados o no tienen base real, y se valoran como razonables debido a su relación con algunas tendencias de comportamiento que tienen alguna parte de verdad.
- En un estereotipo negativo, las características positivas se omiten o no son suficientemente declaradas y no reflejan las tendencias compartidas por la mayoría.
- Los estereotipos no facilitan el cambio ni la observación de la variabilidad interindividual, siendo esto especialmente importante en el caso de las personas mayores, dadas las amplias diferencias entre unas y otras personas mayores.

Los estereotipos negativos hacia el proceso de envejecimiento, mantenidos por la sociedad y por los propios ancianos, son fenómenos que pueden abrumar las capacidades adaptativas de las personas e incidir en su calidad de vida y en su salud. La influencia incide en el deterioro de la persona mayor desde la perspectiva tanto social o comunitaria hasta la psicológica. En el proceso de formación de los estereotipos es de suma importancia el aprendizaje, desde la infancia, en la interacción entre el sujeto y la realidad que le rodea, gracias a la educación, la enseñanza y la influencia de los medios masivos de difusión (Barranquero y Ausín, 2019; Gil-Barreiro y Trujillo-Grás, 1997).

Estos estereotipos tan fuertemente arraigados a las sociedades basadas en la productividad y fuertemente competitivas pueden ser consideradas como una agresión social hacia los mayores. Así, se puede considerar el maltrato psicológico o psicoafectivo como *“toda acción (verbal o gestual), actitudes intimidadoras o amenazas que provoquen o puedan provocar daño psicológico a las personas mayores; o aspectos negativos para la competencia social, emocional o cognitiva de las mismas”*. El problema es que estas formas de agresión o maltrato no se identifican como tal ya que son normalizadas (Miranda, 2016).

Sánchez Palacios (2004) describió los estereotipos más relevantes que tienen una directa influencia en la salud. Se resumen en los siguientes (Sánchez Palacios, 2004):

1. Los mayores son débiles físicamente (por ello, la mayoría de las personas mayores viven en hogares de ancianos). En este sentido, está socialmente justificado el aislamiento.
2. Los mayores están cognitivamente impedidos. Las personas mayores son incapaces de pensar con claridad, la mayoría están “*seniles*” y dependen de otras personas.
3. Los mayores están emocionalmente perturbados (están tristes), no son felices y están deprimidos. Por ello se vuelven difíciles de tratar y cuanto más tiempo pasa, se vuelven más rígidos.
4. Las personas mayores están necesitadas económicamente y están aisladas del mundo. Las personas mayores están solas y aisladas, desconectados de la familia y no tienen amigos. Además, son pobres.
5. Los mayores raramente se enfrentan a los declives inevitables asociados con el envejecimiento, permanecen en un estado de miedo constante.
6. Las personas mayores son dependientes, faltas de atractivo y débiles.

La realidad es que la mayoría de las personas mayores se ajustan con éxito a los desafíos vitales. En general, si hay algún declive en habilidades intelectuales, no es lo suficientemente severo como para causar problemas en el día a día. En un informe sobre mayores publicado por Losada-Baltar (2004), revela que, aproximadamente tres cuartas partes de la población considera que la mayor parte de los adultos mantiene un nivel de salud aceptable hasta los 65 años, momento en el que se produce un fuerte deterioro de su salud (Losada-Baltar, 2004). Este dato está en consonancia con los anteriormente expuestos, es decir, la influencia de los estereotipos tiene una consecuencia directa en la salud. Algunos de los ejemplos de este constructo son los trabajos de Levy, Slade y Gill (2006) que estudiaron la influencia de las ideas negativas de pacientes entre 70 y 96 años en la *audición*. Concluyeron que los pacientes con pensamientos estereotipados como “*débiles*” y “*seniles*” sufrieron una mayor declinación de la audición durante los siguientes tres años del estudio en relación con los que tenían una perspectiva más positiva sobre el envejecimiento; otro ejemplo lo tenemos con Hess, Hinson y Statham (2006) que ultimaron en su estudio que los estereotipos tienen una directa influencia en las habilidades mnésicas. Ambos estudios demostraron la influencia directa de los estereotipos en la salud (Hess et al., 2004; Levy et al., 2006).

Incluso la realización de estudios de investigación está fuertemente influida por los estereotipos relacionados con el estado emocional de los mayores. Se muestran a continuación algunos ejemplos:

- *La depresión en la vida tardía es sintomáticamente diferente de la depresión en edades menores*: Hegeman, et al. (2012) realizaron un metaanálisis de 11 estudios en los que compararon los síntomas depresivos de jóvenes (<40 años) y mayores (entre 50 a 70 años). Los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$) en el grupo de mayores con relación a los jóvenes en: hipocondría (OR= 3,13), síntomas somáticos generales (OR=2,01), síntomas gastrointestinales (OR=1,58) y agitación (OR=1,84). Por otro lado, mostraron menores tasas de: sentimiento de culpa (OR 0,52) y pérdida de interés en el sexo (OR=0,51). En relación con los resultados de este metaanálisis, estudios adicionales que han examinado sintomáticamente las diferencias de edad en la depresión han llegado a conclusiones inconsistentes, probablemente atribuibles a razones metodológicas (Haigh et al., 2018; Hegeman et al., 2012).

- *La depresión es más común en la vida tardía que a edades más tempranas:* Blazer en 1997 revisó estudios epidemiológicos relacionados con la depresión en el proceso de envejecimiento. Los resultados mostraron que las tasas de prevalencia de la depresión clínica en adultos mayores se sitúan entre 0,6% al 2%, que fue significativamente menor que las estimaciones para adultos jóvenes que se sitúa en el 2%. Mientras la literatura científica aclara las tasas de depresión en ancianos, el estereotipo ampliamente difundido sitúa a los ancianos como tristes o depresivos (Blazer, 1999).
- *Los mayores padecen discapacidad, enfermedad y dependencia:* la mayoría de las personas mayores envejecen de forma satisfactoria y alejada de estos estereotipos, aunque se convive también con situaciones donde faltan los apoyos sociales y familiares como creencia ampliamente extendida (Miranda, 2016).

En una revisión realizada por Haigh et al., en 2018, con el título “*La depresión entre los adultos mayores: una actualización de 20 años sobre cinco mitos comunes y conceptos erróneos*” plantea los siguientes interrogantes y respuestas (Haigh et al., 2018):

- Si comparamos adultos mayores con adultos jóvenes, ¿el trastorno por depresión mayor en adultos mayores es sintomáticamente diferente, más común, más difícil de tratar, más crónico y más a menudo causado por factores psicológicos?
 - o El trastorno por depresión mayor es menos común en los últimos años de vida, pero tiene un curso más crónico que los adultos más jóvenes. Los adultos mayores con depresión subclínica reportan un deterioro funcional similar al trastorno por depresión mayor.
 - o La depresión en el final de la vida puede ser sintomáticamente diferente, pero se necesita más investigación para separar el impacto de la comorbilidad médica.
 - o Los adultos mayores responden al tratamiento al igual que los adultos más jóvenes; los antidepresivos pueden ser menos eficaces al final de la vida, mientras que la edad avanzada es un predictor favorable de la respuesta a la Terapia Electroconvulsiva.
- Los adultos mayores se pueden beneficiar de una mayor capacidad para regular las emociones. La literatura científica sugiere que varios procesos biológicos relacionados con la edad contribuyen al desarrollo de trastorno depresivo mayor en la última etapa de la vida.

Todo lo anteriormente expuesto se relaciona con el estado de ánimo depresivo. Diversos estudios han relacionado la depresión con una función cognitiva deprimida. En un metaanálisis realizado en el año 2006 en el que se incluyeron estudios que proporcionaron información suficiente para permitir el cálculo de *Odds Ratios* (OR) para el riesgo de desarrollar DTA en personas con antecedentes de depresión en comparación con personas sin antecedentes de depresión. Los resultados de este estudio fueron que el OR resultó de 2,03 (95% intervalo de confianza, 1,73-2,38) para los estudios de caso-control y de 1,90 (IC del 95%, 1,55-2,33) para estudios de cohorte. Los hallazgos de mayor riesgo fueron robustos para el análisis de sensibilidad. El intervalo entre los diagnósticos de depresión y DTA se relacionó positivamente con un mayor riesgo de desarrollar DTA. En un metaanálisis más actual, realizado por Santabárbara, Sevil-pérez, Olaya, Gracia-garcía, y López-antón (2019) la depresión se asociaron de manera estadísticamente significativa la DTA con depresión, con un riesgo del 54% y un RR combinado de 1,54 (IC 95%: 1,05-2,24); el

estudio concluye que 10,8% de los casos incidentes de DTA podrían ser atribuidos a la depresión. En cualquier caso, a mayor discriminación por edad, mayor probabilidad de desarrollar una nueva discapacidad o empeorar la que ya tiene (Barranquero y Ausín, 2019; Ownby, Crocco, et al., 2006; Santabárbara et al., 2019).

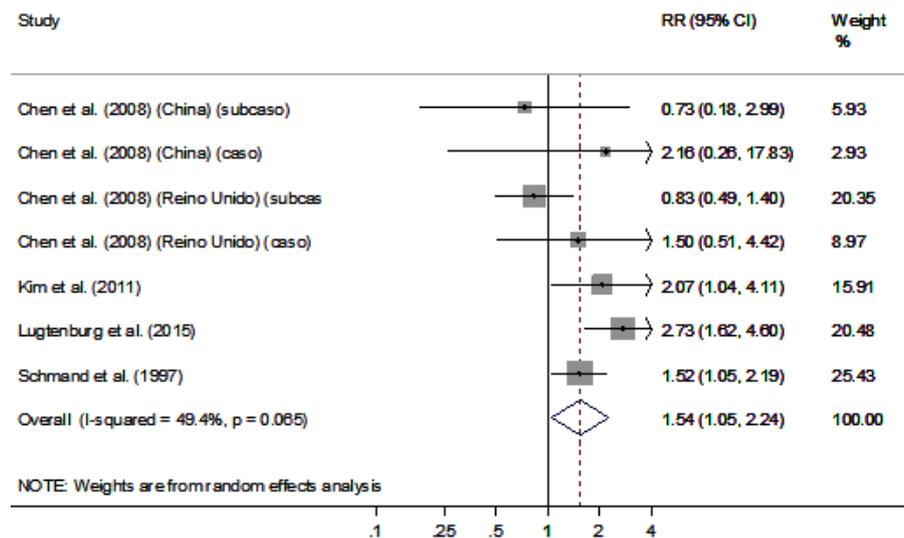


Figura 26: Riesgo de Demencia Tipo Alzheimer en pacientes con depresión. Fuente (Santabárbara et al., 2019).

Se puede concluir que la depresión tardía se asocia con un doble riesgo aumentado de demencia. La depresión clínica (severa) está probablemente asociado al riesgo de DTA entre el 80-100%, mientras que la depresión moderada se asocia en aproximadamente un 60-70% a DTA. Por lo tanto, un adecuada identificación preciso tratamiento puede reducir la incidencia de DTA y disminuir otros factores de riesgo relacionados con el envejecimiento patológico (Cherbuin et al., 2015).

3.2.- Factor de riesgo educativo

En la literatura se pueden encontrar muchos estudios que relacionan el aumento de la “*reserva cognitiva*”, a través de la formación académica formal y el efecto protector para el desarrollo de demencia. Los estudios prospectivos muestran que niveles más altos de educación (>8 años de educación formal) protegen significativamente en el desarrollo de demencia. Esta correspondencia está relacionada con la función, es decir, personas con mayores niveles de formación académica desarrollan una mayor complejidad y eficiencia de las redes neuronales; así, pueden compensar activamente con una mayor reserva del procesamiento cognitivo. Algunas personas con cambios neuropatológicos de DTA no desarrollan clínica, es lo denominado resiliencia: tener suficiente reserva cerebral hace que puedan tolerar deterioro cognitivo más lentamente que las personas que carecen del mismo (Livingston et al., 2017; Schiepers et al., 2018; Stern et al., 1994). Un estudio de cohortes realizado en Nueva York (n=593, con sujetos de 60 años o más), demostró que un mayor nivel educativo puede reducir el riesgo de desarrollo de DTA, relacionando el aumento de la reserva cognitiva con la aparición de manifestaciones clínicas. El riesgo de desarrollo de demencia fue 2,25 mayor en los que poseían un menor nivel educativo en relación con aquellos con un alto nivel educativo. En un segundo metaanálisis realizado por Meng y D’Arcy (2012) lo establecieron un OR de en un 2,61 (IC 95%: 2,21–3,07).

A continuación, se muestra un resumen del metaanálisis sobre los hallazgos de estudios observacionales de educación y prevalencia de DTA (Meng y D’Arcy, 2012).

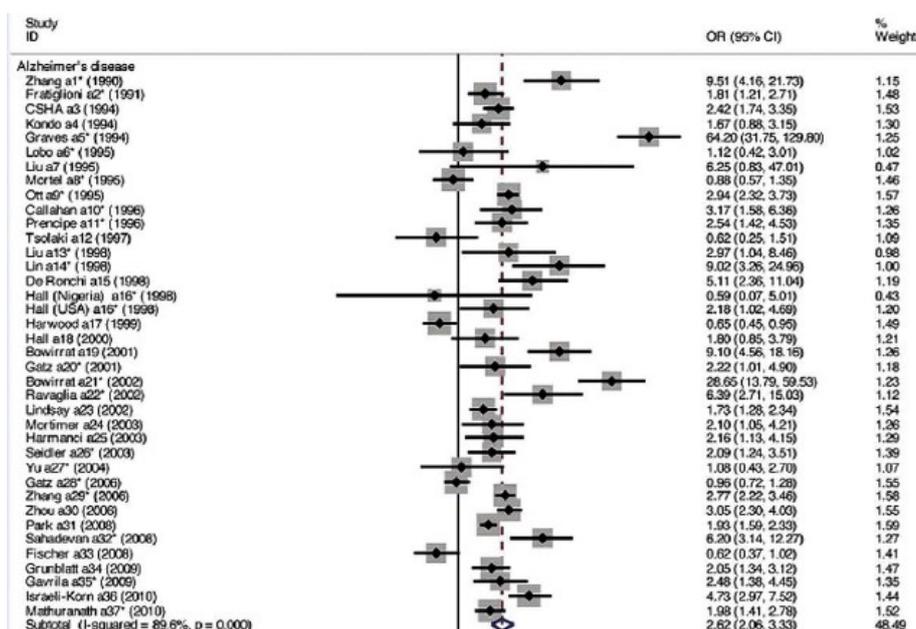


Figura 27: Relación entre nivel de educación y prevalencia de Demencia Tipo Alzheimer. Fuente Meng and D’Arcy (2012).

Tal y como se puede leer en la tabla, se encontró que 90% informaron que la educación superior era un factor de protección, es decir, que disminuía el riesgo de DTA. Por otro lado, cuando se producía el diagnóstico, se informó en el 70% de los estudios analizados, que la educación superior conduce a un declive cognitivo más rápido en relación con el nivel de estudios básicos o sin estudios (Meng y D’Arcy, 2012).

Se considera que una adecuada reserva cognitiva o resiliencia (analizada desde variables como: educación, ocupación laboral y actividades tanto cognitivas como sociales) es un importante factor de protección en DTA, se asocia a una reducción del riesgo entre el 23-39% de demencia (Xu et al., 2019).

3.3.- Factor de riesgo hábito tabáquico

Hasta hace poco tiempo, estudios caso-control consideraban al tabaco como factor de protección de DTA. Incluso algunos estudios epidemiológicos han relacionado el tabaco y la DTA como inversamente asociadas. En una revisión realizada en el 2010, se encontró que 26 estudios (18 de ellos sin tener ningún tipo de filiación con la industria del tabaco y 8 de ellos con afiliación) de casos-control publicaron un OR entre 0,86-0,91 (IC95%, 0,75-1,10/0,98), sugiriendo que el tabaco es un factor de protección para el desarrollo de DTA; mientras que 14 estudios de cohorte (sin afiliación a la industria del tabaco) demostraron un incremento significativo del riesgo de DTA de 1,45 (IC95%, 1,16-1,80) (Cataldo et al., 2010).

Existe una cuestión genética que no puede pasar desapercibida. Hay que tener en cuenta que la proteína de unión a proteína precursora de amiloide, familia B, miembro 1 (APBB1) se encuentra en la región de unión en el cromosoma 11 ligada a la región de dependencia de nicotina y se ha implicado en la patogénesis de DTA. Por ello, ésta representa un factor de riesgo plausible para el estudio genético que relaciona la DTA y la dependencia a la nicotina (Chen et al., 2008).

La nicotina (de manera aislada) puede ayudar al tiempo de reacción, aprendizaje y memoria. Por otro lado, es un importante factor de riesgo cardiovascular. En una revisión realizada en el año 2008, se encontró que el tabaco presenta un riesgo con significación estadística para el desarrollo de DTA (95%; RR 1,59; IC: 1,15, 2,20). Otro de los hallazgos es que el tabaco muestra un riesgo probable pero no significativo para la demencia vascular o deterioro cognitivo (Peters et al., 2008).

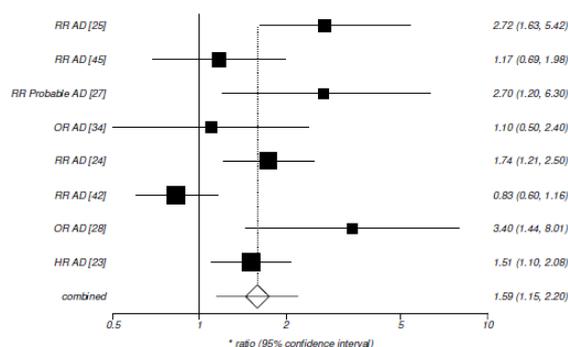


Figura 28: Tabaco y riesgo de Demencia Tipo Alzheimer. Fuente Peters et al., (2008).

El humo del tabaco contiene, además de nicotina, monóxido de carbono, radicales libres, nitrosaminas y miles de compuestos orgánicos que están presentes en el cigarro o producida por pirólisis durante la inhalación del humo. En este proceso se incluyen hidrocarburos aromáticos policíclicos (por ejemplo, el tolueno que es neurotóxico), que se han asociado con una variedad de efectos adversos para la salud. Estudios actuales concluyen que la nicotina no tiene efecto significativo en el péptido amiloide (A β) ni en su vía de agregación. Por otro lado, los metales (Cromo (III), Cadmio (II) y los iones plomo (II)) muestran interacciones electrostáticas generales y no específicas con A β ₄₀ y ralentizan la agregación cinética del péptido, mientras que los iones Plomo (IV) inducen una agregación A β más rápida y muestran un modo de unión específica para el monómero A β . Además, de producir efectos adversos cardiacos, pulmonares y función vascular, incluye daño acumulativo en la sustancia gris cerebral con relación a los no-fumadores. Por lo tanto, junto con, por ejemplo, los iones de Cu (II), Zn (II), Fe (II), Mn (II) y Pb (IV). Parecen pertenecer a una familia de iones metálicos que muestran interacciones de unión específicas y relativamente fuertes con el péptido A β (Cataldo et al., 2010; Pan et al., 2013).

	$\tau_{1/2}$ [h]	r_{\max} [h ⁻¹]	ThT end point amplitude fluorescence [a.u]
A β in buffer	6.5 \pm 0.9	1.0 \pm 0.5	4200 \pm 1100
A β in buffer + DMSO*	8.6 \pm 0.6	0.6 \pm 0.2	4500 \pm 870
A β + Toluene	8.1 \pm 1.0	0.6 \pm 0.1	4800 \pm 490
A β + Naphthalene*	8.4 \pm 0.8	0.9 \pm 0.2	4100 \pm 600
A β + Phenanthrene*	4.9 \pm 0.3	1.6 \pm 0.6	3700 \pm 460
A β + Pyrene*	4.6 \pm 0.3	1.2 \pm 0.4	5200 \pm 390
A β + Benzo[a]pyrene*	5.1 \pm 0.7	0.8 \pm 0.3	4170 \pm 900
A β + Pb(II)	15.2 \pm 4.3	0.8 \pm 0.4	6600 \pm 1300
A β + Cd(II)	7.1 \pm 0.5	1.0 \pm 0.1	1200 \pm 150
A β + Cr(III)	15.0 \pm 4.0	0.4 \pm 0.2	2700 \pm 150
A β + Pb(IV)	3.9 \pm 0.2	1.1 \pm 0.4	2900 \pm 140
A β + Nicotine	6.8 \pm 0.7	1.1 \pm 0.1	4500 \pm 270
A β + Naphthalene + Cr(III)*	11.8 \pm 1.4	0.3 \pm 0.1	3800 \pm 410
A β + Phenanthrene + Cr(III)*	6.2 \pm 0.6	0.9 \pm 0.1	3000 \pm 210

Tabla 11: Parámetros cinéticos para la formación de fibrillas A β . Las muestras marcadas con un asterisco (*) se midieron con pequeñas cantidades de dimetilsulfóxido presentes. Fuente Cataldo, Prochaska, y Glantz (2010).

En la figura 29 se muestran los datos de fluorescencia reflejan la formación de amiloide A β . Mitades de agregación ($\tau^{1/2}$), tasas de crecimiento máximas (r_{\max}) y las amplitudes de fluorescencia del punto final de ThT se obtuvieron a partir de un ajuste de curvas sigmoideal (Cataldo et al., 2010).

El tabaco además de producir daño a nivel bioquímico se ha mostrado como modificador de la estructura cerebral. En un metaanálisis sobre estudios de morfometría basados en vóxeles, que relacionan el tabaco y la DTA, muestra como el tabaco altera la integridad estructural de la sustancia gris en distintas áreas cerebrales. Estas alteraciones estructurales pueden afectar a varios dominios neurocognitivos como la atención, habilidades ejecutivas, aprendizaje o memoria (Pan et al., 2013). En un experimento realizado con ratones, se demostró que la degeneración de la sustancia blanca en el lóbulo frontal está asociada con la peroxidación lipídica, la lesión oxidativa de proteínas y las alteraciones en la composición lipídica de la mielina, incluidos los cambios en los fosfolípidos y los esfingolípidos necesarios para la integridad de la membrana, la plasticidad y la señalización (Nunez et al., 2016).

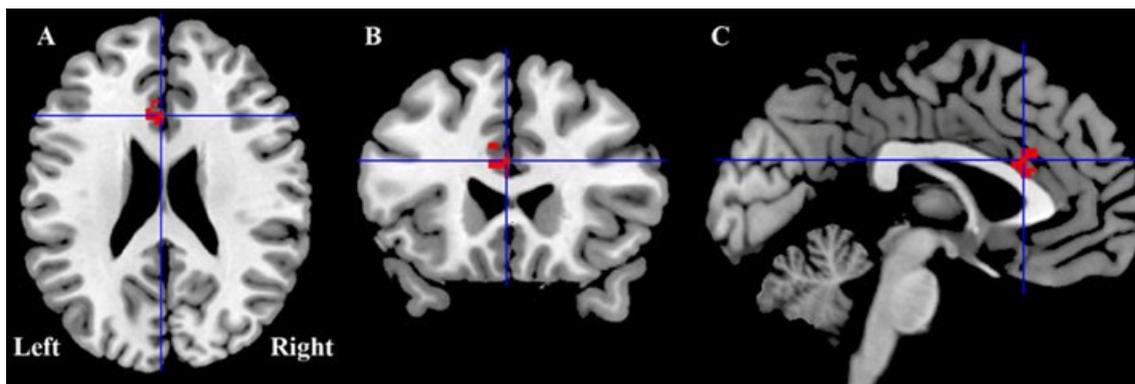


Figura 29: Comparación de secciones cerebrales de fumadores y no fumadores. Secciones transversal, coronal y sagital de reducción de sustancia gris en el córtex cingulado anterior en fumadores crónicos en comparación con no fumadores ($p < 0.001$). Fuente Pan et al. (2013).

3.4.-Factor de riesgo inactividad física

La actividad física regular, en un número creciente de artículos científicos, muestra los múltiples beneficios para la salud, en particular, promueve la salud y funcionalidad del sistema nervioso central, reduce el deterioro cognitivo asociado al envejecimiento y reduce el riesgo de deterioro cognitivo y demencia. Los datos de un metaanálisis muestran que el RR de la inactividad física en relación con el desarrollo de DTA es de 1,82 (IC 95%: 1,19, 2,78), además de incrementar el riesgo de deterioro cognitivo en 20 de los 24 estudios longitudinales identificados. Por otro lado, la realización de programas de ejercicios para ancianos mejora el funcionamiento cognitivo y la velocidad de procesamiento de la información, definiendo una óptima estrategia (tanto preventiva como terapéutica) de DTA (Barnes y Yaffe, 2013; Gallaway et al., 2017; Kennedy et al., 2017; Rolland et al., 2008).

Por otro lado, en un metaanálisis realizado en 2008, se mostró que 8 de cada 11 estudios relacionados con la actividad física informaron que los ejercicios aeróbicos mejoraron el sistema cardio-respiratorio y un 14% de esta mejoría coincidió con la mejora cognitiva. Además, se mostró un efecto moderado en la velocidad de procesamiento de la información y atención (Angevaren et al., 2008).

Son muchos los artículos que han demostrado que la actividad física mejora el declive cognitivo y disminuye el riesgo de demencia, sobre todo reduciendo la cantidad de A β y p-tau. La actividad física, sobre todo la practicada desde la adultez, puede atenuar los efectos adversos del riesgo genético de desarrollar DTA. En un estudio realizado sobre 85 adultos entre los 40-65 años al inicio del estudio, sin alteración cognitiva y con elevado riesgo de desarrollo de DTA (personas con historia familiar de DTA y/o portadores de ≥ 1 alelo de APP $\epsilon 4$ APOE (cromosoma 19q13, expresado por los astrocitos) los sujetos son sometidos a entrenamiento físico. En la tabla 1 se resume el resultado del proyecto (de Frutos-Lucas et al., 2018):

Biomarcador	Sedentario		Ejercicio suave		Ejercicio moderado		Ejercicio intenso	
	β (Sx)	P	β (Sx)	P	β (Sx)	P	β (Sx)	P
A β 42	-54,12 (21,52)	0,014	39,47(22,35)	0,081	60,74(22,27)	0,008	35,42(23,45)	0,135
t-tau	-2,89 (15,28)	0,850	9,88 (15,53)	0,526	-4,31(15,68)	0,125	-1,79 (16,25)	0,913
p-tau	-1,45 (1,56)	0,356	1,57 (1,59)	0,327	-0,46 (1,63)	0,779	-0,11 (1,67)	0,947
t-tau/ A β 42	-0,05 (0,03)	0,109	-0,03 (0,03)	0,366	-0,09 (0,03)	0,006	-0,02 (0,04)	0,150
p-tau/A β 42	0,01 (0,01)	0,161	-0,01 (0,01)	0,402	-0,01 (0,01)	0,030	-0,01 (0,01)	0,101

Tabla 12: Relación entre ejercicio físico y biomarcadores en Líquido Cefalorraquídeo. Los modelos se ajustaron según la edad, el sexo, el estado de APOE $\epsilon 4$. La estimación de regresión (b) se refiere a la cantidad de cambio en cada biomarcador por cada 1% de cambio en el tiempo pasado en cada categoría de ejercicio físico. β -análisis de regresión; Sx-error estándar; A β 42-amiloide b 42; t-tau-tau total; p-tau, tau fosforilada; APOE $\epsilon 4$. alelo de la apolipoproteína E $\epsilon 4$. Fuente Law et al. (2018).

Tal y como se puede observar en la tabla 12 de resultados, tanto el ejercicio suave como el intenso, no tiene significación estadística en los niveles de los biomarcadores. Por otro lado, el ejercicio moderado incrementa los niveles de A β 42 (lo que significa que se deposita menor cantidad de A β 42, y por lo tanto menos placas de β -amiloide cerebral), así como disminución de la fracción tanto de t-tau como p-tau entre A β 42. Además, el sedentarismo disminuye con significación estadística la A β 42 en los sujetos con riesgo genético de DTA (Law et al., 2018).

Un estudio similar, con sujetos sin factor de riesgo genético para DTA (sin APOE $\epsilon 4$), demuestra que la práctica regular de altos niveles de ejercicio físico de tensión arterial se asocia con mayor frecuencia de Pico Alfa Individual (medida que resume el espectro de señales cerebrales) en ancianos sanos. Los valores más altos de frecuencia de pico alfa correlacionan con mejor rendimiento cognitivo en la población anciana. En este caso, no se identifican diferencias entre las intensidades de los ejercicios (de Frutos-Lucas et al., 2018).

En un metaanálisis realizado por en el 2017, muestra los diferentes estudios en los que se detectan diversos OR en relación al factor de protección (actividad física) para DTA (Guure et al., 2017).

TABLE 1: Posterior summaries of the odds ratio, publication bias, heterogeneity, posterior probabilities, and estimated number of studies of physical activity on dementia with different sensitivity analysis.

Model	OR	ρ	PP $_{\rho}$	τ	PS	ENS	n	f-up
HPA	0.79 (0.69, 0.88)	0.07 (-0.94, 0.96)	0.55	0.05 (0.01, 0.13)	32	52 (33.68, 63.8)	46909	260.7
MPA	0.76 (0.61, 0.94)	0.13 (-0.90, 0.97)	0.59	0.06 (0.00, 0.22)	15	20 (16.91, 28.35)	20771	104.6
HPAm	0.77 (0.68, 0.86)	0.10 (-0.93, 0.96)	0.58	0.03 (0.00, 0.09)	27	47 (28.73, 61.5)	41225	255.6
HPAf	0.78 (0.64, 0.91)	0.02 (-0.93, 0.95)	0.51	0.07 (0.01, 0.21)	20	24 (21.57, 30.23)	35866	211.6
HPA > 5	0.80 (0.66, 0.94)	0.02 (-0.95, 0.96)	0.52	0.08 (0.01, 0.22)	19	23 (20.33, 30.32)	27384	216.7
HPA ≤ 5	0.78 (0.61, 0.92)	-0.05 (-0.94, 0.91)	0.46	0.06 (0.00, 0.26)	13	17 (11.35, 23.33)	19525	50
HPA > 1000	0.79 (0.65, 0.93)	0.04 (-0.94, 0.96)	0.52	0.06 (0.01, 0.19)	17	21 (20.41, 27.45)	37374	168.7
HPA ≤ 1000	0.78 (0.61, 0.95)	0.03 (-0.94, 0.94)	0.53	0.09 (0.00, 0.30)	15	20 (17.02, 25.62)	9535	108
HPA ≥ 65	0.74 (0.63, 0.83)	0.06 (-0.92, 0.94)	0.55	0.03 (0.00, 0.13)	24	33 (25.49, 37.77)	30980	157.7
HPA < 65	0.94 (0.72, 1.17)	-0.03 (-0.94, 0.94)	0.48	0.07 (0.00, 0.04)	8	12 (9.31, 17.19)	15929	103

OR = odds ratio, τ = between-study variance, ρ = publication bias, PP $_{\rho}$ = posterior probability of publication bias, PS = number of published studies, ENS = estimated number of studies, HPA = high physical activity, MPA = moderate physical activity, m = males, f = females, n = total sample size, and f-up = total follow-up time.

Figura 30: Ejercicio físico y protección en Demencia Tipo Alzheimer. Fuente Guure, Ibrahim, Adam y Said (2017.p7).

Las conclusiones de este estudio muestran que la actividad física es un importante factor de riesgo modificable para tanto en la DTA como en el deterioro cognitivo, con un beneficio mayor para la mujer que para el hombre. Una de las explicaciones se basa en la relación entre ejercicio físico y el incremento de flujo sanguíneo cerebral (por adecuado aporte de oxígeno al cerebro y metabolismo). Uno de los mayores problemas planteados durante las sesiones de actividad física es la adherencia, esta puede mejorar si se utiliza música durante las mismas. Por otro lado, no muestra datos significativos como factor de riesgo prevenible en la demencia vascular (Guure et al., 2017; Nascimento et al., 2016).

3.5- Factores de riesgo cardiovascular: Hipertensión arterial

La Hipertensión Arterial (HTA) es un signo muy prevalente en mayores de 65 años. Se establece una prevalencia media del 65%. Está ampliamente demostrado que la HTA es un importante factor de riesgo cardiovascular. Además, se ha relacionado con la demencia vascular y DTA. Una revisión realizada por Qiu, Winblad y Fratiglioni (2005), indica que cuando la tensión arterial sistólica supera 180mm de Hg de manera sostenida, se incrementa el riesgo de demencia y DTA un 50%, independientemente del estado cognitivo previo. El mecanismo se basa en que la HTA incide en la disminución de la integridad de la barrera hematoencefálica, resultando en extravasación de proteínas en el tejido cerebral que, a su vez, conduce a daño celular, apoptosis e incremento de depósito de A β (Crous-Bou et al., 2017).

Por otro lado, el óptimo y adecuado tratamiento de la HTA ha sido relacionado con la reducción del riesgo de desarrollo de DTA (Barnes y Yaffe, 2013).

Los dos mecanismos por los cuales la HTA mantenida es un factor de riesgo para el desarrollo de DTA y demencia vascular son (Ministerio de Sanidad; Política social e Igualdad., 2010; Qiu et al., 2005):

- **Mecanismo arterioesclerótico:** Tensión arterial alta sin tratamiento en la adultez, puede causar arterioesclerosis severa y rigidez de las grandes arterias en la vejez.
- **Mecanismo hemodinámico:** la hipotensión, unido a un inapropiado tratamiento antihipertensivo (con importante tendencia a la hipotensión), pueden inducir la hipoperfusión, isquemia e hipoxia cerebral. En un estudio realizado por Nation (2018) muestra como la fase preclínica de DTA podría caracterizarse por una hiperconstricción cerebrovascular que, no obstante es funcional en términos de autorregulación dinámica e incluso puede ser hiperreactivo a desencadenantes autorreguladores.

En un proyecto denominado Kunsgsholmen (Guo et al., 1999) demostraron que el uso de diuréticos en mayores de 75 años se relacionó con una disminución en la prevalencia de DTA, con un RR de 0,7 (IC 95% 0,5-1).

	Study population	Follow-up period	Outcomes	Medications	Covariates*	Results
Guo <i>et al.</i> 1999	1301 dementia-free, hypertensive patients (aged ≥ 75 years) Kungsholmen, Sweden	3 years	Dementia DSM-III-R	Mainly diuretics, also β -blockers, CCB's	SBP, heart disease, stroke	Subjects taking AH medication had an adjusted RR of 0.7 (95% CI 0.6-1.0) $p=0.03$ for dementia
In't Veld <i>et al.</i> 2001	6416 dementia-free people (aged ≥ 55 years), Rotterdam	Mean follow-up 2.2 years	Dementia, DSM-III-R; AD, NINCDS-ADRDA; VaD NINDS-ARIEN	AH drugs	BMI, MMSE, stroke, atherosclerosis, BP, diabetes, smoking	Reduced risk of dementia and VaD, but not AD
Yasar <i>et al.</i> 2005	1092 community volunteers (aged ≥ 60 years), Baltimore	Followed up to 19 years	AD, NINCDS-ADRDA	DHP-CCB	BP, smoking, heart disease	Reduced risk for AD [RR 0.3 (95% CI 0.07-1.25)]
Khachaturian <i>et al.</i> 2006	3308 dementia-free patients (aged ≥ 65 years), Cache Count, Utah	3 years	Dementia, DSM-III-R; AD, NINCDS-ADRDA	Diuretics, K ⁺ sparing diuretics, ACE-inhibitors, CCB (DHP and non-DHP)	Diabetes, high cholesterol, heart disease, stroke, APOE	Use of AH meds was associated with a reduced risk of AD (AHR, 0.64; 95% CI 0.41-0.98); K ⁺ sparing diuretics had greatest effect (AHR, 0.26; 95% CI 0.08-0.64)
Murray <i>et al.</i> 2002	1617 African Americans (mean age 77.7 years), Indiana	5 years	Dementia, ICD-10, DSM-III-R	AH medication	Baseline cognitive scores, BP, heart disease	Use of AH meds was associated with a reduced incidence of dementia (OR 0.60; 95% CI 0.45-0.81). RR 0.91(95% CI 0.64-1.30)
Lindsay <i>et al.</i> 2002	3238 Canadians (aged ≥ 65 years)	5 years	AD; DSM-IV	AH medication	-	RR 0.91(95% CI 0.64-1.30)
Morris <i>et al.</i> 2001	A random sample of 634 people (aged ≥ 65 years), East Boston	4 years	AD, NINCDS-ADRDA	Diuretics, β -blockers	-	No association

*Demographic variables (i.e. age, sex, and education) were included as covariates in all studies. CCB, calcium channel blockers; DHP, dihydropyridine; K⁺, potassium; AH, antihypertensive; AD, Alzheimer's dementia; VaD, vascular dementia; NINCDS-ADRDA, National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association, NINDS-ARIEN, National Institute of Neurological Disorders and Stroke- Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences; APOE, apolipoprotein E genotype; BP, blood pressure; OR, odds ratio; ICD-10, International Classification of Diseases, 10th revision; DSM-IV, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edition; RR, risk ratio; DSM-III(R), *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 3rd edition (revised); BMI, body mass index; AHR, adjusted hazard ratio; CI, confidence interval.

Figura 31: Tratamiento antihipertensivo y disminución del riesgo de demencia. Fuente Kennelly, Lawlor y Kenny (2009).

En revisiones más actuales, matizan el papel del tratamiento antihipertensivo en el tratamiento de la hipertensión en los ancianos. En una reciente revisión, se informa sobre la autorregulación cerebral y la sensibilidad de los barorreceptores (cuando se produce una disminución o aumento de la tensión arterial, si los barorreceptores están activos, mediante el baro-reflejo puede compensar rápidamente la variación de presión por la disminución de la resistencia vascular periférica como por la disminución del gasto cardíaco), tanto sin déficit cognitivo como DTA o deterioro cognitivo leve informan que no se han encontrado déficit de autorregulación o sensibilidad en barorreceptores. Por otro lado, tras la revisión sobre la relación entre HTA y DTA, se sugiere que en la fase preclínica podría caracterizarse por una hiperconstricción cerebrovascular que, sin embargo, es funcional en términos de autorregulación dinámica e incluso puede ser hiperreactivo a desencadenantes autorreguladores (Nation, 2018).

En un estudio retrospectivo reciente realizado en Corea (2020) con modelo ajustado multivariable, se estudiaron los dos tipos de medidas en la tensión arterial por separado y su relación con la demencia (vascular y DTA). Los resultados muestran que el incremento en la tensión arterial diastólica muestra un riesgo de 1,09 (IC 95% 1,08-1,11), mientras que la tensión arterial sistólica mostró un riesgo de 1,18 (IC 95% 1,16-,1,19). Por lo tanto los resultados indican que la HTA es un predictor independiente de demencia (tanto vascular como DTA) (Jung Eun *et al.*, 2020).

3.6.- Factores de riesgo cardiovascular: Diabetes

La diabetes ha sido asociada en múltiples estudios como factor de riesgo de desarrollo de DTA. En un metaanálisis, se apreció la relación no solo entre diabetes y DTA; sino la relación de cualquier otro tipo de demencia (incluida la vascular). Se estimó un RR de 1,39 (95% IC 1,17-1,66), otros metaanálisis establecen el RR en 1,65 (95% IC 1,12-2,43); en contraste, otros estudios sugieren el incremento de riesgo en demencia vascular, pero no se ha relacionado con la DTA (Cooper et al., 2015; Crous-Bou et al., 2017; Lu et al., 2009).

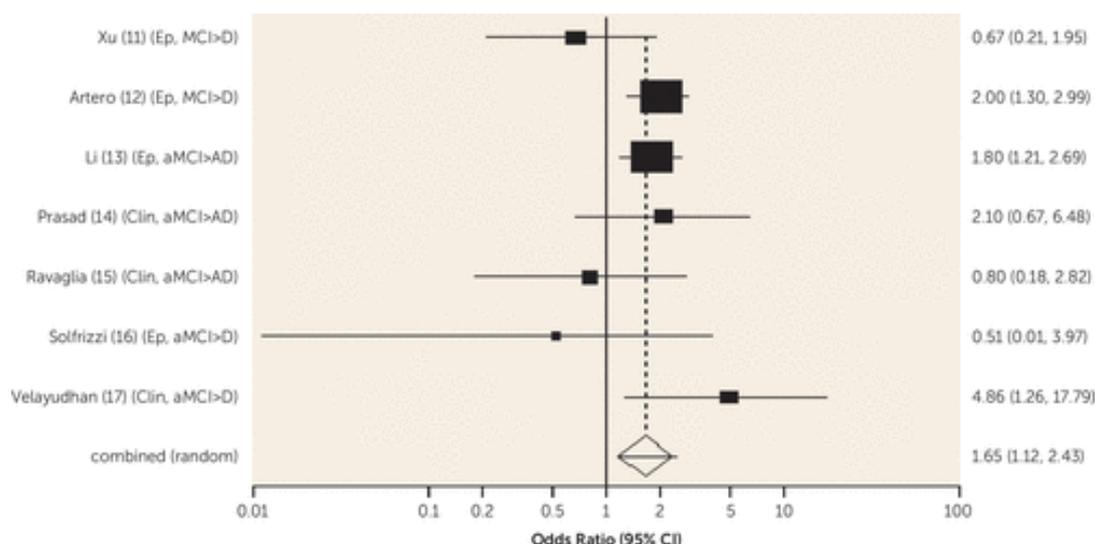


Figura 32: Diabetes como predictor de paso de Deterioro Cognitivo Leve a Demencia Tipo Alzheimer. Fuente Cooper et al. (2015)

La diabetes es una de las grandes patologías que está en aumento en el siglo XXI, sobre todo la asociada a obesidad. Se estima una prevalencia de DM-2 en personas de más de 70 años del 30,3% (IC 95%: 28,0-32,7), lo que significa el doble que en otros tramos de edad. Con la reducción de diabetes, disminuirá la incidencia de DTA, independientemente de ser diabetes insulino/no insulino dependiente, y muchas otras patologías asociadas (Cooper et al., 2015; Lu et al., 2009; Ruiz-García et al., 2020).

Tanto la inadecuada dieta como el estilo de vida sedentario influyen en la resistencia de insulina y diabetes. Teniendo en cuenta que el 60% del peso (en seco) del cerebro está constituido por lípidos (50% ácidos grasos son poliinsaturados); además los lípidos de la dieta determinan la composición y función de las membranas celulares (entre otras), por lo tanto, la dieta con adecuado aporte en lípidos tiene una relevante función de preservación cognitiva y funciones vitales. En este sentido, sería adecuado seguir las *leyes de la alimentación*: cantidad suficiente; calidad completa y balance adecuado. Por otro lado, la adherencia a la dieta mediterránea se ha relacionado de manera significativa con la mejora cognitiva como factor de protección independiente en algunos estudios, sin encontrar relación significativa en otros. Por lo tanto, no hay suficiente evidencia para la recomendación de la dieta mediterránea en prevención de DCL o DTA (Arizaga et al., 2018; Hardman et al., 2018).

Además de considerarse un factor de riesgo para el desarrollo, no solo de DTA, sino de cualquier otro tipo de demencia, la diabetes es considerada un importante factor de riesgo para el desarrollo de deterioro cognitivo leve, calculándose el OR en 2,07 (IC 95%: 1,02-4,18). Si se tienen en cuenta los datos anteriormente mostrados y que la diabetes es un factor de riesgo para el desarrollo de depresión en ancianos, al apostar por un programa de prevención de diabetes, se puede estimar una

disminución, entre otras patologías médicas, de depresión y DTA (De Jonge et al., 2006; Rodríguez-Sánchez et al., 2011).

Tanto la carencia de insulina como la resistencia a la misma (hay que considerar que la insulina tiene efectos en el Sistema Nervioso Central (SNC) en relación con los efectos neuromoduladores y neurotróficos) resulta en proliferación, diferenciación y expansión neuronal. La insulina actúa como una herramienta para la neuro-protección contra la apoptosis, estrés oxidativo, A β toxicidad e isquemia cerebral. Durante mucho tiempo se dudó de la posibilidad de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) por parte de la insulina, pero recientes estudios demuestran que, aunque no aumenta de manera lineal, con incrementos de insulina en plasma, se produce un aumento en líquido cefalorraquídeo; proponiendo una regulación de la permeabilidad a la insulina por parte de la BHE. En relación con la actividad cerebral, la insulina influye en los siguientes receptores glutaminérgicos (Ghasemi et al., 2013):

- **NMDA**: la insulina puede regular al alza este receptor, modulando la transmisión sináptica excitatoria. Estos receptores tienen un importante papel en la plasticidad sináptica, aprendizaje y memoria.
- **AMPA**: la insulina puede modular el tráfico de este receptor. Tiene un importante papel en aprendizaje y la memoria.
- **GABA**: este receptor tiene un relevante papel en varias funciones neuronales, entre otras, en aprendizaje y memoria.

Además de los receptores, se ha podido demostrar que la insulina incrementa la actividad neuronal en el lóbulo medio-temporal (una de las localizaciones responsables de actividad cognitiva), modula el núcleo supraquiasmático (tálamo), etc. Independientemente de los resultados anteriormente mostrados, no se ha podido demostrar una mejoría en la memoria o aprendizaje en los pacientes diabéticos tratados con insulina (Ghasemi et al., 2013).

3.7.- Conclusiones: factores de riesgo modificables en DTA

Los factores de riesgo modificables para la DTA en la primera infancia es la formación académica (RR 1,6; IC 95% 1,26-2,01); mientras que en la mitad de vida (entre los 45-65 años) HTA (RR 1,6; IC 95% 1,16-2,24); obesidad (RR 1,6; IC 95% 1,34-1,92) y pérdida auditiva (RR 1,9; IC 95% 1,38-2,73) y edad adulta tabaco (RR 1,6; IC 95% 1,15-2,20); depresión (RR 1,9; IC 95% 1,55-2,33); inactividad física (RR 1,4; IC 95% 1,16-1,67); soledad (RR 1,6; IC 95% 1,32-1,85) y diabetes (RR 1,5; IC 95% 1,33-1,79) según una Comisión publicada en *LANCET* en 2017 (Livingston et al., 2017).

La tabla 13 muestra un resumen con los principales factores de riesgo modificables detectados en DTA.

Factor de riesgo	Prevalencia estimada	RR* (95% IC**)	RAP***(95%, IC)	Número (miles) de casos atribuibles.
Nivel educativo bajo	26,6-40%	1,59 (1,35, 1,86)	19,1% (12,3%, 25,6%)	978 (614–1,342)
Tabaco	26,6-27,4%	1,59 (1,15, 2,20)	13,9% (3,9%, 24,7%)	978 (277–1,745)
Inactividad física	17,7-31%	1,82 (1,19, 2,78)	12,7% (3,3%, 24,0%)	1,461 (401–2564)
Depresión	13,2-18,5%	1,90 (1,55, 2,33)	10,6% (6,8%, 14,9%)	774 (520–1049)
HTA en adultez	8,9-12%	1,61 (1,16, 2,24)	5,1% (1,4%, 9,9%)	492(136–934)
Diabetes	6,4-6,9%	1,39 (1,17, 1,66)	2,4% (1,1%, 4,1%)	222 (98–364)
Combinación (máximo)			31,4% (15,3–46,0)	3,033 (1,472–4,332)

Tabla 13: Resumen con los principales factores de riesgo modificables detectados en Demencia Tipo Alzheimer.
*Riesgo Relativo, **Intervalo de confianza, ***Riesgo atribuible poblacional (Representa la proporción de la incidencia de enfermedad que se evitaría en la población general si se eliminara la exposición al factor de riesgo). Estimación de casos de DTA atribuible a factores de riesgo potencialmente modificables. Fuente Ashby-Mitchell et al. (2017); Barnes y Yaffe (2013); Mayer et al. (2018).

A lo largo de la última década se han hipotetizados unos 20 modelos predictivos con factores de riesgo para el desarrollo de DTA. Por otro lado, existe un estudio (pequeña muestra) que no ha podido demostrar la relación entre los factores de riesgo en la edad adulta y el desarrollo de DCL y DTA en el envejecimiento; promueve más estudios sobre la relación entre los factores de riesgo y establecimiento de protocolos metodológicos para establecer las relaciones (Deckers et al., 2018). Estos modelos están realizados y planteados para diferentes idiosincrasias: los países con ingresos bajos están más interesados en prevención de la DTA, mientras que los países con ingresos altos están más enfocados a modelos de intervención. Todos los modelos concluyen que, en ausencia de tratamiento curativo, tanto la prevención como el manejo proactivo de los factores de riesgo retrasan tanto el inicio como progresión de la DTA (Stephan et al., 2020).

En un metaanálisis realizado en 2015, se muestran 6 grupos de factores de riesgo modificables para DTA con variable nivel de evidencia (Xu et al., 2015):

- Enfermedad preexistente: fragilidad (grado I); asociación con cáncer (grado I); osteoporosis (grado II-B); aterosclerosis carotídea (grado I); HTA (grado I); ICTUS o IAM previos (grado I); DM-II (grado I).
- Exposición bioquímica en plasma: altos niveles de homocisteinemia (grado I); altos niveles de colesterol (grado II-A).
- Dieta: altos niveles de ingesta de folato (grado I); café/cafeína (grado I); dieta saludable (grado II-A).
- Estilo de vida: baja reserva cognitiva (grado I); tabaco >55-156 paquetes/año (grado I); obesidad (grado I); altos niveles de estrés (grado II-B).
- Actividad laboral: profesiones con alto riesgo en uso de pesticidas (dieldrina) (grado II-B).
- Condiciones psicológicas: neuroticismo (grado II-A); escrupulosidad (grado II-B); depresión (grado I).

A continuación, se muestra una gráfica esquemática de un modelo de intervención en los potenciales factores de riesgo modificables.

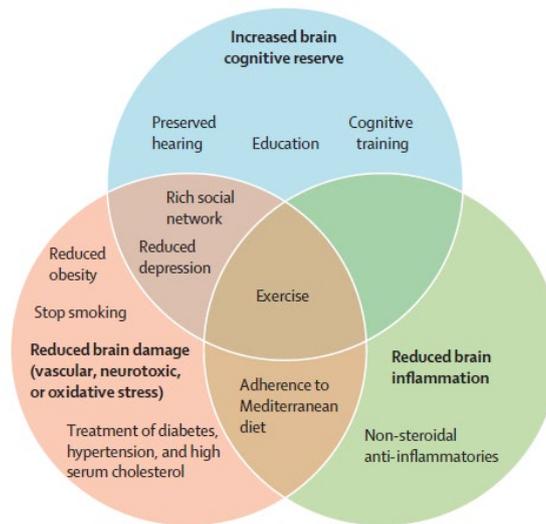


Figura 33: Modelo de intervención en los potenciales factores de riesgo modificables. Fuente Livingston et al. (2017, p.2680).

4.- Tratamiento en la Demencia Tipo Alzheimer

El objetivo del tratamiento es la prevención secundaria ya que consiguen enlentecer la progresión de los síntomas, no disponiendo en la actualidad de fármacos modificadores de la enfermedad eficaces para reducir su gravedad y restaurar la función cognitiva, debido fundamentalmente al desconocimiento actual sobre los factores etiológicos. Los últimos avances de la investigación en patofisiología han proporcionado el cambio de intención de tratamiento de síntomas a mayor especificidad en el tratamiento de la Demencia (Folcha et al., 2018; Press y Alexander, 2020b; Sagrario-Manzano et al., 2018).

Además del tratamiento de los síntomas cognitivos propios de la DTA, aparecen los síntomas conductuales y psicológicos (SCP), que son muy prevalentes (entre un 60-90% de los pacientes con TNCM, aumentando la incidencia con la severidad) y, a menudo, mucho más preocupantes que los propios síntomas cognitivos. Los más frecuentes son agitación, agresividad, alucinaciones, paranoia, deambulación errante, depresión, apatía, desinhibición y trastornos del sueño. Los picos temporales de estos síntomas se sitúan al finalizar la tarde/inicio de la noche. Se debe abordar inicialmente desde un punto de vista psicológico, en caso de ineffectividad, se hace necesario el abordaje farmacológico (Press y Alexander, 2020a).

4.1- Tratamiento farmacológico

El tratamiento de la DTA se centra en dos grupos farmacológicos: Inhibidores de la Acetilcolinesteras y antagonista no competitivo de los receptores glutamérgicos; ambos grupos han demostrado su eficacia en la mejora de funcionamiento cognitivo y capacidad funcional. Además, varios estudios han mostrado la eficacia en la reducción de síntomas conductuales y psicológicos tanto en frecuencia como en intensidad. Los principales grupos de tratamiento de los síntomas cognitivos de la DTA son (García-Alberca, 2015; Martín Carrasco et al., 2019; Press y Alexander, 2020b; Sagrario-Manzano et al., 2018; Yiannopoulou y Papageorgiou, 2020):

- **Inhibidores de la Acetilcolinesterasa (IACE):** inhibición reversible de la acetilcolinesterasa: donepezilo y galantamina; inhibición pseudoirreversible de la acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa: rivastigmina (no se metaboliza por el citocromo p450). Su función es incrementar la transmisión colinérgica inhibiendo la colinesterasa de la hendidura sináptica. Este grupo ha demostrado mejoría sintomática en cognición, actividades de la vida diaria y síntomas psicológicos y conductuales en la DTA, sin diferencias significativas entre ellos en eficacia o seguridad. Aprobadas para DTA leve a moderadamente grave.
- **Antagonista no competitivo de los receptores glutamatérgicos (N-Metil-D-Aspartado o NMDA):** Memantina. Su función es neuroprotectora. El glutamato es el principal neurotransmisor de los aminoácidos excitatorios en las neuronas corticales e hipocampo. Uno de los principales receptores de glutamato es el receptor NMDA, relacionado con la memoria y aprendizaje. Ha demostrado mejoría en cognición, estado clínico global, actividades de la vida diaria y alteraciones conductuales en la DTA moderada a grave; además ha mostrado beneficio en sujetos con Demencia vascular.
- **Antioxidantes:** Vitamina E (tocoferol) e inhibidores de la monoaminooxidasa. La vitamina E (dosis de 2000 UI/24hrs) ha mostrado modestas mejoras en la progresión funcional en pacientes con DTA leve y moderada (sin efectos en el plano cognitivo). No se recomienda vitamina E como tratamiento de rutina para prevención de la DTA. Con relación a los IMAO's, muestran beneficios cognitivos, mejora del estado de ánimo y comportamiento; aunque su uso es controvertido por las interacciones que produce con otros tratamientos farmacológicos y alimentos (Xu et al., 2015).

El uso combinado de IACE + NMDA aporta beneficios tanto en el plano cognitivo como síntomas psicológicos asociados a la DTA (Press y Alexander, 2020b).

En anteriores metaanálisis, unos grupos farmacológicos (terapia hormonal, antiinflamatorios, ginkgo biloba y estatinas) se habían mostrado beneficios en la prevención de DTA (Xu et al., 2015), aunque en la actualidad los estudios muestran que estos grupos de fármacos que no aporta beneficio ni tratamiento ni a la prevención de la DTA con un adecuado nivel de evidencia (Press y Alexander, 2020b):

- **Terapia hormonal sustitutiva (estrógenos):** no se han encontrado estudios que este reemplazo otorgue beneficio al tratamiento de la DTA.
- **Medicamentos antiinflamatorios:** el uso de medicamentos antiinflamatorios tanto el tratamiento como en la prevención continúa siendo una importante línea de investigación. La evidencia clínica muestra algún modesto resultado en el uso de indometacina; pero no se han mostrado resultados significativos con naproxeno, hidroxiclороquina, diclofenaco, inhibidores de la COX-2 (rofecoxib) ni acido-acetilsalicílico, más bien se han relacionado con efectos adversos.

- **Ginkgo biloba:** no ha mostrado beneficio cuando se compara con sujetos sin deterioro cognitivo o demencia.
- **Estatinas:** en estudios aleatorios controlados no han mostrado beneficios en el uso de estatinas (simvastatina 40mgs/24hrs durante 18 meses; atorvastatina 80mgs/24hrs durante 72 semanas).
- **Suplementos dietéticos:**
 - o **Vitamina B:** relacionada con el metabolismo de la homocisteína. En un estudio con suplementación dietética (Ácido fólico, vitamina B6 y vitamina B12) no aporta mejoría cognitiva.
 - o **Ácido graso Omega-3:** investigaciones sobre este tipo de ácido graso, no han mostrado diferencias significativas en pacientes que padecen DTA de los que no la tienen.

Desde el año 2003 y a pesar de los avances en la investigación con biomarcadores, la FDA no aprueba nuevos tratamientos farmacológicos para la DTA. En la última década se han realizado más de 200 ensayos clínicos, que han fracasado o han sido abandonados. Entre ellos se encuentran: semagacestat, bapineuzumab, solanezumab y pruebas con inhibidores de la β -secretasa (BACE): lanabecestat, verubecestat y atabecestat. En la actualidad se encuentran 28 nuevos medicamentos en 42 ensayos clínicos activos en fase 3 y 30 medicamentos en 31 ensayos clínicos en fase 1 (sobre todo anticuerpos monoclonales y otras inmunoterapias, agentes antiinflamatorios y células madre; albúmina e inmunoglobulina) (Boada et al., 2016; Folcha et al., 2018; Yiannopoulou y Papageorgiou, 2020).

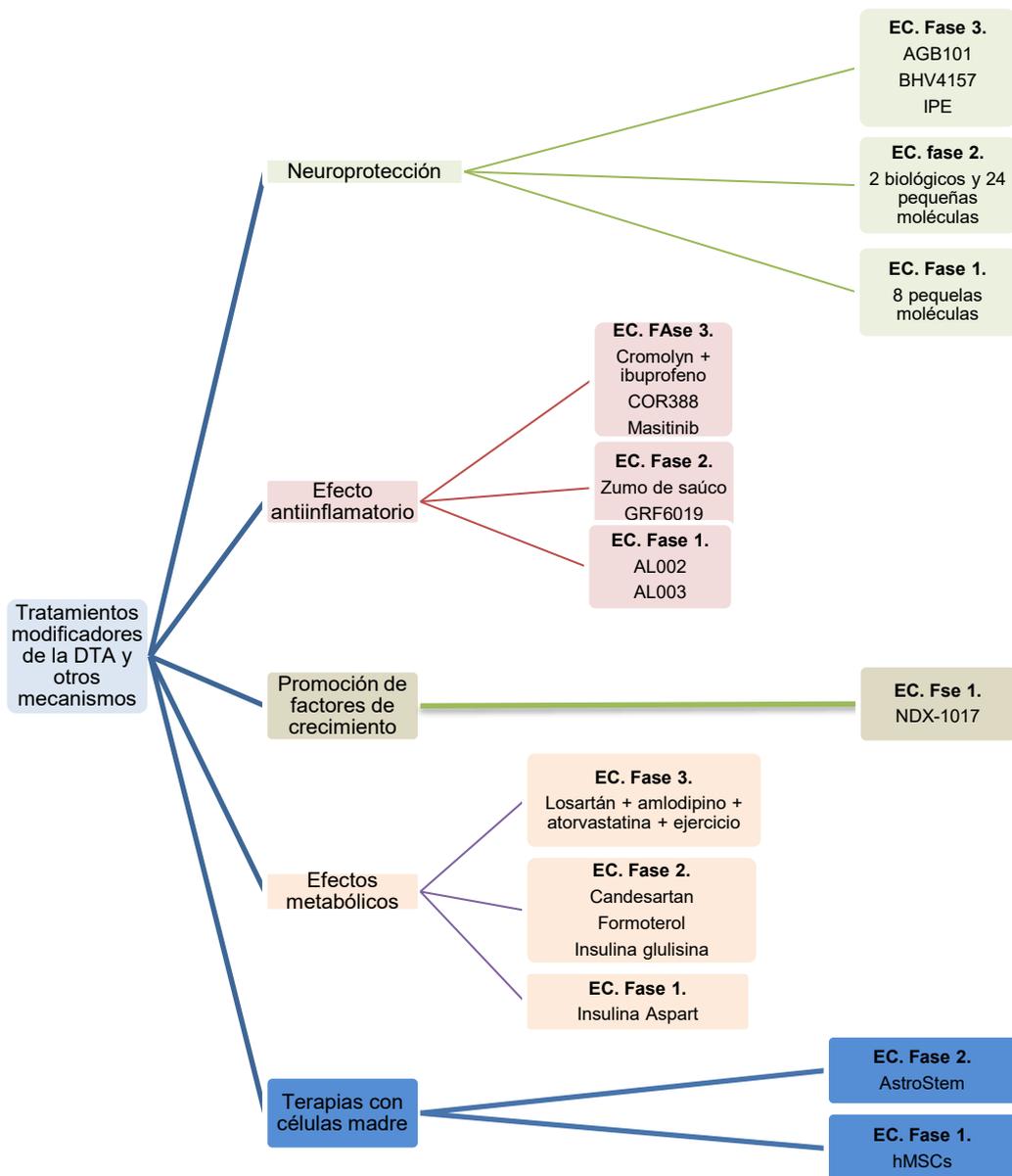


Figura 34: Tratamiento modificadores de la Demencia Tipo Alzheimer y otros mecanismos más relevantes en fase de ensayo clínico. EC. Ensayo clínico; AGB101: dosis baja de liberación prolongada de levetiracetam; BHV4157: modulador de glutamato (troliluzole); IPE: etilo de icosapento; cor388: patógeno periodontal; GRF6019: fracción de proteína humana; NDX-1017: factor de crecimiento hepatocito; hHMSCs células madre mesenquimales humanas. Fuente Yiannopoulou y Papageorgiou (2020.p.9).

Los nuevos ensayos están basados en los posibles modelos de aparición de DTA tardía. Se basan en la búsqueda de la etiología con relación a la hipótesis de respuesta adaptativa. En la siguiente figura se muestran las principales hipótesis etiológicas.

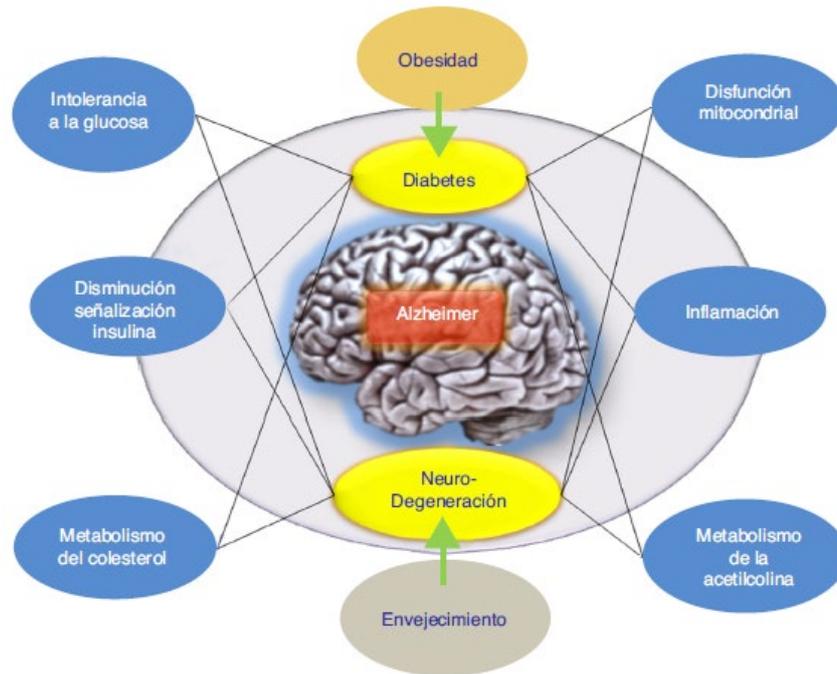


Figura 35: Modelo explicativo de la etiología de la Demencia Tipo Alzheimer tardía. Fuente Folcha et al. (2018,p.55).

Se ha tratado de desarrollar la línea de inmunoterapia activa (vacuna AN1792) con el objetivo de reducir la carga de amiloide (tanto A β -42 como otros fragmentos), los resultados fueron parcialmente suspendidos por la aparición de meningoencefalitis en algunos pacientes; con la experiencia de la primera, se desarrolló una vacuna de segunda generación (CAD106) que no da lugar a respuestas inflamatorias adversas, sin resultados hasta el momento (Folcha et al., 2018).

4.2.- Tratamiento de síntomas conductuales y psicológicos

Los SCP pueden definirse como *conjunto de síntomas y signos que pueden aparecer en las personas con demencia*. Se hace referencia a los síntomas psicológicos (más complejos y elaborados) y los signos conductuales (agresividad, hiperactividad motora, etc.). El abordaje de los SCP requiere de un abordaje interdisciplinar tanto para prevención como tratamiento. Los SCP suelen caracterizarse por agitación y agresividad: lo más importante es identificar la etiología de la agitación (ITU, efecto secundario de medicación, dolor, etc.) para poder plantear el mejor tratamiento. La aparición tiene consecuencias tanto a nivel clínico como social, sin el adecuado control conlleva a una institucionalización más precoz, incremento del coste sanitario, disminución de la calidad de vida tanto del paciente como de familiares, aumento del estrés tanto del/a cuidador/a como del personal sanitario, exceso de discapacidad, etc. Estos SCP (síndrome psicótico y comportamental) presentan un incremento conforme avanza el deterioro cognitivo, con la excepción de los síntomas afectivos (Olazarán-Rodríguez et al., 2012; Pérez Romero y González Garrido, 2018).

Para un adecuado tratamiento de los SCP, si se identifica el factor etiológico de la alteración del comportamiento, se inicia su tratamiento y se observa la evolución (Olazarán-Rodríguez et al., 2012).

- **Efectos secundarios de medicación:** la toxicidad medicamentosa es un precipitante muy común de alteración del comportamiento. La identificación del medicamento o interacción de fármacos (en la demencia es muy frecuente la polimedicación) es la primera intervención por realizar. El ajuste de tratamiento y control de polimedicación es uno de los principales factores para control de los SCP.
- **Evaluación del dolor:** el dolor y la dificultad para expresarlo, es muy común que desencadene trastornos del comportamiento en los pacientes con demencia. El tratamiento del dolor, utilizando el ascensor propuesto por la OMS, puede mejorar los trastornos del comportamiento evitando efectos secundarios innecesarios (estreñimiento, somnolencia, etc.).
- **Delirium:** estado confusional agudo que cursa con alteración de la atención, suele ser fluctuante a lo largo del día. Las causas más frecuentes son enfermedad concomitante (ITU o neumonía), intoxicación (medicamentosa o de alguna sustancia) o efectos secundarios medicamentosos.
- **Depresión:** los trastornos del comportamiento pueden ser la primera manifestación de los trastornos del estado de ánimo. El tratamiento antidepressivo en estos casos es más efectivo que los ansiolíticos.
- **Trastornos del sueño:** son muy comunes en la demencia. La higiene del sueño y atención psicológica deben ir antes del tratamiento farmacológico.
- **Errores perceptivos:** pueden ser visuales o auditivos. La disminución en los sentidos puede acelerar el deterioro cognitivo y la aparición de trastornos del comportamiento.

Los SCP más frecuentes son los delirios (10-73%); alucinaciones (12-49%) e identificaciones erróneas (16%). Tanto su manejo como su descripción se desarrollan en los siguientes apartados (García-Alberca, 2015; Olazarán-Rodríguez et al., 2012; Pérez Romero y González Garrido, 2018):

- **Alteración del pensamiento:** creencias o narraciones erróneas o falsas (interpretaciones, identificaciones, delirios, fabulaciones. Para evitar su aparición se deben evitar los desencadenantes. El manejo familiar se debe dirigir a orientación o distracción con otros temas sin nombrar el contenido del

pensamiento alterado. En caso necesario, estaría indicado la prescripción de neurolépticos.

- **Ilusiones y/o alucinaciones:** percepciones distorsionadas (ilusiones) o falsas (alucinaciones). El tratamiento no farmacológico y farmacológico es similar a las alteraciones del pensamiento.
- **Agresividad:** conducta física o verbal que puede causar daño moral o físico. Para evitar su aparición es necesario conocer los gustos anteriores, promover su autonomía, mantenimiento de su propia dignidad, etc. en caso de no ser efectivo, se puede pautar memantina, ISRS o neurolépticos.
- **Depresión y/o ansiedad:** tristeza, anhedonia o sentimiento de pérdida de control excesivo o injustificado. La prevención se basa en la identificación del posible desencadenante y/o reducción de los estímulos aversivos. Sería adecuada la psicoterapia, actividades lúdicas y ejercicio físico. En caso de no ser efectivo, uso de antidepresivos y/o asociación de neurolépticos.
- **Euforia y/o desinhibición:** humor anormalmente elevado y falta de tacto social con el lenguaje. El abordaje no farmacológico se basa en no imitar ni trivializar la conducta del paciente y estudio de los posibles desencadenantes. Se puede prescribir neurolépticos y en situaciones específicas paroxetina o acetato de ciproterona (exceso de lívido).
- **Hiperactividad motora:** aumento de la deambulación. El manejo inicial es un uso adecuado de calzado, espacios seguros (evitar caídas), no tratar de detenerlo/a. El uso de terapia es el único recomendado.
- **Alteración del sueño:** pérdida de ciclo sueño-vigilia fisiológico. Como primera medida, la realización de actividades durante el día, reducir horas de siesta, retraso a la hora de acostarse, evitar ruidos e iluminación excesiva durante las horas de sueño. El abordaje farmacológico en caso de no ser efectivas las anteriores medidas: antidepresivos y/o neurolépticos.

La mayoría de las guías clínicas y protocolos para el tratamiento de SCP recomiendan como primera elección los tratamientos no farmacológicos como primera elección. A continuación se muestran los principales grupos de síntomas y su tratamiento farmacológico con adecuado nivel de evidencia (Agüera-Ortiz et al., 2017; Martín Carrasco et al., 2019; Olazarán-Rodríguez et al., 2012; Press y Alexander, 2020a; Sagrario-Manzano et al., 2018; Yiannopoulou y Papageorgiou, 2020).

- **Tratamiento estado depresivo:** el uso de antidepresivos en la práctica clínica muestra resultados variables. Los más indicados son:
 - o **Inhibidores de la recaptación de serotonina o ISRS:** particularmente el **citalopram** (10-20 mgs/24hrs): Indicado para el manejo de la agitación y paranoia en pacientes con DTA; menor evidencia con relación a los trastornos neuroconductuales; **Escitalopram** (5-20 mgs/24hrs): mismas características que el citalopram; **Sertralina** (25 mgs/24hrs): uso indicado con depresión y DTA.; **Fluoxetina** (5-60 mgs/24hrs): uso indicado para hipersomnia y depresión.
 - o **Inhibidores de recaptación de serotonina y noradrenalina:** **Venlafaxina** (37,5-225 mgs/24hrs) y **Desvenlafaxina** (50 mgs/24hrs): indicado el uso en depresión melancólica e hipersomnia, uso si dolor como concomitante a DTA; **Duloxetina** (10-60 mgs/24hrs): uso indicado con síntomas depresivos en DTA con dolor concomitante (sobre todo neuropático).
 - o **Antidepresivos atípicos:** **Mirtazapina** (7,5-60 mgs/24hrs): no ha mostrado mejoría en los síntomas neuropsiquiátricos, pero mejora el insomnio y apetito; **Trazodona** (12,5-100 mgs/24hrs): pertenece al grupo SARI (ISRS y antagonista de los receptores 5HT₂). Se comienza con 25mg antes de acostarse. Indicado para episodios depresivos y

estados mixtos de depresión y ansiedad, especialmente indicado en insomnio; **Bupropion** (75-150 mgs/24hrs): indicado en estados depresivos con baja energía y apatía, especialmente indicado en estados depresivos y parkinson.

- **Antidepresivos tricíclicos:** pueden causar mayor confusión. Mejoran estados depresivos. **Nortriptilina** (10-100 mgs/24hrs): indicado como hipnótico, puede ser usado en estados de melancolía, ansiedad y depresión como segunda línea de tratamiento.
- **Tratamiento trastornos del sueño: Hipnóticos:**
 - **Melatonina:** la alteración del ritmo circadiano (sueño-vigilia) está asociado a ánimo depresivo, deterioro cognitivo y alteración en la conducta; los estudios actuales muestran un beneficio en el uso en la DTA. El rango de dosis se sitúa entre los 1,5-10 mgs/24hrs.
- **Tratamiento apatía:**
 - **Metilfenidato:** muestra beneficios en la apatía en pacientes con DTA. Dosis 5-10 mgs/24hrs.
- **Tratamiento psicosis/delirium:** no deben ser utilizados de uso rutinario en DTA, aunque se ha observado que casi un 70% de los mayores de 75 años recibe tratamiento antipsicótico durante largo período de tiempo. Se autoriza su uso en síntomas refractarios o severos (alucinaciones, paranoia, etc.). Incrementan el riesgo de mortalidad en uso prolongado (atípicos). En proceso agudo (delirium) como primera opción risperidona (0,5-2 mgs VO) y/o haloperidol 1-5 mgs (1-5 mgs SC/IV) y/o tiaprida (100-200 mgs IM) y/o olanzapina (10 mgs IM) y/o aripiprazol (3,75 mgs IM); en caso de delirium por privación las opciones son: lorazepam 1-2 mgs/4-6 hrs; clonacepam 0,5-1 mgs/4-6 hrs; clometiazol 192-384 mgs/4-6 hrs; tiaprida 50-200 mgs/8hrs.
 - **Olanzapina:** dosis de 2,5-5 mgs/24hrs. Resultados modestos en el control de síntomas neuropsiquiátricos tanto en DTA como Demencia vascular.
 - **Risperidona:** dosis máxima 2 mg/24hrs. Modestos resultados en control de síntomas neuropsiquiátricos en demencia.
 - **Quetiapina:** dosis 25-75 mgs/24hrs. Resultados variables en los estudios realizados en control de síntomas psicóticos de la DTA.
 - **Aripiprazol:** dosis 5mgs/24hrs. Escasa evidencia en DTA.

Tratamientos farmacológicos sin evidencia o con resultados inciertos: la mayoría de ellos tienen una adecuada indicación como estabilizadores del humor, sin haber podido demostrar eficacia en el tratamiento de los SCP de la DTA: Carbamacepina; Ácido valproico; gabapentina y lamotrigina. Los antipsicóticos típicos (haloperidol) muestran beneficios en el control puntual de la agresividad, sin tener indicación para el control de síntomas neuropsiquiátricos crónicos. Tratamientos farmacológicos contraindicados: a la cabeza de estos medicamentos se encuentran las benzodiazepinas (Lorazepam): no están indicados en los síntomas neuropsiquiátricos de la DTA (con excepción del uso en un episodio puntual) (Agüera-Ortiz et al., 2017; Martín Carrasco et al., 2019; Olazarán-Rodríguez et al., 2012; Press y Alexander, 2020a; Sagrario-Manzano et al., 2018; Yiannopoulou y Papageorgiou, 2020).

4.3.- Tratamiento no farmacológico

La indicación de tratamiento no farmacológico en la DTA está avalada por los resultados en las diferentes revisiones y metaanálisis. Los más relevantes con efecto positivo en la función cognitiva, disminución de los SCP y mejora de la calidad de vida son el ejercicio físico y estimulación cognitiva (Alzheimer's association, 2019).

En el delirium o síndrome confusional agudo hiperactivo, antes de tratar farmacológicamente, se recomienda evaluar los factores médicos (polifarmacia, infecciones, estreñimiento, etc.) y ambientales. Las intervenciones con cuidadores/as y entrenamiento en manejo de síntomas se ha mostrado más eficiente que el tratamiento farmacológico (Agüera-Ortiz et al., 2017).

Algunos de los tratamientos no farmacológicos en la DTA son (Balea-Fernández, 2007; García-casal et al., 2017; Gómez Gallego y Gómez García, 2017; Rodríguez-Riaño y Basto-Moreno, 2012; Sagrario-Manzano et al., 2018):

- **Programa de interacción comunicativa:** mejoría cognitiva y uso de habilidades no verbales en la comunicación.
- **Estimulación cognitiva:** sus beneficios son aditivos a los efectos farmacológicos. Además de la mejoría en el plano cognitivo, se observan mejoras en el estado de ánimo, conducta y funcionalidad.
- **Estimulación electrofisiológica:** *estimulación magnética transcraneal repetida/corriente directa* mejoran la función cerebral y cognitiva. Los resultados muestran diferencias metodológicas y los beneficios han de considerarse de manera cautelosa, por lo tanto, no se dispone de suficiente evidencia para su recomendación.
- **Rehabilitación reconocimiento emociones combinada con estimulación cognitiva:** la combinación de ambos tratamientos se demuestra más eficaz que la estimulación cognitiva aislada.
- **Ejercicio físico:** existe evidencia de su utilidad en la mejoría cognitiva en pacientes con DTA.
- **Musicoterapia:** se han relacionado la aplicación de programas de musicoterapia con mejoría cognitiva, conductual y psicológica en la DTA.

	Aspectos esenciales	Formato	Pacientes	Beneficios (área y tamaño del efecto)
Estimulación cognitiva grupal	Implicación en actividades verbales (orientación, recuerdo, asociaciones, etc.) y de otro tipo con el fin de promover el funcionamiento cognitivo y social.	30-60 min. 3-5/semana. 4-11 semanas	GDS 5-6, con SCP. Residencia u hospital de larga estancia.	SCP: 0,61 (0,09-1,12).
		30-45 min. 2-3/semanas 8-10 semanas	GDS 4-6. Residencia o centro de día.	Bienestar psicológico del cuidador 0,9 (0,01-1,79).
Estimulación cognitiva grupal enriquecida	Estimulación cognitiva más alguna otra técnica (reminiscentia, relajación, apoyo, etc.).	90 min. 1-2/semana. 10-52 semanas	GDS 3-5. No institucionalizados	SCP: 0,6 (0,18-1,03).
Intervención conductual	Análisis y modificación de los antecedentes y consecuencias de la conducta (evitar desencadenantes, refuerzo positivo, etc.).	Sesiones individuales o grupales con el cuidador familiar o profesional, a veces junto al paciente. 30 min. 1/semana-1/mes.	GDS 4-6 con SCP. No institucionalizados.	SCP: 0,57 (0,21-0,92).
Entrenamiento del cuidador profesional en el manejo general de la persona con demencia	Educación de auxiliares y resto de personal directamente implicado en los cuidados acerca de la demencia, experiencias de las personas con demencia, habilidades de comunicación y manejo conductual.	Talleres grupales seguidos de sesiones individuales. 30 min. 3/mes,8 semanas-3 meses.	GDS 4-7 con SCP. Residencia o vivienda tutelada.	SCP: 0,22 (0,02-0,43).
Educación del cuidador (afrontamiento, sesiones individuales)	Valoración individualizada, información, solución de problemas, reestructuración cognitiva y apoyo emocional, para aliviar el estrés del cuidador.	Sesiones habitualmente en el domicilio. 45-90 min. (seguimiento telefónico 1/semana-1/3 mes, 6 semanas-24 meses.	GDS 4-6. No institucionalizados	Estado de ánimo del cuidador: 0,27 (0,03-0,51).

Tabla 14: Terapias no farmacológicas que mejoran los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia y/o bienestar del cuidador/a. Fuente Olazarán-Rodríguez et al. (2012.p.604).

Los avances en nuevas tecnologías de la información y comunicación (NTIC's), tanto teléfono, como vídeo u ordenador, sirven de soporte para los cuidadores informales de pacientes con DTA. En una revisión sistemática realizada en 2019 se concluye que las intervenciones con NTIC's proporcionan un gran apoyo para los cuidadores informales, disminuyendo síntomas de ansiedad, depresión, síndrome del quemado (burned). Por lo tanto, aumenta la mejoría en el cuidado de los pacientes con DTA en domicilio (Lucero et al., 2019).

5.- Imagen Hiperespectral

La Imagen Hiperespectral (HSI) es una modalidad de imagen emergente, no ionizante, no invasiva, con múltiples aplicaciones. Deriva del campo de la teledetección, desarrollada inicialmente por la NASA para la exploración espacial y observación de la tierra. Ofrece un gran potencial (como técnica no invasiva) tanto en la exploración anatómica, fisiológica y patológica, así como en el campo del diagnóstico y tratamiento quirúrgico (desarrollado fundamentalmente en oncología). La imagen hiperespectral (HS) adquiere datos en tres dimensiones (hipercubo) con dos dimensiones espaciales y una dimensión espectral. Permite la adquisición de gran número de bandas espectrales en parte del espectro electromagnético, principalmente en: ultravioleta (UV rango espectral 200-400 nm), visible (VIS rango espectral 400-780 nm) e infrarrojo cercano (NIR rango espectral 780-2500 nm). Los sensores hiperespectrales miden la señal agregada de radiación reflejada, absorbida o emitida a longitudes de onda específicas del material que está siendo observado. La resolución espectral se refiere al máximo número de bandas espectrales que pueden ser resueltas con un cámara HS; por otro lado, la resolución espacial es definida como el tamaño del objeto más pequeño que puede ser grabado por la cámara (Fabelo-Gómez, 2019; Goetz, 2009; Halicek et al., 2019; Lu y Fei, 2014; Ma et al., 2017; Ortega, Guerra, et al., 2019).

La imagen Multiespectral e Hiperespectral son técnicas de imagen óptica con el potencial para transformar, entre otras cuestiones, la forma en que se realizan las cirugías ya que son capaces de mostrar la caracterización de tejidos (sano/patológico) en tiempo real (adquisición de datos del cubo hiperespectral entre 5-30 segundos). El principal problema encontrado durante el desarrollo de la técnica de HSI fue la interpretación de la ingente cantidad de datos que la técnica proporciona. En la actualidad se han propuesto varias herramientas de aprendizaje automatizado basadas en Inteligencia Artificial, siendo las de Deep Learning) las que mejores resultados ofrecen hoy en día (Ma et al., 2017; Shapey et al., 2019).

Los tejidos biológicos son heterogéneos en su composición con variaciones espaciales en propiedades ópticas. La luz absorbida por los componentes del tejido se convierte en calor o irradiación en forma de luminiscencia (fluorescencia o fosforescencia). Así, se pueden obtener firmas espectrales de cada píxel de imagen. La HSI captura imágenes desde múltiples bandas espectrales estrechas (desde decenas a cientos) cubriendo un cierto rango de espectro electromagnético, mientras que las imágenes convencionales (RGB) solamente muestran tres bandas espectrales anchas: rojo, verde y azul (Fabelo-Gómez, 2019; Lu y Fei, 2014; Shapey et al., 2019).

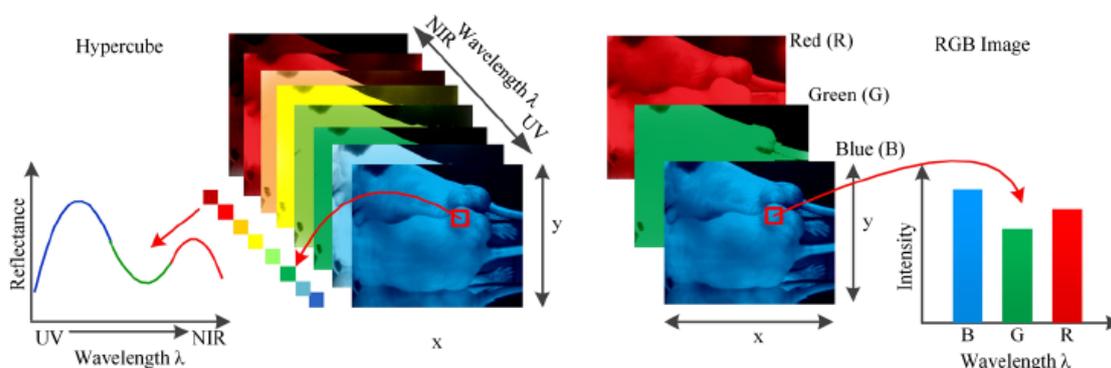


Figura 36: Comparación entre el hipercubo e imagen RGB. Fuente lu y Fei (2014.p.4)

La evolución de la aplicación de esta técnica se resumen en tres grandes retos a batir (Lu y Fei, 2014):

1. La adquisición de conjunto de datos HSI en vídeo de alta resolución, adquisición e intervención en tiempo real (intraoperatoria). Los avances en esta investigación proporcionan más información para poder diferenciar variaciones espectrales y espaciales de los diferentes tipos de tejido.
2. Aumentar la cantidad de bases de datos adquiridos para proporcionar mayor calidad de información diagnóstica, generando mapas cuantitativos de diferentes tipos de tejidos. Los avances en los algoritmos de clasificación diferenciaran con mayor exactitud tejidos sanos, premalignos y malignos.
3. Ampliar las bases de datos espectrales para facilitar la identificación de biomarcadores moleculares que pueden ser útiles para la detección temprana de cáncer.

Existen tres métodos principales para la adquisición de datos HSI: **escaneo espacial** (captura simultáneamente el espectro completo de todas las longitudes de onda para cada píxel o línea de píxeles; **escaneo espectral o escaneo de longitud de onda** (normalmente se usa en una sola exposición para adquisición simultánea de toda la escena de una sola vez para cada longitud de onda con un conjunto de detectores espaciales 2D); **imágenes instantáneas** (uso de elementos dispersivos para la adquisición de todo el hipercono tridimensional en una sola exposición sin utilizar ningún mecanismo de escaneo). HSI espacialmente tiene una resolución angular de aproximadamente $0,0075^\circ$ y distingue alrededor de 400 direcciones angulares en un rango de $\pm 15^\circ$ (Faraji-Dana et al., 2019; Shapey et al., 2019).

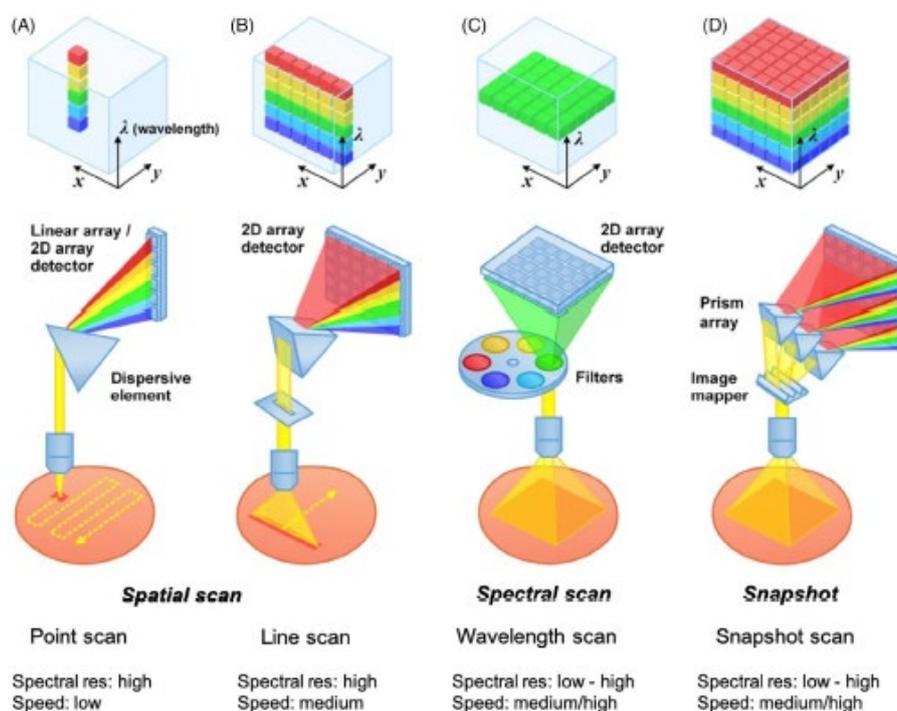


Figura 37: Métodos de adquisición de imágenes hiperespectrales. Fuente Shapey et al. (2019.p.3)

Su aplicación se extiende a muchos otros campos ajenos a la medicina: arqueología, naturaleza, conservación de arte, calidad y seguridad alimentaria, etc. es sensible para la detección de diferentes firmas espectrales entre tejidos/materiales no

distinguibles con otras técnicas. Entre sus características está su rapidez, monitoreo y adecuado coste-efectividad (Faraji-Dana et al., 2019; Liu et al., 2020).

Tal y como se ha visto en la figura 37, para la adquisición se usan cuatro tipos principales de cámara en función del método de adquisición de imagen, que dependerá de la necesidad tanto de almacenaje de datos como de tejido en estudio, tal y como se describen en la figura 38.

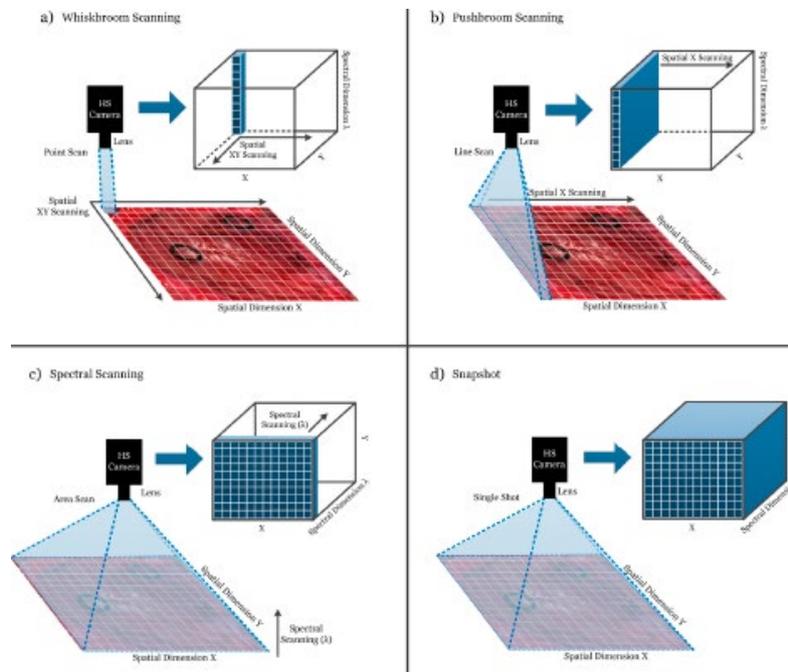


Figura 38: Tipos de cámara Hiperespectral y métodos de adquisición y almacenaje de datos. a) cámara Whiskbroom; b) cámara Pushbroom; c) cámara Hiperespectral basada en escaneo espectral y d) cámara Snapshot. Fuente Halicek et al. 2019.p.4.

El avance tanto en investigación como en desarrollo de HSI ha proporcionado la capacidad para el uso de HSI en microscopía. Esta nueva aplicación tecnológica capacita la exploración de rangos espectrales más allá de los 1.000 nm. En la figura 39 se muestra el desarrollo de una cámara Hiperespectral compacta, de bajo coste, con mayor portabilidad compatible con tecnologías NOEMS-FPI (MFPI) y Piezo-FPI (PFPI) desarrollada en la ULPGC-IUMA (Ortega, Guerra, et al., 2019; Trops et al., 2019).

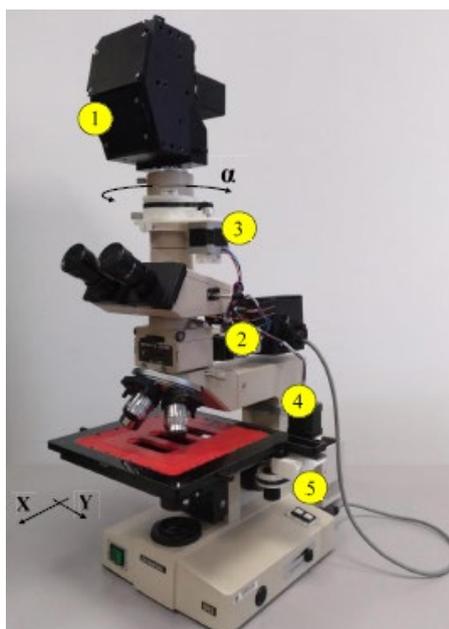


Figura 39: Sistema de adquisición. 1) cámara Hiperespectral para la detección en el espectro visible e infrarrojo cercano (VNIR); 2) controlador del sistema mecánico; 3) mecanismo de alineamiento de la cámara; 4) motor para control del movimiento de la muestra; 5) transmisión impresa en 3D. Fuente Ortega et al. (2019,p.122477).

Entre otras funciones, las HSI se han aplicado para el screening y diagnóstico de enfermedades autoinmunes y leucemia linfoblástica aguda. Mediante esta técnica se puede identificar y clasificar a los leucocitos (específicamente estudiando el contenido del núcleo) (Hu et al., 2020); estudio de consecuencias en piel y tejido subcutáneo (visualización y cuantificación completa de los cambios en oxigenación y perfusión) tras exposición de radiaciones ionizantes (Chin et al., 2012); detección (diferenciar hipertrofia benigna de próstata vs adenocarcinoma) y determinación de márgenes (resección) de cáncer de próstata (Akbari et al., 2012). En una revisión sistemática sobre el uso de HSI tanto en diagnóstico como tratamiento quirúrgico de cáncer, se mostró su utilidad en cáncer gastrointestinal, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, cáncer tracto aéreo y digestivo, cáncer cerebral (Halicek et al., 2019).

HS permite capturar gran cantidad de datos espectrales que contienen información precisa de cada material o sustancia presente en la escena observada (Khan et al., 2018). Esta información espectral detallada se está volviendo especialmente interesante en el campo médico (Halicek et al., 2019; Ortega, Fabelo, et al., 2019; Ortega, Halicek, Fabelo, Callico, et al., 2020). Sin embargo, cada píxel de una imagen HS puede ser una mezcla de elementos puros que contribuyen a formar la firma espectral de ese píxel. En este sentido, SU intenta resolver este problema de mezcla realizando una separación de fuente ciega de la firma espectral de píxeles mixtos en una colección de firmas espectrales de material puro (llamadas endmembers) y sus proporciones correspondientes (llamadas abundancias), es decir, cada píxel en la imagen hiperespectral se puede considerar como compuesto por una combinación lineal de espectros terrestres o endmembers, contribuyendo cada endmember a los espectros de píxeles. La SU se ha empleado en muchas aplicaciones utilizando imágenes hiperespectrales. En definitiva, spectral unmixing consiste en estimar la fracción del área de píxeles cubierta por cada material presente en la escena (Bioucas-Dias et al., 2012).

Spectral unmixing se divide en dos tareas principales: extracción de endmembers y estimación de abundancia. La primera tarea está relacionada con la identificación de los endmembers presentados en una imagen HS, mientras que la

segunda tiene como objetivo estimar las proporciones de cada endmember en cada píxel de una imagen HS. Para tal fin, se han desarrollado varios algoritmos en la literatura (Bioucas-Dias et al., 2012). No obstante, muchos de estos algoritmos requieren conocimientos previos sobre el número de endmembers que se extraerán (Lovrek et al., 2008).

6.- Objetivos e hipótesis

6.1.- Objetivos

1. Identificar los factores de riesgo más relevantes para el diagnóstico de TNCM mediante técnicas de machine learning y algoritmos de optimización.
2. Verificar la existencia de diferencias en los factores de riesgo, usando imagen hiperespectral del plasma sanguíneo y analítica entre sujetos con/sin diagnóstico de trastorno neurocognitivo mayor.

6.2.- Hipótesis

1. Los factores de riesgo cardiovascular tienen una presencia estadísticamente mayor en el grupo de control que en el experimental.
2. Se espera que existan diferencias significativas en las variables intelectuales entre el grupo de control y el experimental.
3. Se estima que las relaciones sociales y familiares tenga una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de control y el experimental.
4. Se espera que no existan diferencias estadísticamente significativas de las variables sociodemográficas entre el grupo de control y el experimental.
5. Se espera que existan diferencias significativas en las variables clínicas entre el grupo de control y el experimental.
6. La imagen hiperespectral captura cientos de longitudes de onda en el espectro visible e infrarrojo, creando una firma espectral característica para el Trastorno Neurocognitivo Mayor.
7. Existen diferencias estadísticamente significativas entre las muestras analizadas mediante imagen hiperespectral entre el grupo de control y el experimental.

7.- Metodología

7.1.- Diseño

El diseño de esta investigación es de tipo observacional analítico. Se diseñaron dos grupos de investigación: grupo experimental (sujetos que cumplen criterios de inclusión para formar parte del grupo experimental) y control (sujetos que cumplen criterios para formar parte del grupo de control). En cuanto a la temporalidad es de tipo *retrospectivo* con el análisis multicausal (factores de riesgo) de la DTA y prospectivo para el análisis mediante imagen hiperespectral de la muestra de plasma sanguíneo.

El análisis hiperespectral se realizó con el método de doble ciego, es decir, el técnico encargado de la realización de la huella hiperespectral desconocerá cualquier dato sobre la muestra analizada. Además, se evitará cualquier tipo de sesgo del observador.

7.2.- Muestra

La muestra se obtuvo con población a nivel local (se incluye la ciudad de Gran Canaria y Lanzarote). La aleatorización de la muestra se justifica porque todos los sujetos de los estratos de población incluida tuvieron la misma posibilidad de ser seleccionados en la muestra, siempre con el criterio de voluntariedad y con la firma del documento de consentimiento informado. Para la inclusión de los grupos (experimental y control) se aplicaron de manera estricta los criterios de inclusión. En este sentido, no ha existido ningún tipo de sesgo que favorezca o perjudique alguna característica particular de los sujetos.

La muestra con Trastorno neurocognitivo (grupos experimental) será seleccionada entre la población de pacientes atendidos en los distintos centros de atención a la Demencia de la Isla de Lanzarote y las Palmas de G.C. (Hospital Insular de Lanzarote, Centro Alzheimer de Gran Canaria y Hospital Insular de Gran Canaria), mientras que la muestra de control fue seleccionada entre la población de Lanzarote que acude al del Hospital Insular de Lanzarote y participantes en el programa de Peritia et Doctrina (ULPGC).

Para el cálculo del tamaño muestral, se emplearon los datos de los factores de riesgo (media tanto de los RR como del OR). Se aplican las fórmulas estándar para el cálculo de casos y controles con los siguientes datos: frecuencia de exposición (aproximadamente 40%), Odds ratio aproximado 2, nivel de seguridad 95% y poder estadístico 80%. Con estos datos, se estimó que el n de la muestra está en 90 sujetos (45 sujetos en el grupo experimental y 45 en el control).

Para completar el total de la muestra, el trabajo se divide en dos fases:

1. **Muestra procedente de Gran Canaria:** se esperaba seleccionar 50 sujetos (25 del grupo experimental y 25 del grupo control) según la siguiente secuencia:
 - a. **Grupo experimental:** el investigador principal se puso en contacto con la presidenta de la Asociación de Enfermos de Alzheimer de Canarias. Se solicitó la presentación del proyecto y la participación a los familiares mediante correo electrónico y se propuso una reunión grupal para resolver todas las dudas planteadas. Tanto para los voluntarios/as del centro de día como de la residencia, se aplicaron los criterios de inclusión, aquellos que formaron parte del grupo experimental y con el consentimiento informado de los tutores, se realizó la extracción

sanguínea (por personal de enfermería del centro) al sujeto y se realizó la entrevista con el familiar con la finalidad de completar los datos (hoja de recogida de datos, más adelante mostrada). Los tubos con la muestra de sangre fueron transportados al departamento de farmacología para su centrifugado congelación en un período que no excedió de las 2 horas. Estos tubos fueron marcados con un código de identificación, del que solamente tuvo conocimiento el investigador principal del proyecto.

- b. **Grupo control:** el investigador principal se puso en contacto con el director del programa de Peritia et doctrina de la ULPGC. Tras la autorización del director del programa de Peritia et Doctrina, se realizó una charla sobre los objetivos y procedimiento de la investigación. Después de esta charla, se pasaron una hoja donde se anotaron los voluntarios para el proyecto, éstos fueron citados en una sala del mismo centro para la selección según los criterios de inclusión. Los/as voluntarios/as del trabajo fueron citados en el mismo centro para la extracción de sangre (por personal diplomado en enfermería). Los tubos con la muestra de sangre fueron transportados al departamento de farmacología para su centrifugado congelación en un período que no excedió de las 2 horas. Estos tubos fueron marcados con un código de identificación, del que solamente tuvo conocimiento el investigador principal del proyecto.
2. **Muestra procedente de Lanzarote:** la población de la que se extrajo la muestra la componen los pacientes que acuden a consultas externas del servicio de geriatría del Hospital Insular de Lanzarote. En primer lugar, se solicitó la autorización del director del hospital. Una vez obtenida la autorización, la muestra se pretendió completar de manera intencional hasta completar 25 sujetos que cumplan criterios del grupo experimental y 25 que cumplan criterios del grupo de control, la inclusión en la muestra se realizó de manera aleatoria. Al finalizar la consulta se explicó el objetivo de la investigación y se mostró el consentimiento informado. Aquellos pacientes que aceptaron formar parte de la investigación se les extrajo la muestra sanguínea para su posterior centrifugado y congelación en las instalaciones del propio centro hospitalario. Una vez realizado el primer paso, los pacientes y/o familiares fueron citados en horario no laboral para la realización de la entrevista y recogida de datos. No se realizó, en ningún caso una apertura de su expediente médico por ninguno de los medios (drago, centricity ni infinity) ni se modificaron tratamientos ni procedimientos.

7.3.- Descripción de variables

7.3.1.-Variables independientes.

a. Variables sociodemográficas:

- i. **Edad:** variable cuantitativa continua.
- ii. **Sexo:** variable cualitativa dicotómica expresada en términos de: 1: varón; 2: mujer.
- iii. **Estado civil:** variable cualitativa expresada en términos de: 1: soltero/a; 2: casado/a; 3: viudo/a; 4: divorciado/a.
- iv. **Actividad laboral anterior a la jubilación:** variable cualitativa expresada en términos de 1: trabajador cualificado; 2: trabajador no cualificado; 3: empresario; 4: ama de casa.
- v. **Formato de convivencia:** variable cualitativa expresada en términos de: 1: convivencia con cónyuge, 2: vive solo/a; 3: vive con alguno de sus hijos/familiares; 4: vive en residencia.
- vi. **Nivel educativo:** variable cualitativa expresada en términos de: 1.- sin estudios; 2: estudios primarios; 3: estudios medios; 4: estudios universitarios.
- vii. **Actividad intelectual anterior a los 65 años:** variable cuantitativa expresada en términos de: 1: leía más de 10 libros/año o periódico diario; 2: entre 5-10 libros/año o periódico 2/3 veces/semana; 3: lectura escasa.
- viii. **Relaciones sociales:** variable cualitativa expresada en términos de: 1: buenas; 2: normales; 3: inexistentes.

b. Variables clínicas:

- i. **Antecedentes psiquiátricos:** variable cualitativa expresada en términos de: 1: depresión; 2: Otros antecedentes; 3: sin antecedentes.
- ii. **Antecedente de patología cardiológica:** variable cualitativa expresada en términos de: 1: isquémica; 2: fibrilación auricular; 3: otras patologías; 4: sin antecedentes.
- iii. **Antecedente de patología neurológica:** variable cualitativa expresada en términos de: 1: Ictus/AIT; 2: Cefalea/migraña; 3: Traumatismo Craneoencefálico moderado/grave; 4: epilepsia; 5: sin antecedentes.
- iv. **Antecedente de patología renal:** variable cualitativa expresada en términos de: 1: ERC; 2: otras patologías; 3: sin patología.
- v. **Antecedente de patología pulmonar:** variable cualitativa expresada en términos de: 1: EPOC; 2: cáncer; 3: otras patologías; 4: sin patologías.
- vi. **Antecedentes familiares con demencia:** variable cualitativa expresada en términos de: 1: padre/madre; 2: otros familiares; 3: sin antecedentes.
- vii. **Fumador/a:** Variables cualitativa expresada en términos de: 1: fumador/exfumador; 2: no fumador ni exfumador.
- viii. **Alcohol:** Variables cualitativa expresada en términos de: 1: Elevado; 2: Moderado; 3: Leve; 4: Nunca.
- ix. **Hipertensión anterior a los 60 años:** Variable dicotómica: 1: sí, 2: no.
- x. **Tensión Arterial Sistólica (TAS):** variable cuantitativa continua.
- xi. **Tensión Arterial Diastólica (TAD):** variable cuantitativa continua.
- xii. **Diabetes Mellitus:** variable cualitativa dicotómica: 1: sí; 2: no.
- xiii. **Puntuación Pfeiffer:** variable cuantitativa
- xiv. **Puntuación índice de Barthel:** variable cuantitativa (puntuación mínima 0, máxima 100).

c. Variables analíticas:

- i. **Hemoglobina (Hb):** variable cuantitativa expresada en gr/dl (valores de referencia entre 12-16 gr/dl).
- ii. **Volumen Corpuscular Medio (VCM):** variable cuantitativa expresada en fl (valores de referencia entre 80-99 fl).

- iii. **Hemoglobina Corpuscular Media (HCM):** variable cuantitativa expresada en pg(valores de referencia entre 26-320pg).
 - iv. **Plaquetas:** variable cuantitativa expresada x 10³/uL (valores de referencia entre 120 10³-400 10³uL).
 - v. **Leucocitos:** variable cuantitativa expresada x 10³/uL (valores de referencia entre 4 10³-12 10³uL).
 - vi. **Neutrófilos:** variable cuantitativa expresada x 10³uL (valores de referencia entre 1.9 10³-8 10³uL).
 - vii. **Linfocitos:** variable cuantitativa expresada x 10³uL (valores de referencia entre 0,9 10³-5.2 10³uL).
 - viii. **Monocitos:** variable cuantitativa expresada x 10³uL (valores de referencia entre 0,16 10³-1 10³uL).
 - ix. **Glucosa:**variable cuantitativa expresada en mg/dl (valores de referencia entre 70-110 mgr/dl).
 - x. **Creatinina:** variable cuantitativa expresada en mg/dl (valores de referencia entre 0.51-0.95 mgr/dl).
 - xi. **Filtrado Glomerular (estimado mediante CKD-EPI):** variable cuantitativa expresada en mL/min (valores de referencia entre 60-999 mL/min).
 - xii. **Sodio:** variable cuantitativa expresada en meq/l (valores de referencia entre 135-145 meq/l).
 - xiii. **Potasio:** variable cuantitativa expresada en meq/l (valores de referencia entre 35-45 meq/l).
 - xiv. **Alanina Aminotransferasa (ALT):** variable cuantitativa expresada en U/L (valores de referencia es entre 5-41 UI/L).
 - xv. **Colesterol (total):** variable cuantitativa expresada en mg/dl (valores de referencia entre 150-200 mg/dl).
 - xvi. **Colesterol LDL:** variable cuantitativa expresada en mg/dl (valores de referencia entre 90-160 mg/dl).
- d. **Imagen hiperespectral macroscópica (espectro de reflexión):** variable cualitativa dicotómica expresada en términos de: 1: positivo; 2: negativo.
- e. **Imagen hiperespectral microscópica (espectro de absorción):** variable cualitativa dicotómica expresada en términos de: 1: positivo; 2: negativo.

7.3.2.- Variable dependiente

Trastorno neurocognitivo: variable cualitativa expresada en términos de: 0: no trastorno neurocognitivo; 1: Trastorno neurocognitivo.

7.4.- Procedimiento

Al formar parte de un programa de doctorado, fue debidamente presentado en la comisión del doctorado para su aprobación.

La segunda parte de la investigación se centró en la realización del proyecto y solicitud de autorización del Comité de Ética de la Investigación/Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEI/CEIm) del H.U.G.C. Dr. Negrín. Se aprobó el proyecto en el Acta 2/2019 (8 de marzo de 2019) (ANEXO I). A partir de este momento se inició la recogida de información de los sujetos según los siguientes criterios:

Criterios de selección de la muestra:

Para la selección de la muestra, se han elaborado los criterios de inclusión. A continuación, se desarrollan los criterios de los dos grupos de trabajo (experimental y control):

- El grupo control está formado por personas mayores de 65 años que fueron seleccionadas de manera aleatoria en los centros anteriormente nombrados. Cumplen los siguientes criterios de inclusión:
 - o Ser mayor de 65 años.
 - o No tener diagnóstico de Trastorno neurocognitivo (ni mayor ni menor).
 - o Los errores en el test Pfeiffer menor o igual a 2.
 - o Presentar analítica sanguínea de no más de 6 meses anteriores a la toma de muestra en situación clínica basal.
- El grupo experimental se seleccionó entre el grupo de pacientes de los hospitales anteriormente nombrados y el Centro Alzheimer de Las Palmas de G.C. Los seleccionados cumplen los siguientes criterios de inclusión:
 - o Ser mayor de 65 años.
 - o Tener diagnóstico de trastorno neurocognitivo mayor.
 - o El diagnóstico de Trastorno neurocognitivo mayor no ser secundario a enfermedad cerebrovascular.
 - o Tener analítica sanguínea de no más de 6 meses anteriores a la toma de muestra en situación clínica basal.
 - o Poder tener una entrevista con un familiar de primer grado o tutor/a que sea cuidador/a principal.

En ambos grupos se aplica la misma metodología del protocolo: información del proyecto de investigación, solicitud de participación y firma del consentimiento informado (ANEXO II). Los sujetos del grupo control firman el documento de autorización, en caso del grupo experimental, será el/a cuidador/a principal el/a responsable de la autorización. Seguidamente se realiza la entrevista (en caso del grupo experimental será necesaria la presencia del cuidador/a principal) y extracción de sangre en tubo de coagulación (tapa azul: contiene citrato sódico como un anticoagulante reversible). La entrevista se realiza siguiendo los pasos expuestos en la hoja de recogida de datos (ANEXO III). En los casos que cumplan los criterios de grupo control, los datos son recogidos con el relato del sujeto, en los casos del grupo experimental, los datos son recogidos según el relato de/la cuidador/a principal.

Secuencia temporal:

El procedimiento siguió la siguiente secuencia temporal entre el 15 de marzo al 1 de octubre del 2019:

1. Tras la autorización de la presidenta de la Asociación de Alzheimer, se realizó una charla sobre los biomarcadores en Alzheimer, donde se explicó el contenido y objetivos de este trabajo a los familiares de Alzheimer. En esta charla se recogió un listado con los familiares de pacientes con DTA para concretar un día la entrevista y entrega del consentimiento informado. Una vez firmado, el personal de enfermería del centro recogió la muestra en el tubo de bioquímica con el material necesario para la extracción proporcionado por el investigador principal. A cada uno de los sujetos de la muestra se les asignó un código, este es el que se inserta en el tubo de bioquímica. El tubo con la muestra sanguínea fue transportado al departamento de farmacología de la ULPGC con un tiempo máximo de 2 horas. Allí fue centrifugado. Después del centrifugado, el plasma fue extraído mediante la pipeta pasteur al tubo de almacenaje. Éste se nombró con el mismo código que el tubo de bioquímica. fue congelado a una temperatura de -21°C en el laboratorio. Las muestras fueron custodiadas en el laboratorio hasta el traslado al Instituto Universitario de Microelectrónica Aplicada (IUMA) de la ULPGC para su análisis hiperespectral. El análisis hiperespectral se realizó tanto de forma macroscópica (espectro de reflexión) como microscópica (espectro de absorción) a diferentes niveles de magnificación y sin el uso de ningún tipo de tinción que pueda alterar la firma hiperespectral.
2. Una vez finalizado el muestreo en la Asociación de familiares de Alzheimer, se procedió a la segunda fase del muestreo. Éste se realizó con alumnos/as del programa de Peritia et Doctrina de la ULPGC. Una vez autorizado por el director del programa, se realizó una charla en el mismo centro de docencia donde se explicó el contenido y objetivos de esta investigación. En esa misma charla, se confeccionó un listado con los/as voluntarios/as. Para formar parte de la investigación, primero entregaron el consentimiento informado, luego dos enfermeras tituladas fueron las encargadas de la extracción sanguínea en un lugar habilitado para ello en el mismo centro. A cada uno de los sujetos de la muestra se les asignó un código, este es el que se inserta en el tubo de bioquímica. El tubo con la muestra sanguínea fue transportado al departamento de farmacología de la ULPGC con un tiempo máximo de 2 horas. Allí fue centrifugado. Después del centrifugado, el plasma fue extraído mediante la pipeta pasteur al tubo de almacenaje. Éste fue nombrado con el mismo código que el tubo de bioquímica y congelado a una temperatura de -21°C en el laboratorio. Las muestras fueron custodiadas en el laboratorio hasta el traslado al Instituto Universitario de Microelectrónica Aplicada (IUMA) de la ULPGC para su análisis hiperespectral. El análisis hiperespectral se realizó tanto de forma macroscópica (espectro de reflexión) como microscópica (espectro de absorción) a diferentes niveles de magnificación y sin el uso de ningún tipo de tinción que pueda alterar la firma hiperespectral. Una vez finalizado, los sujetos fueron citados para una entrevista donde se recogieron los datos y los resultados de la analítica.
3. La tercera fase del trabajo se realizó en el Hospital Insular de Lanzarote. Tal y como se ha explicado en el apartado de muestreo, una vez centrifugada y debidamente almacenada la muestra en el congelador del Hospital a -21°C . Una vez completado el objetivo numérico de la muestra, los tubos de almacenaje codificados fueron transportados en una nevera aséptica portátil desde Lanzarote al Instituto Universitario de Microelectrónica Aplicada (IUMA) de la ULPGC por transporte aéreo para su análisis hiperespectral. Para ello se solicitó el oportuno permiso para transporte de muestras biológicas que, según el protocolo de aviación civil, no son clasificadas ni como Categoría A ni B, ya que forma parte de las exenciones (sangre o componentes de la sangre, tejidos y órganos para trasplante) por tener una probabilidad baja o nula de que

contengan patógenos. Aunque la normativa indica que “*siempre serán transportados en paquetes que prevengan cual derrame*”.

Una vez finalizadas las tres primeras fases, las muestras con plasma almacenadas fueron analizadas por un técnico de imagen hiperespectral que anotó los resultados con el código asignado, desconociendo cualquier otro dato de la muestra con plasma. Estos datos fueron trasladados al investigador principal para ser incluidos en la base de datos.

La extracción sanguínea (personal de enfermería) en tubo de tapa azul para pruebas de coagulación (contiene citrato sódico como anticoagulante reversible) (figura 40). Éste fue llevado a laboratorio para centrifugado y así poder extraer el plasma (el tiempo entre la extracción de sangre y centrifugado tiene un tiempo máximo de 2 horas). El centrifugado fue realizado a 3.000 rpm y 10 minutos a temperatura ambiente (se muestra el resultado del centrifugado en la figura 41). El paso del plasma se realizó mediante pipeta pasteur esterilizado (figura 42) al tubo de almacenaje para congelado con identificación por sujeto (figura 43).



Figura 40

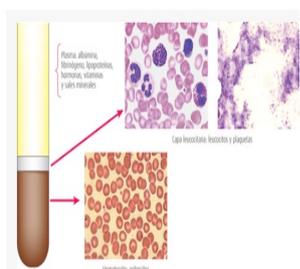


Figura 41



Figura 42



Figura 43

Figuras: 40: tubo de coagulación, tapa color azul: contiene una medida de citrato sódico; 41: resultado de la centrifugación: sección superior, plasma; sección media, plaquetas y leucocitos; sección inferior, células rojas; 42: tubo pasteur para recogida de plasma en el tubo de coagulación después del centrifugado; 43: tubo con rosca para almacenaje en congelador de plasma centrifugado, lleva una identificación de cada sujeto.

Con el centrifugado y posterior extracción del plasma, se evitan las interferencias de componentes de la serie roja y blanca y demás elementos contenidos en la sangre entera. Los tubos de rosca fueron almacenados en congelador (-21°C) en el correspondiente laboratorio. Una vez finalizada la parte de muestreo, los tubos fueron transportados al laboratorio del IUMA (Instituto Universitario de Microelectrónica ULPGC) donde se mantuvieron en estado de congelación (-21°C) hasta el análisis mediante imagen hiperespectral.

Para el análisis de las muestras, las muestras fueron descongeladas a aire ambiente durante 1 hora. A continuación, se extrajeron, mediante jeringuilla (2 ml, figura 44) 0.05 ml (1 gota) que se depositó en el portaobjetos (figura 45). Una vez deposita la gota en el portaobjetos (se deposita 1 gota para poder ser comparada), se dejó deshidratar (figura 46) a temperatura ambiente durante 24 horas para posteriormente poder ser analizadas mediante las técnicas hiperespectrales.



Figura 44



Figura 45



Figura 46

Imágenes: 43: jeringuilla 2 ml; 44: portaobjetos con gota fresca: vidrio, 75x25 mm, 1 mm de espesor; 45: portaobjetos con gota deshidratada.

El análisis hiperespectral se realizó tanto de forma macroscópica (espectro de reflexión) como microscópica (espectro de absorción) a diferentes niveles de magnificación y sin el uso de ningún tipo de tinción que pueda alterar la firma hiperespectral.

Los datos fueron analizados con el programa SPSS (para la descripción de la muestra) y con técnicas de machine learning. En esta base de datos mantuvieron la confidencialidad de los sujetos de la muestra, únicamente el código asignado.

8.- Clasificación mediante machine learning e imagen hiperespectral

8.1.- Clasificación mediante machine learning

El primer paso para el análisis mediante machine learning es la organización de los grupos de variables y la elección de las variables a estudio. De cada sujeto se recogen tres conjuntos de variables tanto cualitativas como cuantitativas: variables sociodemográficas (cualitativas), clínicas (cualitativas y cuantitativas) y analíticas (cuantitativas). En la tabla 15 se muestran las variables sociodemográficas cualitativas; en la tabla 16 se muestran variables clínicas cualitativas; ambas recogidas de los participantes y su respectivo porcentaje en cada grupo. En las tablas se recoge el resultado de la prueba de Chi-cuadrado en estas variables para evaluar si la prueba rechaza la hipótesis nula de que cada variable es independiente del diagnóstico al nivel de significación del 5%.

La tabla 17 muestra la edad y las variables cuantitativas clínicas y analíticas recogidas de los participantes y sus estadísticas por grupo. Se obtuvieron p valores para evaluar la hipótesis nula de que los grupos de control y TNCM tienen medias iguales. Por un lado, se calculó una prueba t de dos colas con un nivel de significación del 5% en las variables en las que tanto los grupos de control como los de TNCM tenían distribuciones normales. Por otro lado, se calculó una prueba de suma de rangos de Wilcoxon de dos colas con un nivel de significación del 5% en las variables donde al menos un grupo tenía una distribución no normal.

En total, se recopilaron 38 variables (incluida la edad y el sexo). En la primera columna de la Tabla 15/16 y la Tabla 17, la proporción de sujetos sin valores perdidos para cada variable con respecto al total de sujetos se presenta utilizando corchetes. El número total de valores perdidos encontrados en la base de datos es 119. Estos valores perdidos se distribuyen aleatoriamente entre los diferentes sujetos y variables. El porcentaje de distribución dentro de los grupos de control y TNCM presentado en ambas tablas se calculó con respecto al total de sujetos en el conjunto de datos.

La muestra está conformada por 84 sujetos, de los cuales 22 son varones (26%) y 62 mujeres (74%) con una media de edad de 79,7 años (SD 8,42, mínima 65 y máxima 100 años).

El grupo experimental (TNCM) está formado por 46 sujetos con una media de edad de 81,28 años (SD 7,28) y el grupo control 78,11 años (SD 9,56), el p-valor es de 0,088, por lo tanto, no muestran diferencias estadísticamente significativas (grupos comparables).

Variable [Sujetos sin valor perdido/Sujetos totales]	Característica	Grupo experimental		Grupo control		p-valor (Chi-cuadrado [†])
		N	%	N	%	
Sociodemográficas						
Sexo [84/84]	Varón	13	28,3	9	23,7	0,635
	Mujer	33	71,7	29	76,3	
Estado civil [84/84]	Soltero/a	5	10,9	4	10,5	0,577
	Casado/a	15	32,6	10	26,3	
	Viudo/a	23	50,0	18	47,4	
	Divorciado/a	3	6,5	6	15,8	
Actividad laboral anterior a la jubilación [83/84]	Trabajador/a cualificado/a	8	17,4	17	44,7	0,023*
	Trabajador/a no cualificado/a	17	37,0	14	36,8	
	Empresario/a	1	2,2	0	0,0	
Formato de convivencia [84/84]	Ama de casa	19	41,3	7	18,4	0,002*
	Cónyuge	14	30,4	12	31,6	
	Solo/a	2	4,3	11	28,9	
	Otro familiar	23	50,0	15	39,5	
Nivel educativo [83/84]	Residencia	7	15,2	0	0,0	0,100
	Universitarios	7	15,2	1	2,6	
	Medios	25	54,3	20	52,6	
Actividad intelectual anterior [82/84]	Básico	8	17,4	7	18,4	0,032
	Sin estudios	5	10,9	10	26,3	
	Lectura > 10 libros/año	15	32,6	18	47,4	
Relaciones sociales [83/84]	Entre 5-10 libros/año	9	19,6	13	34,2	<0,001*
	Lectura < 5 libros/año	20	43,5	7	18,4	
	Buenas	17	37,0	29	76,3	
	Normales	15	32,6	8	21,1	
	Inexistentes	13	28,3	1	2,6	

Tabla 15: Variables sociodemográficas cualitativas de los participantes con Trastorno Neurocognitivo Mayor y controles. * La prueba de Chi-cuadrado se utilizó para evaluar si la prueba rechaza la hipótesis nula de que cada variable es independiente del diagnóstico al nivel de significación del 5% ($p < 0,05$).

Variable [Sujetos sin valor perdido/Sujetos totales]	Característica	Grupo experimental		Grupo control		p-valor (Chi-cuadrado *)
		N	%	N	%	
Clínicas						
Antecedentes psiquiátricos [84/84]	Depresión	21	45,7	4	10,5	0,002*
	Otros antecedentes	1	2,2	1	2,6	
	Sin antecedentes	24	52,2	33	86,8	
Antecedentes cardiológicos [84/84]	Cardiopatía isquémica	8	17,4	9	23,7	0,834
	Fibrilación auricular	10	21,7	7	18,4	
	Otros antecedentes	4	8,7	2	5,3	
	Sin antecedentes	24	52,2	20	52,6	
Antecedentes neurológicos [83/84]	ICTUS / AIT ¹	9	19,6	2	5,3	0,189
	Cefalea/Migraña	2	4,3	1	2,6	
	TCE ²	1	2,2	0	0,0	
	Epilepsia	1	2,2	0	0,0	
	Sin antecedentes	33	71,7	35	92,1	
Antecedentes renales [84/84]	ERC ³	11	23,9	12	31,6	0,374
	Otros	0	0,0	1	2,6	
	Sin antecedentes	35	76,1	25	65,8	
Antecedentes neumología [84/84]	EPOC ⁴	2	4,3	6	15,8	0,054
	Otras patologías	2	4,3	5	13,2	
	Sin antecedentes	42	91,3	27	71,1	
Antecedentes familiares con demencia [83/84]	Padre/Madre	19	41,3	5	13,2	0,005*
	Otros familiares	6	13,0	3	7,9	
	Sin antecedentes	20	43,5	30	78,9	
Antecedentes tabaquismo [84/84]	Si	15	32,6	13	34,2	0,877
	No	31	67,4	25	65,8	
Antecedentes alcohol [83/84]	Elevado	3	6,5	1	2,6	0,212
	Moderado	4	8,7	5	13,2	
	Leve	19	41,3	23	60,5	
	Sin antecedentes	19	41,3	9	23,7	
Antecedentes de HTA ⁵ [84/84]	Si	25	54,3	5	13,2	<0,001*
	No	21	45,7	33	86,8	
Antecedentes Diabetes [84/84]	Si	18	39,1	3	7,9	<0,001*
	No	28	60,9	35	92,1	

Tabla 16: Variables clínicas cualitativas de los participantes con Trastorno Neurocognitivo Mayor y controles.
1 enfermedad pulmonar obstructiva crónica; 2 Enfermedad renal crónica; 3 ictus/accidente isquémico transitorio; 4 Traumatismo craneoencefálico; 5 Hipertensión; * La prueba de Chi-cuadrado se utilizó para evaluar si la prueba rechaza la hipótesis nula de que cada variable es independiente del diagnóstico al nivel de significación del 5% (p<0,05).

Variable [Sujetos sin valor perdido/Sujetos totales]	Grupos experimental		Grupo control		p-valor t-test/Wilcoxon†
	Media	SD ⁵	Media	SD ⁵	
Age [84/84]	81,28	7,28	78,11	9,56	0,088*
Clínicas					
TAS ¹ (mm Hg) [83/84]	124,60	13,39	123,11	15,03	0,422†
TAD ² (mm Hg) [83/84]	70,27	10,40	68,11	10,16	0,349†
Test Pfeiffer ³ [84/84]	7,54	2,80	0,29	0,69	<0,001†
Escala de Barthel ⁴ [84/84]	59,24	30,80	85,92	25,54	<0,001†
Analíticas					
Hemoglobina (g/dL) [79/84]	12,48	1,69	13,27	2,08	0,066*
Volumen Corpuscular medio (fL) [79/84]	91,40	4,69	90,88	3,89	0,745†
Hemoglobina Corpuscular media (pg) [79/84]	30,21	1,95	30,04	1,72	0,681*
Plaquetas (10 ³ µL) [80/84]	244,40	70,37	225,66	65,28	0,258†
Leucocitos (10 ³ µL) [80/84]	6,97	1,88	6,60	1,85	0,372*
Neutrófilos (10 ³ µL) [80/84]	4,27	1,61	3,79	1,46	0,174†
Linfocitos (10 ³ µL) [80/84]	1,87	0,77	1,95	0,82	0,674*
Monocitos (10 ³ µL) [80/84]	0,57	0,21	0,65	0,34	0,305†
Glucosa (mg/dL) [81/84]	114,93	31,99	104,24	23,88	0,101†
Creatinina (mg/dL) [78/84]	0,94	0,28	1,03	0,43	0,398†
Filtrado glomerular (CKD-EPI) (mL/min) [72/84]	67,55	18,44	61,89	21,82	0,238*
Sodio (mEq/L) [77/84]	141,39	3,04	141,22	4,03	0,986†
Potasio (mEq/L) [77/84]	5,50	6,50	4,50	0,45	0,612†
Alanina Aminotransferasa (IU/L) [76/84]	19,99	29,38	16,34	7,97	0,486†
Colesterol(total) (mg/dL) [72/84]	169,97	37,50	183,61	43,40	0,158*
Colesterol LDL (mg/dL) [64/84]	99,18	34,47	96,70	38,87	0,788*

Tabla 17: Variables cuantitativas clínicas y analíticas de participantes con Trastorno Neurocognitivo Mayor y controles. 1 tensión arterial sistólica (en mm Hg); 2 Presión arterial diastólica (en mm HG); 3 Test Pfeiffer: cuestionario de cribado corto compuesto por diez preguntas que mide el grado de deterioro cognitivo: las áreas evaluadas son memoria a corto y largo plazo, información sobre hechos cotidianos, habilidades de cálculo y orientación; 4 Escala de Barthel: instrumento utilizado para la valoración funcional de un paciente. Puntaje de 0 a 100, siendo 100 independencia y 0 dependencia para las actividades básicas de la vida diaria en las siguientes áreas: alimentación; bañarse, arreglarse, vestirse, control intestinal, control de la vejiga, uso del baño, traslado, movilidad en superficies niveladas y escaleras; 5 desviación estándar;

* La prueba t de dos colas al 5% de nivel de significación se calculó en las variables en las que tanto el grupo de control como el de TNCM tenían distribuciones normales; † Se calculó la prueba de suma de rangos de Wilcoxon de dos colas con un nivel de significancia del 5% en las variables en las que al menos un grupo tenía una distribución no normal.

Uno de los objetivos de esta investigación es demostrar las capacidades de los algoritmos de machine learning para el diagnóstico de los trastornos neurocognitivos utilizando las variables que representen factores de riesgo y la utilidad en el uso de variables analíticas. Por otro lado, se tratará de mostrar el potencial en el uso de la combinación de algoritmos genéticos y enfoques de machine learning supervisado para la identificación de las variables más relevantes que ofrezcan los mejores resultados de clasificación.

Para los experimentos se emplearon todas las variables estudiadas de los participantes, excepto el resultado del test de Pfeiffer, ya que dicha variable se empleó para seleccionar a los participantes del grupo control. Por tanto, se incluyeron 37 variables en el estudio. Además, un sujeto del grupo de control fue eliminado de la base de datos debido a que tiene un 46% de valores perdidos en las variables.

La figura 47 muestra el diagrama de bloques del marco de procesamiento de datos desarrollado para este trabajo. Este marco se basa en dos etapas principales: (A) preprocesamiento de datos y (B) análisis de aprendizaje automático supervisado y selección de variables.

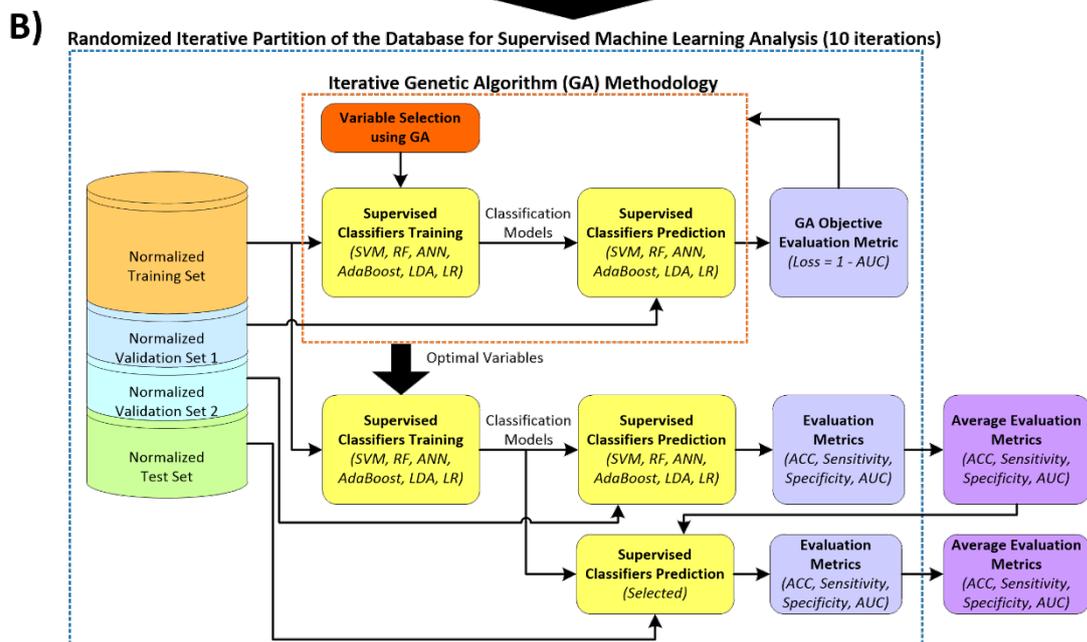
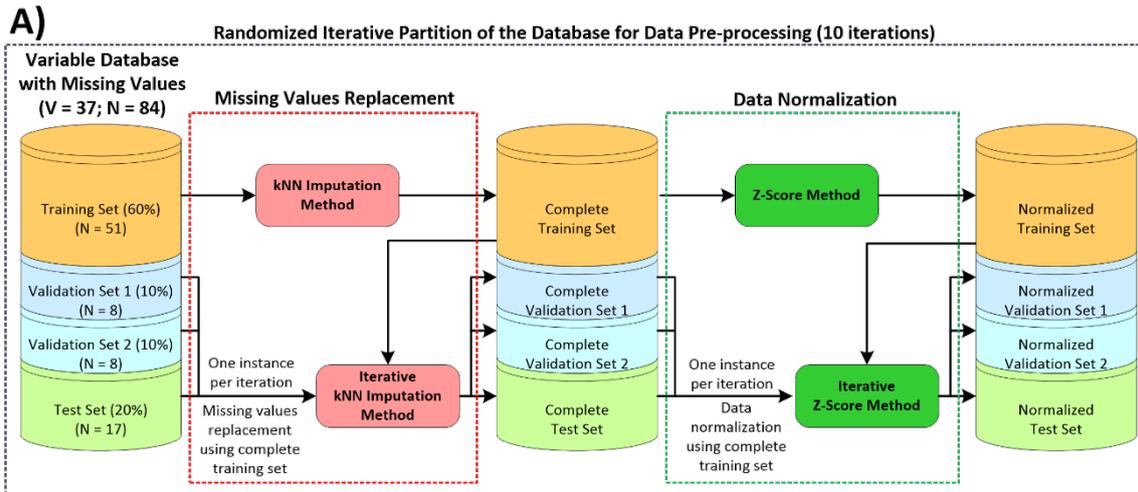


Figura 47: Diagrama de bloques del marco de procesamiento de datos desarrollado en este estudio. A) Enfoque de preprocesamiento de datos. B) Análisis de machine learning supervisado y selección de variables.

8.1.1- Pre-procesamiento de datos

El enfoque de pre-procesamiento de datos se basa en dos pasos principales, como se presenta en la figura 47 (A): reemplazo de valores perdidos y normalización de datos. Primero, la base de datos de variables se divide en cuatro conjuntos de datos independientes: conjunto de entrenamiento (60%; N=51), conjunto de validación 1 (10%; N=8), conjunto de validación 2 (10%; N=8) y Test de conjunto (20%; N=17).

El conjunto de validación se divide en dos conjuntos con el objetivo de emplear el primer conjunto para encontrar las variables óptimas para la clasificación de datos y luego emplear el segundo conjunto para la evaluación del desempeño de los diferentes tipos de algoritmos de clasificación.

Dado que la base de datos recopilada no es lo suficientemente grande, la partición de datos se repitió aleatoriamente 10 veces, lo que permitió obtener resultados más sólidos con el marco de procesamiento propuesto. Una ventaja adicional de esta estrategia de partición de datos repetida es evitar el sesgo debido a los valores perdidos en los datos. Los resultados obtenidos con diferentes repeticiones pueden ayudar a evitar el sesgo de dichos valores perdidos, ya que cada repetición tendrá diferentes muestras perdidas durante el entrenamiento, la validación y las pruebas.

En el primer paso, la sustitución de los valores perdidos se realiza mediante un método basado en el algoritmo k-Nearest-Neighbor (kNN) para la imputación de los datos carente (Troyanskaya et al., 2001).

Inicialmente, este proceso se realiza en el conjunto de entrenamiento, ya que los datos para entrenar el modelo no deben tener valores perdidos. Después de esto, la imputación se aplica de forma independiente a cada instancia de los conjuntos de validación y prueba utilizando el conjunto de entrenamiento completo para calcular los valores faltantes, es decir, solo se utiliza el conjunto de entrenamiento en el espacio de búsqueda para la imputación de datos. Este método simula un escenario real donde se obtienen datos de un nuevo paciente, pero faltan algunas de las variables de los datos. Por lo tanto, estos valores son inferidos utilizando datos de pacientes anteriores disponibles en la base de datos, es decir, el conjunto de entrenamiento. Esta imputación de datos no sesgaría los resultados de la clasificación, ya que las etiquetas no se consideran en la imputación de los datos. La estrategia propuesta para imputar datos de los conjuntos de validación y prueba tiene como objetivo evitar una posible fuga de datos, ya que no se utiliza información fuera del conjunto de entrenamiento para entrenar el modelo o para la imputación. El mismo argumento se aplica al siguiente paso donde se realiza la normalización de la puntuación z.

En el segundo paso, las variables numéricas del conjunto de entrenamiento se normalizan utilizando el método de puntuación z (Jain et al., 2005). Este método se basa en la relación entre la media y la desviación estándar de los valores presentados en un conjunto de datos. Al igual que en la imputación de kNN, cada instancia de los conjuntos de validación y prueba se normalizó de forma independiente, utilizando la media y la desviación estándar del conjunto de entrenamiento. En este paso, para ciertos clasificadores empleados en el análisis de aprendizaje automático supervisado, los valores categóricos se transformaron en variables ficticias (Hardy, 1993). Esta técnica utiliza la codificación one-hot, donde cada categoría está representada por valores binarios. En este proceso, solo un valor puede ser 1, mientras que los demás se establecen en 0, lo que indica la ausencia o presencia de un valor categórico específico dentro de una variable.

8.1.2.- Análisis de machine learning supervisado y selección de variables

El marco de machine learning propuesto para determinar las variables más adecuadas para una discriminación automática entre el TNCM y el grupo control se basó en una combinación de aprendizaje automático supervisado y algoritmos genéticos.

Los seis clasificadores supervisados empleados para realizar los experimentos fueron: Support Vector Machines (SVMs), Random Forest (RF), Artificial Neural Networks (ANNs), AdaBoost Ensemble Classifier (AB), Linear Discriminant Analysis (LDA) y Regresión Logística (LR). El clasificador SVM se configuró con el kernel lineal y el parámetro de coste igual a 1. El clasificador RF se configuró con 500 árboles. El clasificador AB se configuró con un conjunto de árbol de decisión y 100 ciclos de aprendizaje de conjunto. El ANNs se configuró con 10 capas ocultas, 500 epochs (número de veces que un conjunto de datos completo se pasa hacia adelante y hacia atrás a través de la red neuronal) y la retropropagación de gradiente conjugada escalada como optimizador para el entrenamiento. En el caso del clasificador LDA, el tipo discriminante seleccionado fue pseudolineal, lo que significa que todas las clases tienen la misma matriz de covarianza. Finalmente, se seleccionó una distribución binomial en la clasificación LR. Estos clasificadores fueron seleccionados porque son algunos de los más comúnmente empleados en la literatura para la clasificación de datos de aprendizaje automático en aplicaciones médicas (Holder et al., 2017).

El proceso de selección de variables se realizó utilizando el Algoritmo Genético (GA)(Sastry et al., 2005). El GA es un algoritmo de optimización que imita el proceso de selección natural, encontrando una solución óptima a un problema (normalmente el mínimo global, aunque en ocasiones pueden quedar atrapado en mínimos locales). En este caso, el GA se utilizó para identificar qué variables proporcionan la información más relevante para discriminar entre los grupos TNCM y control. Los parámetros específicos empleados en el GA son los siguientes: un tamaño de población de 200; un número de generaciones igual al número de variables multiplicado por 100 (37×100) con un criterio de parada de 50 generaciones si el resultado no cambia; un tipo de población binaria, que indica si la variable es relevante o no; una función de cruce, donde se seleccionó el tipo disperso; y el método gaussiano para la función de mutación.

Como se representa en la Figura 47(B), el conjunto de entrenamiento y validación 1 se empleó para realizar la metodología de GA iterativa. En este proceso, los clasificadores fueron entrenados utilizando el conjunto de entrenamiento compuesto por las variables iniciales seleccionadas por el GA. Luego, se emplearon los modelos de clasificación generados para clasificar el conjunto de validación 1, calculando la pérdida de la predicción en base a la métrica AUC (Pérdida=1-AUC). Este proceso se repite hasta encontrar el valor mínimo de pérdida, que representará los mejores modelos de clasificación. Además, el procedimiento completo se repite 10 veces con 10 particiones de bases de datos aleatorias diferentes para garantizar la independencia de los resultados. Después de este proceso, cada modelo de clasificación puede seleccionar diferentes variables relevantes en cada iteración. El criterio para seleccionar las variables más relevantes con la metodología propuesta se basa en las variables que obtuvieron un valor de repetición promedio superior a 5 entre los seis algoritmos de clasificación diferentes y las 10 particiones de datos aleatorias.

Una vez identificadas las variables óptimas, se generaron los modelos de clasificación óptimos utilizando el conjunto de entrenamiento y validación 2. Se clasificó para evaluar el rendimiento de los clasificadores y los resultados se

promediaron debido a las 10 particiones del conjunto de datos. En este punto, se generaron y evaluaron los modelos de clasificación empleando todas las variables seleccionadas y empleando las variables seleccionadas para cada conjunto de variables (conjunto sociodemográfico, clínico y analítico).

Finalmente, se seleccionaron los mejores clasificadores y conjuntos de variables para realizar la clasificación en el conjunto de prueba. En este proceso se obtienen los resultados, que también fueron promediados de las 10 particiones del conjunto de datos.

Con el propósito de comparación, los mismos clasificadores fueron entrenados usando el conjunto de entrenamiento compuesto por las 37 variables ($V=37$) y también empleando los tres subconjuntos de variables de forma independiente (Conjunto sociodemográfico; $V=8$, clínico; $V=14$, y analítico; $V=16$). El conjunto de validación 1 se clasificó con los modelos generados para comparar los resultados con el enfoque de selección de variables.

8.1.3.- Métricas de evaluación

Se emplearon métricas de precisión global (ACC, accuracy), sensibilidad y especificidad para evaluar el desempeño de la clasificación. ACC se calcula como se muestra en la ecuación (1), donde VP son los verdaderos positivos, VN son los verdaderos negativos, FN son los falsos negativos y FP son los falsos positivos. La sensibilidad y la especificidad se calculan siguiendo las ecuaciones (2) y (3), respectivamente. Además, se empleó la curva de característica operativa del receptor (ROC) para encontrar las variables más relevantes para la clasificación utilizando los clasificadores supervisados, obteniendo el mejor desempeño utilizando la métrica AUC (Área Bajo la curva).

$$ACC = \frac{VP + VN}{VP + VN + FP + FN} \quad (1)$$

$$Sensibilidad = \frac{VP}{VP + FN} \quad (2)$$

$$Especificidad = \frac{VN}{VN + FP} \quad (3)$$

Se realizaron análisis estadísticos para evaluar los resultados obtenidos en los experimentos. Para la comparación estadística entre los diferentes pares de conjuntos de variables (conformados por los resultados de las 10 particiones aleatorias de los 6 clasificadores), usamos estadísticos de prueba t unilaterales con el objetivo de proporcionar una interpretación más intuitiva del análisis estadístico, para cada par de conjuntos de variables. Por ejemplo, cuando se compara A y B, se realiza una prueba t del lado derecho para verificar la superioridad de A con respecto a B. Además, se ha utilizado una prueba t del lado izquierdo para verificar la superioridad de B con respecto a A.

8.2- Imagen Hiperespectral y detección del TNCM

El proceso diagnóstico del TNCM mediante biomarcadores es en la actualidad relativamente caro, invasivo y con una disponibilidad limitada. Además de requerir de personal capacitado y conllevar riesgos asociados (DeMarshall et al., 2016). Por estas razones, se necesitan métodos alternativos que ofrezcan la posibilidad de ser menos invasivos y más rentables, tanto para la detección temprana de la DTA como en el diagnóstico etiológico.

Los biomarcadores de sangre son una alternativa a los métodos tradicionales para la detección preclínica de la DTA. El plasma sanguíneo se compone principalmente de agua (90%), diversas proteínas (6%), electrolitos inorgánicos (1%), glucosa y otros componentes menores (Chen et al., 2016). Las proteínas plasmáticas se han propuesto como principal foco de biomarcadores en la DTA (Fiandaca et al., 2014).

La imagen Hiperespectral (HSI) es una tecnología no invasiva que combina la imagen convencional y la espectroscopia en un solo modo (Li et al., 2013). Varios grupos de investigación están utilizando esta tecnología para la detección no invasiva del cáncer (Halicek et al., 2019; Ortega, Fabelo, et al., 2019). El campo de la detección de DTA en plasma sanguíneo su uso es novedoso.

Además, se investigó un uso potencial de HSI para la detección de DTA para identificar la acumulación de A β en la retina. En este estudio, el biomarcador A β se detectó con una cámara retiniana HSI que cubre el rango entre 450 y 900 nm (Hadoux et al., 2019). El análisis de muestras de sangre mediante microscopía HS (HSM) se ha investigado ampliamente en los últimos años (Ortega, Halicek, Fabelo, Callico, et al., 2020). Algunas aplicaciones de diagnóstico interesantes para el análisis de sangre con HS son la leucemia (Wang et al., 2017) y la malaria (Dabo-Niang y Zoueu, 2012).

8.2.1- Procedimiento para análisis de muestras mediante HSI

Tal y como se expone en el apartado 7.4 (procedimiento), las muestras se congelaron a -21°C para almacenarlas (Figura 48A) y llevarlas al laboratorio de adquisición de datos de HS. Para la adquisición de datos de HS, las muestras se descongelaron a temperatura ambiente durante 1 hora. Usando una pipeta Pasteur, se extrajeron dos gotas de plasma de 0.05 ml del tubo de plasma y se depositaron en un portaobjetos de vidrio para microscopio y se secaron a temperatura ambiente durante 24 horas (Figura 48B). Después del proceso de secado, la gota de plasma se capturó con un microscopio con capacidades HS. La Figura 48C muestra el sistema de adquisición HSM empleado. El sistema está compuesto por una cámara HS pushbroom (captura de una línea espacial con todo el espectro completo para dicha línea) acoplada a un microscopio óptico convencional. La cámara HS es capaz de capturar información espectral en el rango VNIR (visual e infrarrojo cercano) comprendido entre 400 y 1000 nm, con una resolución espectral de 2.8 nm. Una plataforma de escaneo instalada en el microscopio realiza el escaneo espacial requerido de la muestra para lograr la segunda dimensión espacial en el cubo HSI. La imagen HS obtenida capturada por el sistema tiene una dimensión espacial de 400×1004 píxeles compuesta por 826 bandas espectrales. Además, el microscopio tiene instalada una cámara RGB (Rojo, Verde y Azul) de alta definición (HD), capaz de proporcionar imágenes HD con una resolución espacial de 5472×3648 píxeles (Figura 48D). Este microscopio HS se ha empleado en trabajos anteriores para capturar datos de HS de portaobjetos histológicos (Ortega, Halicek, Fabelo, Camacho, et al., 2020; Ortega, Halicek, Fabelo, Guerra, et al., 2020).

Las muestras de plasma se registraron en modo transmitancia con aumentos de 5x y 20x. Las imágenes de ambos aumentos se tomaron de la misma área de la muestra, como se observa en la Figura 48E y F, respectivamente. En resumen, se capturaron 10 imágenes HS a 5x (5 controles y 5 casos) y 10 imágenes HS se capturaron a 20x (5 controles y 5 casos) para su posterior análisis.

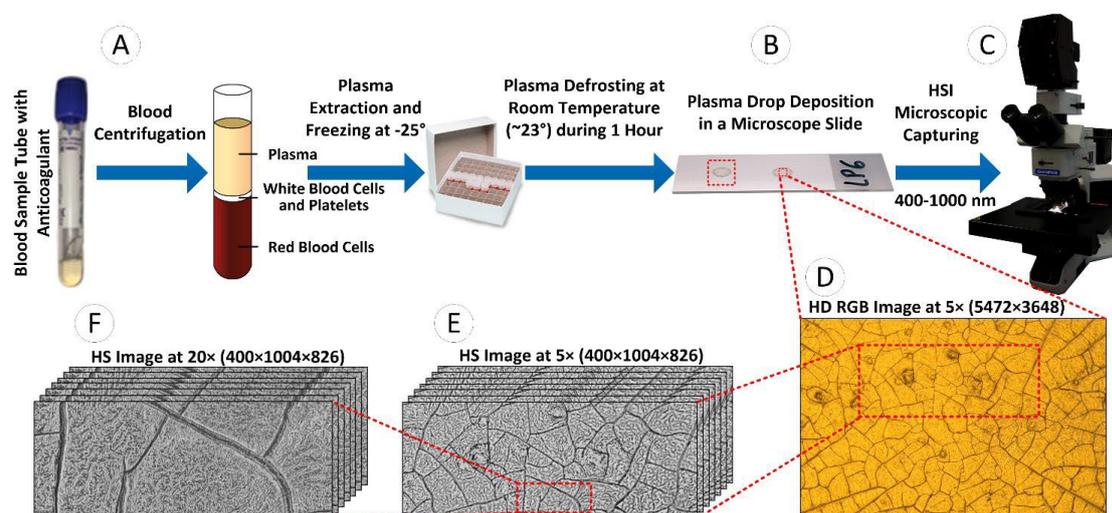


Figura 48: Proceso de recolección y adquisición de datos de plasma sanguíneo. (A) Procedimiento de extracción y conservación de plasma; (B) Gota de plasma en un portaobjetos de microscopio; (C) Microscopio HS para adquisición de datos; (D) Ejemplo de una imagen RGB de alta definición (HS) capturada a 5x y su imagen HS correspondiente capturada a 5x; (E) y 20x (F).

Los rectángulos de trazos rojos representan el campo de visión (FOV) capturado por el sensor.

El proceso se divide en dos secciones, el primero de ellos se basa en el análisis HS de 24 muestras y el segundo mediante HS microscópica con 10 muestras. El proceso de adquisición de las muestras de plasma y el posterior pre-procesamiento

para análisis HS macroscópico se muestran en la Figura 49. El sistema de adquisición de HS se presenta en la Figura 49a, donde hay una fuente de iluminación halógena, dos cámaras HS y una plataforma de escaneo, donde las cámaras se mueven a lo largo de la línea para crear el cubo HS de la muestra de plasma (Figura 49b). Este cubo HS se procesa previamente seleccionando la región de interés (ROI) donde se encuentra la gota de plasma (Figura 49c). Posteriormente, se realizan los procesos de calibración, reducción del filtro de ruido y normalización. Finalmente, se aplica un algoritmo de segmentación para aislar la muestra de plasma del fondo (Figura 49d). Luego, los píxeles de plasma se extraen del área segmentada (Figura 49e), generando el conjunto de datos con las firmas espectrales.

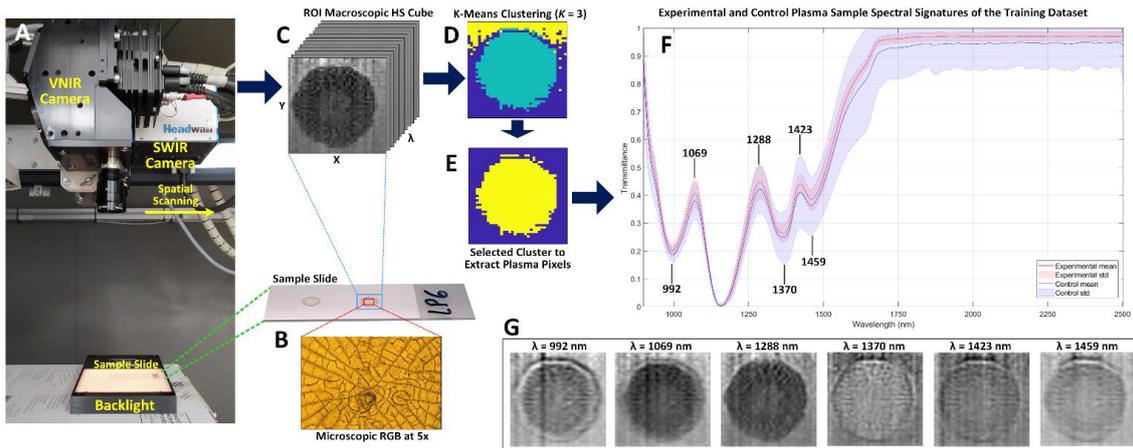


Figura 49: Procedimiento imagen hiperespectral. (A) Configuración del sistema de adquisición de HS. (B) Portaobjetos de muestra de plasma e imagen RGB de la gota de plasma capturada con un microscopio a 5 aumentos. (C) Ejemplo de una región de interés (ROI) del cubo HS capturado macroscópicamente con la cámara SWIR. (D) Mapa de segmentación obtenido mediante el algoritmo de K-medias con $K = 3$ para identificar los píxeles que pertenecen a la muestra de plasma (los colores se asignan al azar). (E) Grupo seleccionado (píxeles amarillos) para extraer las firmas espectrales del plasma. (F) Media y desviación estándar del conjunto de datos de entrenamiento de píxeles de plasma de los sujetos de control y casos. Se identifican las longitudes de onda más relevantes, donde se identifican visualmente las diferencias entre las medias de las clases de control y de casos. (G) Imágenes en escala de grises del cubo HS de ejemplo en cada longitud de onda resaltada.

8.2.2- Pre-procesamiento y sistema de adquisición de HSI

El sistema de adquisición HS empleado para capturar las muestras de plasma se basa en cámaras HS pushbroom que registran datos en modo de transmitancia. El sistema consta de dos cámaras HS: una cámara VNIR (Visual e Infrarrojo cercano) con un rango espectral de 400-1000 nm, capturando 826 bandas; una cámara SWIR (infrarrojos de onda corta) con un rango espectral de 900-2500 nm, capturando 273 bandas.

Estas dos cámaras están acopladas a una plataforma de escaneo que proporciona el movimiento necesario para capturar la escena moviendo las cámaras pushbroom en una dimensión espacial, obteniendo el cubo HS completo. El sistema de iluminación a base de halógeno (MI-150 Fiber-Lite®, Dolan-Jenner, Boxborough, MA, EE. UU.) consta de una fuente de alimentación, una lámpara QTH (Quartz Tungsten Halogen) capaz de emitir en el rango espectral de 400 a 2500 nm y un iluminador de retroiluminación de fibra óptica (QVABL 4x3, Dolan-Jenner, Boxborough, MA, EE. UU.). La lámpara halógena y la retroiluminación se acoplan mediante fibra óptica.

Para este experimento, solo se emplearon los datos SWIR. La muestra de plasma se colocó en el iluminador de luz de fondo y la cámara HS, acoplada a la plataforma de exploración, capturó la muestra con una resolución espacial de 384×162 píxeles (Figura 49A).

El sistema de adquisición de HS se empleó para obtener la base de datos de plasma HS utilizada para evaluar la eficiencia de HSI y clasificadores supervisados para discriminar sujetos con TNCM de sujetos controles. La base de datos se dividió en tres conjuntos independientes siguiendo la distribución del 60% para entrenamiento, 20% para validación y 20% para prueba. El conjunto de entrenamiento se utilizó para generar un modelo de clasificación basado en clasificadores supervisados. El conjunto de validación se utilizó para optimizar los hiperparámetros del modelo de clasificación. Después de encontrar el modelo óptimo, el clasificador se evalúa con el conjunto de prueba. La tabla 18 muestra la partición de datos y la cantidad de imágenes y píxeles que contiene la base de datos.

	Imágenes			Píxeles		
	Entrenamiento	Validación	Test	Entrenamiento	Validación	Test
Caso	12	4	4	9,777	3,473	3,163
Control	12	4	4	11,287	2,878	3,248
Total	24	8	8	21,064	6,351	6,411

Tabla 18: Base de datos de entrenamiento, validación y test de imagen hiperespectral.

Tras el preprocesamiento de las muestras (apartado 8.2.1), el último paso de este proceso, se aplicó una segmentación de imágenes basada en el algoritmo K-Means (Fabelo et al., 2018) para aislar la muestra de plasma del fondo (Figura 49D). La Figura 49E muestra la máscara que identifica la gota de plasma. Las máscaras creadas para cada muestra se utilizaron para generar la base de datos de píxeles que se muestra en la tabla 18. Finalmente, la Figura 49F muestra la media y la desviación estándar de las firmas espectrales del conjunto de entrenamiento identificado previamente usando el algoritmo de segmentación K-Means. La Figura 49G muestra la imagen en escala de grises extraída del cubo HS a determinadas longitudes de onda.

El clasificador SVM es un algoritmo supervisado basado en núcleos que se utiliza para la clasificación y con fines de regresión (Camps-Valls y Bruzzone, 2005). Este clasificador encuentra el mejor hiperplano para separar datos de diferentes clases con un margen máximo. El hiperplano de límites se calcula utilizando un conjunto de

datos de entrenamiento. Un hiperplano lineal, a veces, no es suficiente para separar datos en algunos problemas de clasificación. Por eso, es necesario transformar el espacio dimensional. Esta transformación se realiza utilizando diferentes funciones o núcleos SVM (Camps-Valls y Bruzzone, 2005). Los núcleos SVM evaluados en este estudio fueron los núcleos lineales y RBF (*Radial Basis Function*). A partir de ahora, la SVM con kernel lineal y la SVM con kernel RBF se denominarán SVM-L y SVM-RBF, respectivamente. El LIBSVM se utilizó como implementación del clasificador SVM [16]. La Tabla 19 muestra la fórmula de cada kernel y los hiperparámetros a optimizar. El parámetro de coste (C) controla el límite de decisión que separa la clase positiva y negativa. El parámetro gamma (γ) ajusta el ancho de la función de base radial gaussiana en el kernel RBF.

Kernel	Fórmula	Hyperparámetros
Linear	$k(x,y)=x^T \cdot y$	C
RBF	$k(x,y)=\exp(-\gamma \cdot \ x-y\ ^2)$	C, γ

Tabla 19: Expresiones matemáticas de los Kernels SVM.
C: Costo; γ : Gamma, x, y : vectores de observación.

K-Nearest Neighbors (KNN) es un clasificador de píxeles enfocado en encontrar y clasificar datos basados en la clase mayoritaria de los K vecinos más cercanos (Huang et al., 2016). El conjunto de datos de entrenamiento forma el vecindario donde cada nueva muestra se compara con todos los vecinos para encontrar los K vecinos más similares. Se pueden calcular diferentes distancias para encontrar el vecino más próximo (Huang et al., 2016). En este apartado se evaluaron las métricas de distancia Euclidian, Chebychev y Cosine. La distancia del coseno (cosine) es similar a la métrica *Spectral Angle Mapper* y se usa ampliamente para extraer las características espectrales de HSI (Kruse et al., 1993). KNN con distancia euclidiana, Chebychev y coseno se llamará KNN-E, KNN-CH y KNN-C, respectivamente. La Tabla 20 muestra las expresiones matemáticas de cada métrica de distancia. Se optimizó el número de vecinos (K) para obtener el mejor modelo.

Distancia	Fórmula
Euclidean	$dE=\sqrt{(x-y)(x-y)^T}$
Chebychev	$dCh=\max_j\{ x_j-y_j \}$
Coseno	$dC=1-\frac{x \cdot y}{\sqrt{(x \cdot x)(y \cdot y)}}$

Tabla 20: Expresión matemática de distancia KM.
 x e y son vectores que determinan la distancia.

Además, se utiliza el algoritmo de *Random Forest* (RF) como método de aprendizaje por conjuntos capaz de construir un conjunto de clasificadores para identificar una nueva clase de datos votando sus predicciones (Dietterich, 2000). La optimización del modelo de RF se realizó estableciendo el número más adecuado de árboles (N) en el modelo. La máquina Matlab® Learning Toolbox™ fue empleada para la implementación de RF.

8.2.3.- Pre-procesamiento y sistema de adquisición de HSI microscópica

Este apartado desarrolla la identificación de endmembers (firmas espectrales puras) puros en muestras de plasma que podrían usarse potencialmente como biomarcadores para identificar sujetos con TNCM en una etapa temprana. Primero, se adquirieron imágenes microscópicas de HS de muestras de plasma, y luego se realizó un análisis de datos basado en unmixing espectral (SU) y herramientas estadísticas. El principal objetivo de esta técnica es probar las posibilidades de aprovechar la información espectral dentro de este tipo de muestras para desarrollar una futura herramienta de ayuda diagnóstica.

Los datos de HS fueron pre-procesados para estandarizar las firmas espectrales, reducir la dimensionalidad y el ruido de los datos y normalizar la intensidad de la luz en el rango [0,1].

La figura 50 muestra el diagrama de bloques del procedimiento de preprocesamiento seguido:

- Primero: se realizó un procedimiento de calibración en los datos HS sin procesar empleando imágenes de referencia en blanco y oscuro. La imagen de referencia blanca se capturó de un área limpia del portaobjetos del microscopio donde no se presenta ninguna muestra. Esta imagen se capturó en las mismas condiciones de iluminación que la imagen de la muestra. La imagen de referencia oscura se capturó apagando la luz del microscopio. Para cada muestra, se obtuvieron imágenes de referencia en blanco (White) y oscuro (Dark). La calibración se realizó siguiendo la ecuación 4, donde CI es la imagen calibrada, RI es la imagen sin procesar y WI y DI son las imágenes de referencia en blanco y oscuro, respectivamente.

$$CI = \frac{RI - DI}{WI - DI} \quad (4)$$

- Segundo: las bandas extremas de la imagen HS se eliminaron debido al bajo rendimiento del sensor en dichos canales espectrales. Se eliminaron las primeras 56 bandas y las últimas 126 bandas, dando como resultado un cubo HS compuesto por 624 bandas. Para reducir la dimensionalidad de los datos HS y debido a que la alta resolución espectral proporciona información redundante en las firmas espectrales, se realizó un procedimiento de selección de banda. Esta selección de banda consiste en promediar una por cada 5 bandas vecinas, logrando un cubo HS reducido de 128 bandas. A continuación, se logró un filtrado de ruido espectral basado en un algoritmo de media móvil. Este algoritmo realizó un filtro de paso bajo con coeficientes de filtro iguales a 5. Finalmente, los valores de transmitancia de las firmas espectrales se normalizaron en el rango [0,1] para evitar posibles diferencias en las intensidades de iluminación entre las diferentes muestras.

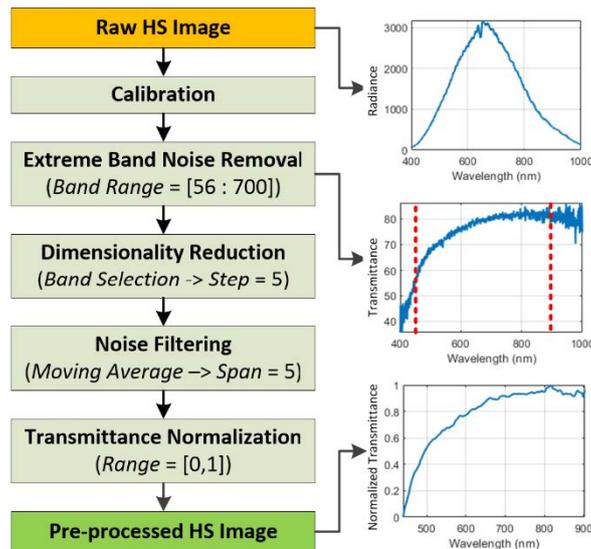


Figura 50: Diagrama de bloques del procedimiento de pre-procesamiento de datos hiperespectrales y ejemplos de una firma espectral en los diferentes pasos de procesamiento.

En este apartado, se propone el uso de técnicas de SU para extraer información de las imágenes microscópicas de plasma de HS. El marco de procesamiento propuesto basado en SU (Figura 51) está organizado en cuatro pasos principales:

1. Determinación del número de endmembers en las imágenes HS capturadas a 20x.
2. Extracción de endmembers en las imágenes HS capturadas a 20x.
3. Estimación de la abundancia de dichos endmembers en las imágenes HS capturadas a 20x y 5x.
4. Comparación de abundancia para cada endmember entre los grupos de casos y controles.

La estimación de abundancia realizada a 20x proporcionará una demostración de la metodología propuesta para encontrar los endmembers relevantes capaces de diferenciar entre los grupos de casos y de control. Sin embargo, el reducido campo de visión (FOV) de la muestra obtenida a 20x no podría representar la distribución completa de las sustancias puras en la muestra de plasma. Por esta razón, los endmembers extraídos a 20x se emplean para estimar su abundancia en las imágenes HS de 5x.

Estas imágenes cubren un área más amplia de la muestra de gota, siendo una superficie más representativa de la muestra para medir la abundancia de los extremos identificados a 20x en la muestra de gota. Se seleccionó el aumento de 20x para la extracción del miembro del extremo porque este es el aumento máximo obtenido con el sistema de adquisición HSI. La razón de ser de este enfoque es que con tal aumento será posible extraer extremos más precisos que con 5x, que es el aumento mínimo que ofrece el sistema HSI. Sin embargo, las imágenes de 5x proporcionarán un campo de visión (FOV) más alto de la muestra, proporcionando una estimación más precisa de la abundancia de endmembers en la muestra.

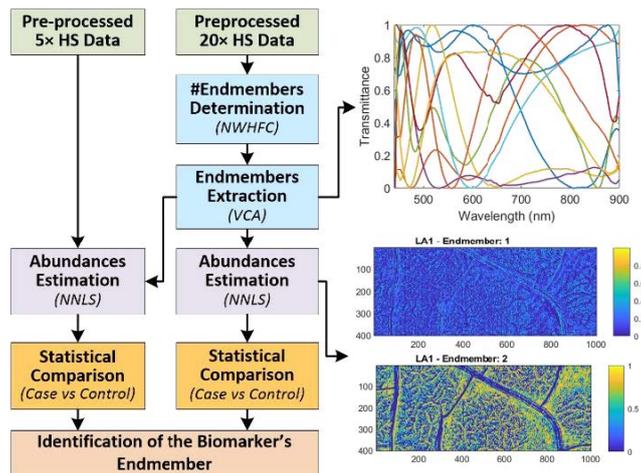


Figura 51: Diagrama de bloques del marco de procesamiento basado en SU.

Se empleó el método Harsanyi-Farrand-Chang (NWHFC) blanqueado por ruido para determinar el número de endmembers (Chein-I y Qian, 2004). Para la extracción de extremos, se emplea el método de análisis de componentes de vértice (VCA) propuesto por Nascimento y Dias (Nascimento y Dias, 2005). Por último, se utilizó el método de mínimos cuadrados no negativos (NNLS) para la estimación de las abundancias (Bro y De Jong, 1997; Velez-Reyes y Rosario, 2004).

La comparación de la abundancia entre cada endmember diferente entre los grupos de casos y controles se realizan utilizando un enfoque estadístico basado en una representación de diagrama de caja. Estos diagramas de caja representan las abundancias normalizadas obtenidas para cada endmember en cada imagen de la base de datos de HS dividida en dos grupos: control y casos.

La Figura 52 muestra un ejemplo detallado del diagrama de caja empleado en la comparación de los resultados. El cuadro relleno (cuadro rojo) representa el rango intercuartil (IQR) de los datos para las 5 imágenes de control y 5 de casos de forma independiente. El cuadro presenta los resultados comprendidos entre el primer cuartil (Q1, percentil 25) y el tercer cuartil (Q3, percentil 75). El círculo blanco central con un pequeño punto en el medio representa el valor del resultado mediano (Q2, percentil 50), mientras que las barras de error representan los valores de abundancia mínimo y máximo encontrados en los resultados, excluyendo los valores atípicos. Los valores atípicos se representan en la gráfica de caja con círculos pequeños. Teniendo en cuenta esta forma de representar los resultados de la estimación de abundancia, el endmember que potencialmente puede proporcionar una mejor diferenciación entre los grupos de control y de casos serán aquellos en los que el IQR y los valores mínimo y máximo no se superponen.

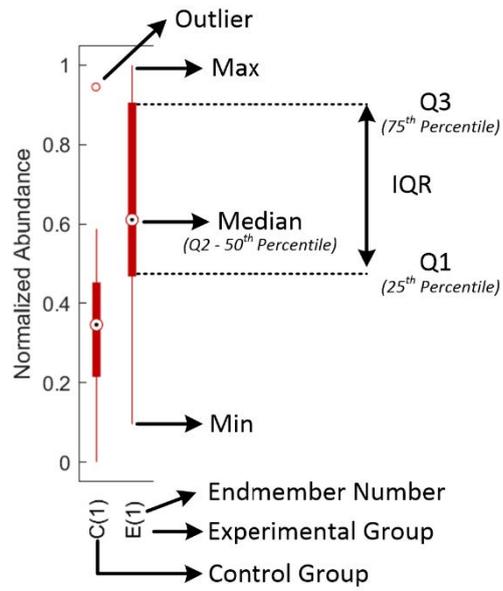


Figura 52. Ejemplo de diagrama de caja para la comparación de estimación de abundancia.

9.- Resultados

9.1.- Análisis de machine learning

9.1.1.- Resultados de la clasificación

La Figura 53 muestra los resultados de referencia obtenidos en la clasificación del conjunto de validación 2 utilizando todas las variables disponibles en la base de datos. El conjunto completo (V=37) y los otros tres subconjuntos de variables se clasificaron utilizando los seis clasificadores propuestos. Se calcularon las métricas de ACC, sensibilidad, especificidad y AUC. Como se puede observar, la mejor ACC (81%) se logró con el clasificador SVM utilizando el conjunto clínico (V=14), ofreciendo la mejor especificidad (85%) y valores de sensibilidad y AUC de 78% y 0,85 respectivamente. Sin embargo, la mejor sensibilidad (88%) se obtuvo con el clasificador ANN usando el conjunto completo, pero la especificidad disminuyó al 65%, con un ACC del 76% y un AUC de 0,85. Finalmente, la mejor compensación entre especificidad y sensibilidad se obtuvo mediante las configuraciones de SVM y RF utilizando el conjunto clínico.

Se ha realizado un análisis estadístico para evaluar los resultados obtenidos entre los diferentes conjuntos de variables y métricas de evaluación. La tabla 21 muestra los resultados de la evaluación de la prueba t de cola derecha e izquierda, realizada a un nivel de significación del 5%, para evaluar la hipótesis alternativa de que la media de la población del primer conjunto es mayor o menor, respectivamente, que la media de la población del segundo conjunto. Para calcular el p-valor, se consideraron los resultados de las 10 particiones aleatorias de los 6 clasificadores. Cabe señalar que la sensibilidad media del conjunto completo es superior a las medias de los conjuntos sociodemográfico y analítico, siendo estadísticamente significativa. Además, la media de ACC, sensibilidad y AUC del conjunto clínico son más altos que los resultados del conjunto analítico, siendo también estadísticamente significativa. Por otro lado, la media de ACC, sensibilidad y AUC del conjunto clínico son superiores a los resultados obtenidos en el conjunto sociodemográfico, siendo estadísticamente significativa la ACC y estadísticamente significativa los resultados de sensibilidad y ACC. No se encontraron diferencias significativas entre los conjuntos completo y clínico.

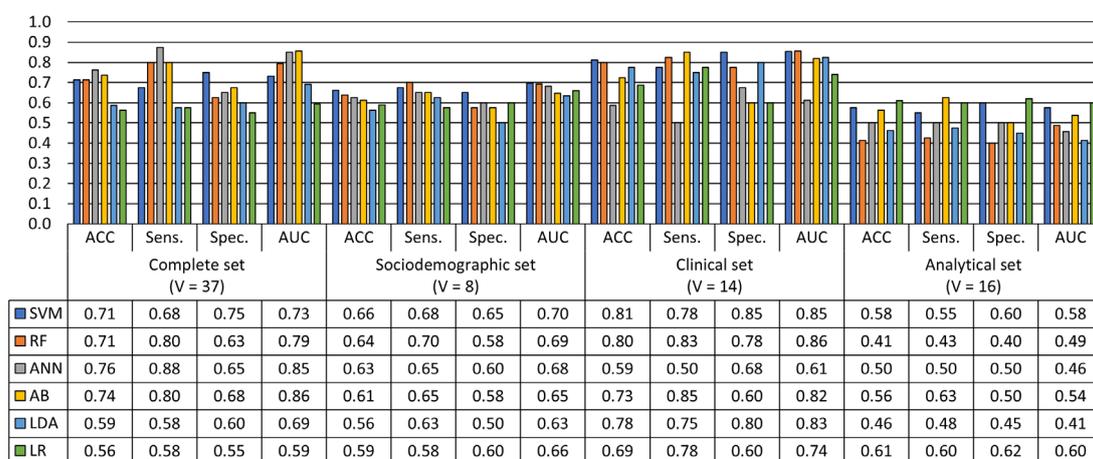


Figura 53: Resultados de clasificación obtenidos en el conjunto de validación 2 utilizando todas las variables disponibles en cada conjunto de variables.

Conjunto de Variables	P-valor (t-test cola derecha)				P-valor (t-test cola izquierda)			
	ACC	Sens.	Espec.	AUC	ACC	Sens.	Espec.	AUC
Completa vs. Sociodemográfica	0,110	<0,001	0,933	0,042	0,890	0,999	0,067	0,958
Completa vs. Clínica	0,853	0,860	0,664	0,932	0,147	0,140	0,336	0,068
Completa vs. Analítica	0,017	<0,001	0,916	0,003	0,983	1,000	0,084	0,997
Sociodemográfica vs. Clínica	0,995	1,000	0,128	1,000	0,005	<0,001	0,872	<0,001
Sociodemográfica vs. Analítica	0,123	0,093	0,435	0,089	0,877	0,907	0,565	0,911
Clínica vs. Analítica	<0,001	<0,001	0,843	<0,001	1,000	1,000	0,157	1,000

Tabla 21: p-valores obtenidos después de probar las dos medias poblacionales de los diferentes conjuntos de referencia del Conjunto de validación 2 en una evaluación de prueba t de cola derecha e izquierda realizada al nivel de significación del 5%.

9.1.2.- Resultados óptimos de la clasificación de variables

Esta sección presenta los resultados de clasificación obtenidos en el conjunto de validación 2 utilizando las variables más relevantes identificadas con el algoritmo GA utilizando el conjunto de validación 1.

La figura 54 muestra los resultados de la gráfica de caja (*box plot*) del proceso de selección de variables, donde cada gráfica de caja representa el número de repeticiones de dicha variable entre las 10 particiones aleatorias de la base de datos y los seis clasificadores diferentes empleados en los experimentos. Se seleccionaron las variables más relevantes si su valor de repetición promedio (cruz central en el diagrama de caja) era superior a 5.

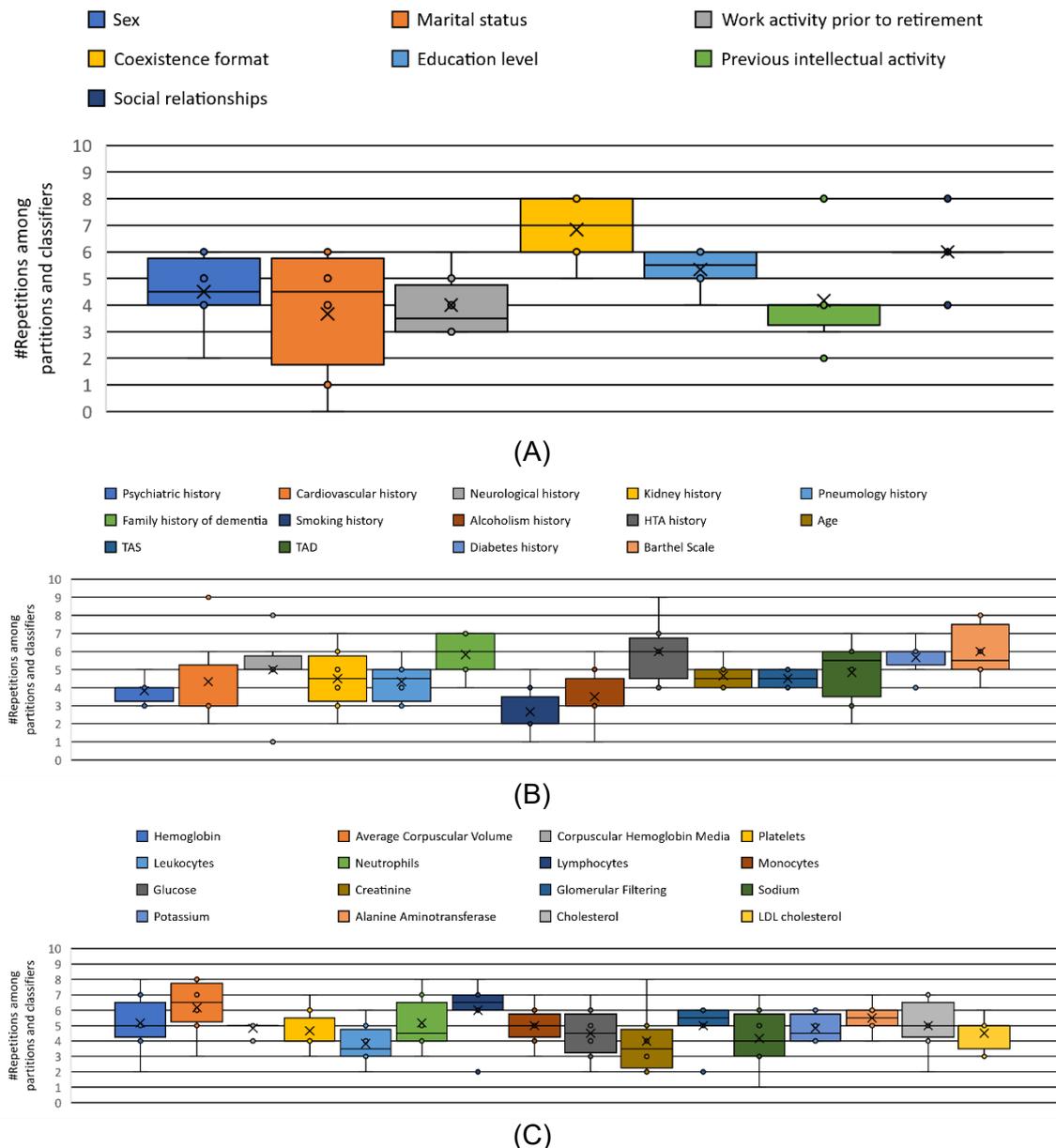


Figura 54: Diagramas de caja del número de repeticiones de cada variable entre las particiones y tipo de clasificadores para cada conjunto de variables. Los límites del cuadro representan el IQR (rango intercuartílico) de los resultados. Las barras centrales y las barras de error representan valores medianos y mínimos/máximos de repeticiones, respectivamente. La cruz representa el valor de repetición promedio. Los pequeños puntos fuera de los valores mínimo/máximo representan los valores atípicos.

(A) Conjunto sociodemográfico; (B) Conjunto clínico; (C) Conjunto analítico.

La tabla 22 muestra el valor de repetición promedio para cada variable y el p-valor obtenido después de realizar una prueba de suma de rangos de Wilcoxon de cola derecha al 5% del nivel de significación para evaluar la hipótesis alternativa de que la mediana poblacional de cada variable es mayor que la mediana poblacional del promedio de las variables restantes.

Se calculó la prueba de suma de rangos de Wilcoxon debido a que al menos un grupo presentó una distribución no normal. Los valores en negrita en la columna “valor promedio de repetición” indican las variables más relevantes seleccionadas por la metodología propuesta. El análisis estadístico muestra que el valor de la mediana poblacional de las variables “formato de convivencia”, “relaciones sociales”, “volumen corpuscular promedio” y “linfocitos” son estadísticamente significativamente mayores que su respectiva mediana poblacional de las variables restantes. Estos resultados se calcularon considerando los valores de repetición promedio obtenidos de las 10 particiones aleatorias de los 6 clasificadores diferentes.

Adicionalmente, se ha encontrado que no existe diferencia estadísticamente significativa entre el proceso de selección de variables realizado con los diferentes clasificadores y el GA.

Variable	Valor de repetición promedio	p-Valor de las variables seleccionadas (Prueba de suma de rangos de Wilcoxon de cola derecha)
Sociodemográficas		
Edad	4,7	0,746
Sexo	4,5	0,636
Estado civil	3,7	0,643
Actividad laboral anterior*	4,0	0,911
Formato de convivencia*	6,8	0,003
Nivel educativo	5,3	0,108
Actividad intelectual anterior*	4,2	0,979
Relaciones sociales*	6,0	0,026
Clínicas		
Antecedentes psiquiátricos*	3,8	0,992
Antecedentes cardiológicos	4,3	0,839
Antecedentes neurológicos	5,0	0,195
Antecedentes renales	4,5	0,634
Antecedentes neumogía	4,3	0,739
Antecedentes familiares demencia	5,8	0,108
Antecedentes tabaquismo	2,7	0,994
Antecedentes alcoholismo	3,5	0,911
Antecedentes de HTA*	6,0	0,186
TAS	4,5	0,856
TAD	4,8	0,278
Antecedentes Diabetes*	5,7	0,064
Escala de Barthel*	6,0	0,115
Analíticas		
Hemoglobina	5,2	0,397
Volumen corpuscular medio	6,2	0,050
Hemoglobina corpuscular media	4,8	0,408
Plaquetas	4,7	0,846
Leucocitos	3,8	0,904
Neutrófilos	5,2	0,633
Linfocitos	6,0	0,027
Monocitos	5,0	0,392
Glucosa	4,5	0,634
Creatinina	4,0	0,905
Filtrado glomerular (CKD-EPI)	5,0	0,108

Tabla 22: Valores de repetición promedio (entre las diez particiones y seis clasificadores) para la identificación de las variables más relevantes utilizando la metodología propuesta para la identificación de Trastorno Neurocognitivo Mayor.

Variable	Valor de repetición promedio	p-Valor de las variables seleccionadas (Prueba de suma de rangos de Wilcoxon de cola derecha)
Sodio	4,2	0,639
Potasio	4,8	0,630
Alanina Aminotransferasa	5,5	0,113
Colesterol (total)	5,0	0,397
Colesterol LDL	4,5	0,509

Tabla 22 (cont): Valores de repetición promedio (entre las diez particiones y seis clasificadores) para la identificación de las variables más relevantes utilizando la metodología propuesta para la identificación de Trastorno Neurocognitivo Mayor. Las variables con valores de repetición promedio superiores a 5 se seleccionaron como más relevantes (números en negrita en la columna valor de repetición promedio). La última columna indica el resultado de la prueba de suma de rangos de Wilcoxon de cola derecha realizada al nivel de significación del 5% para evaluar la hipótesis alternativa de que la mediana poblacional de cada variable es mayor que la mediana poblacional del promedio de las variables restantes.

La prueba de suma de rangos de Wilcoxon se calculó debido a que al menos un grupo tenía una distribución no normal.

(*) Indica las variables que se identificaron como estadísticamente significativas en el análisis realizado en la Tabla 1 y 2, donde se compararon las variables con el resultado diagnóstico.

La figura 55 muestra los resultados de la clasificación utilizando las variables seleccionadas que se calcularon con cada clasificador propuesto para el conjunto completo (V=12) y también para cada conjunto de variables independientes (conjunto sociodemográfico; V=3, conjunto clínico; V=4 y conjunto analítico; V=5). En general, los resultados revelaron una mejora de la clasificación al utilizar las variables seleccionadas con respecto a los resultados de referencia, especialmente en la métrica AUC. Los resultados más equilibrados se obtuvieron con el enfoque SVM utilizando el conjunto completo logrando un 80% de ACC, sensibilidad y especificidad, y un AUC del 83%. Esta configuración logró el mejor ACC. Sin embargo, la mejor sensibilidad (83%) se obtuvo con varios clasificadores (RF, AB, LDA y LR) utilizando el conjunto Sociodemográfico. La mejor especificidad (88%) se obtuvo con el clasificador AB utilizando el conjunto Clínico. Con respecto al valor de AUC, los resultados más altos (0,88) se obtuvieron con los clasificadores LDA y LR utilizando los conjuntos Completo y Clínico, respectivamente.

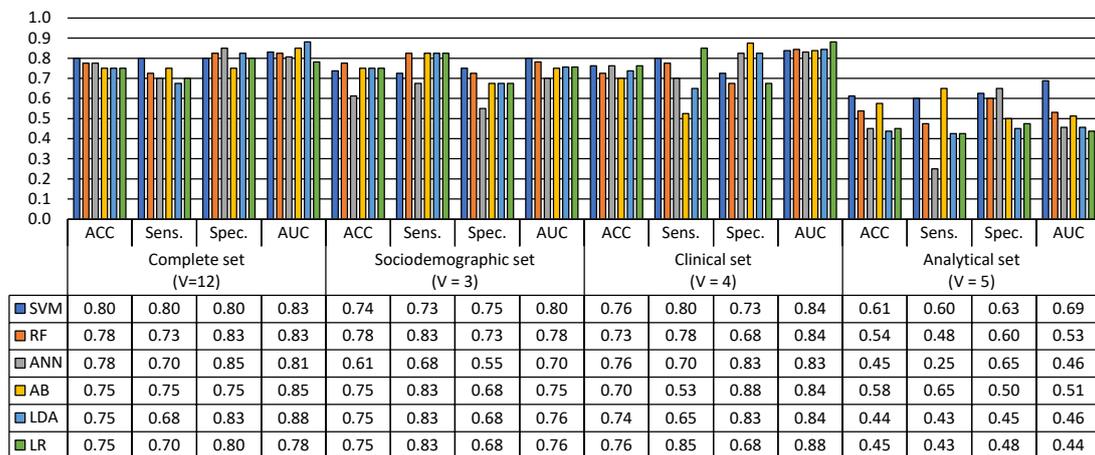


Figura 55: Resultados de clasificación obtenidos en el conjunto de validación 2 obtenidos tras la selección de las variables más relevantes en cada conjunto de variables.

El análisis estadístico de estos resultados revela (tabla 23) que el conjunto completo (V = 12), que involucra variables relevantes de los tres conjuntos diferentes, es el conjunto más relevante para realizar la clasificación en base a las variables óptimas seleccionadas mediante la metodología propuesta en el conjunto de validación 2.

Pares de conjunto de variables (set1 vs. set2)	P-value (Right-tailed t-test)				P-value (Left-tailed t-test)			
	ACC	Sens.	Spec.	AUC	ACC	Sens.	Spec.	AUC
Completo-GA vs. Sociodemográficas-GA	0,057	0,723	<0,001	0,014	0,943	0,277	0,999	0,986
Completo -GA vs. Clínicas-GA	0,146	0,040	0,694	0,447	0,854	0,960	0,306	0,553
Completo -GA vs. Analíticas-GA	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	1,000	1,000	1,000	1,000
Sociodemográficas -GA vs. Clínicas -GA	0,750	0,012	1,000	0,979	0,250	0,988	<0,001	0,021
Sociodemográficas -GA vs. Analíticas -GA	<0,001	<0,001	0,003	<0,001	1,000	1,000	0,997	1,000
Clínicas -GA vs. Analíticas -GA	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	1,000	1,000	1,000	1,000

Tabla 23: p-valores P obtenidos después de probar las dos medias poblacionales de los diferentes conjuntos óptimos del conjunto de validación 2 en una evaluación de prueba t de cola derecha e izquierda realizada al nivel de significación del 5%.

Según estos resultados, el conjunto analítico es el peor. La media de la población es siempre menor que la media de la población de los otros tres conjuntos, siendo muy estadísticamente significativa en casi todos los casos para las cuatro métricas. El conjunto sociodemográfico funciona mejor en la métrica de sensibilidad que el conjunto clínico. Sin embargo, la especificidad y el AUC del conjunto clínico son más altos que el conjunto sociodemográfico. Como en la tabla 18, estos resultados se calcularon a partir de 10 particiones aleatorias de los 6 clasificadores.

Finalmente, la tabla 24 presenta el análisis estadístico de la comparación entre el uso de los conjuntos de referencia, que incluyen todas las variables y los conjuntos óptimos, que incluyen las variables más relevantes seleccionadas con la metodología propuesta. Estos resultados demuestran que los conjuntos óptimos completo, sociodemográfico y clínico superan a sus respectivos conjuntos de referencia, logrando en la mayoría de las métricas resultados más altos y estadísticamente significativos.

Pares de conjunto de variables (set1 vs. set2)	P-valor (t-test cola derecha)				P-valor (t-test cola izquierda)			
	ACC	Sens.	Espec.	AUC	ACC	Sens.	Espec.	AUC
Completo vs. Completo-GA	1,000	0,940	1,000	1,000	<0,001	0,060	<0,001	<0,001
Sociodemográfico vs. Sociodemográfico-GA	1,000	1,000	0,777	1,000	<0,001	<0,001	0,223	<0,001
Clínico vs. Clínico-GA	0,997	0,108	1,000	0,986	0,003	0,892	<0,001	0,014
Analítico vs. Analítico-GA	0,048	0,466	0,027	0,041	0,952	0,534	0,973	0,959

Tabla 24: p-valores obtenidos después de probar las dos medias poblacionales de los conjuntos de referencia y óptimos del conjunto de validación 2 en una evaluación de prueba t de cola derecha e izquierda realizada con un nivel de significación del 5%. GA indica que el conjunto pertenece al conjunto óptimo.

9.1.3.- Resultados de la prueba

El conjunto de datos de la prueba se evaluó utilizando las configuraciones más relevantes obtenidas en los resultados de la validación. Estas configuraciones implicaron el uso de los conjuntos de variables completo y clínico utilizando todos los clasificadores para evaluar su desempeño en el conjunto de datos de prueba. En la figura 56 se muestran los resultados de la clasificación del conjunto de prueba, donde es posible observar que el clasificador de RF utilizando el conjunto completo logró el mejor resultado de sensibilidad del 100%, identificando correctamente a todos los sujetos con TNCM en el conjunto de prueba.

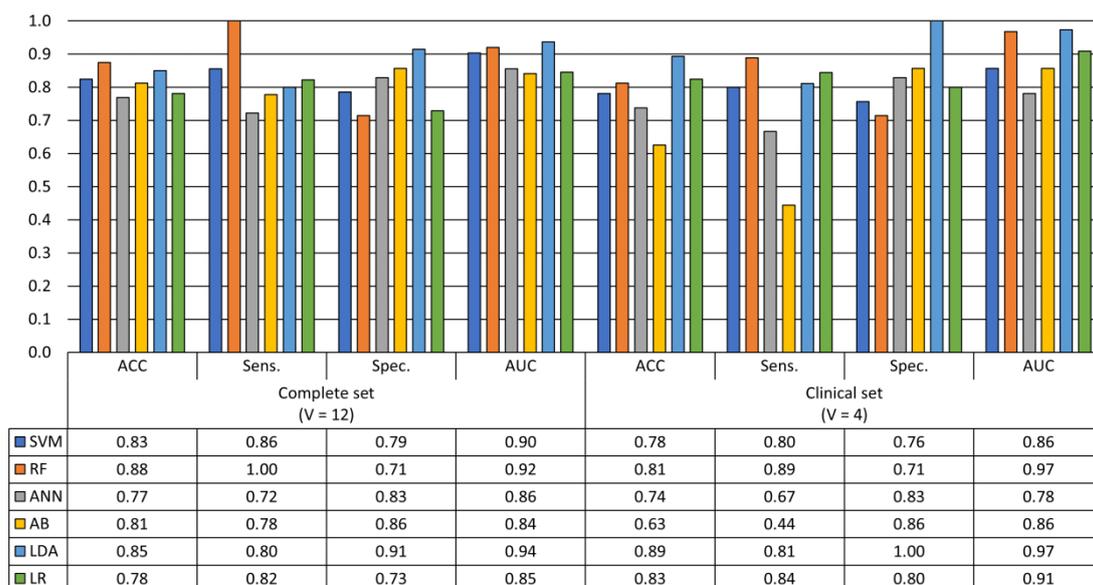


Figura 56: Resultados de clasificación obtenidos en el conjunto de pruebas utilizando las variables más relevantes en los conjuntos de variables completo y clínico

Este resultado es estadísticamente muy significativo con respecto a los otros clasificadores del conjunto completo ($p < 0,001$). Además, RF y LDA proporcionaron los mejores resultados de AUC (0,97) utilizando el conjunto clínico. Estos resultados son estadísticamente significativos con respecto a los resultados de SVMs, ANNs, ADA y LR en el conjunto clínico ($p < 0,02$). Los resultados detallados de este análisis se presentan en la Tabla 25.

Exactitud (ACC)												
	Conjunto completo						Conjunto Clínico					
	SVM	RF	ANN	ADA	LDA	LR	SVM	RF	ANN	ADA	LDA	LR
SVM	0,500	0,974	0,080	0,296	0,759	0,069	0,500	0,810	0,180	<0,001	0,995	0,802
RF	0,026	0,500	0,004	<0,001	0,187	<0,001	0,190	0,500	0,022	<0,001	1,000	0,628
ANN	0,920	0,996	0,500	0,904	0,969	0,636	0,820	0,978	0,500	0,003	1,000	0,954
ADA	0,704	1,000	0,096	0,500	0,903	0,048	0,999	1,000	0,997	0,500	1,000	1,000
LDA	0,241	0,813	0,031	0,097	0,500	0,023	0,005	<0,001	<0,001	<0,001	0,500	0,051
LR	0,931	1,000	0,364	0,952	0,977	0,500	0,198	0,372	0,046	<0,001	0,949	0,500
Sensibilidad												
	Conjunto completo						Conjunto Clínico					
	SVM	RF	ANN	ADA	LDA	LR	SVM	RF	ANN	ADA	LDA	LR
SVM	0,500	1,000	0,012	0,012	0,124	0,259	0,500	0,982	0,019	<0,001	0,607	0,837
RF	<0,001	0,500	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,018	0,500	<0,001	<0,001	<0,001	0,052
ANN	0,988	1,000	0,500	0,878	0,903	0,941	0,981	0,999	0,500	<0,001	0,993	0,998
ADA	0,988	1,000	0,122	0,500	0,722	0,845	1,000	1,000	0,999	0,500	1,000	1,000
LDA	0,876	1,000	0,097	0,278	0,500	0,655	0,393	0,999	0,007	<0,001	0,500	0,860
LR	0,741	0,999	0,059	0,155	0,345	0,500	0,163	0,948	0,002	<0,001	0,140	0,500

Tabla 25: p-valores obtenidos después de probar las dos medias poblacionales de cada par de clasificadores en los conjuntos óptimo, completo y clínico del conjunto de prueba en una evaluación de prueba t de cola derecha realizada al nivel de significación del 5%.

Especificidad												
	Conjunto completo						Conjunto Clínico					
	SVM	RF	ANN	ADA	LDA	LR	SVM	RF	ANN	ADA	LDA	LR
SVM	0,500	0,007	0,754	0,993	0,983	0,214	0,500	0,172	0,892	0,978	1,000	0,687
RF	0,993	0,500	0,965	1,000	0,999	0,584	0,828	0,500	0,995	1,000	1,000	0,861
ANN	0,246	0,035	0,500	0,690	0,870	0,130	0,108	0,005	0,500	0,778	1,000	0,367
ADA	0,007	<0,001	0,310	0,500	0,865	0,041	0,022	<0,001	0,222	0,500	1,000	0,231
LDA	0,017	<0,001	0,130	0,135	0,500	0,018	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,500	0,012
LR	0,786	0,416	0,870	0,959	0,982	0,500	0,313	0,139	0,633	0,769	0,988	0,500
Área Bajo la Curva (AUC)												
	Conjunto completo						Conjunto Clínico					
	SVM	RF	ANN	ADA	LDA	LR	SVM	RF	ANN	ADA	LDA	LR
SVM	0,500	0,756	0,195	0,012	0,863	0,056	0,500	0,979	0,155	0,507	0,982	0,836
RF	0,244	0,500	0,110	<0,001	0,810	0,009	0,021	0,500	0,004	<0,001	0,861	0,015
ANN	0,805	0,890	0,500	0,389	0,926	0,428	0,845	0,996	0,500	0,903	0,997	0,975
ADA	0,988	1,000	0,611	0,500	1,000	0,558	0,493	1,000	0,097	0,500	1,000	0,976
LDA	0,137	0,190	0,074	<0,001	0,500	0,005	0,018	0,139	0,003	<0,001	0,500	0,011
LR	0,944	0,991	0,572	0,442	0,995	0,500	0,164	0,985	0,025	0,024	0,989	0,500

Tabla 25 (cont.): p-valores obtenidos después de probar las dos medias poblacionales de cada par de clasificadores en los conjuntos óptimo, completo y clínico del conjunto de prueba en una evaluación de prueba t de cola derecha realizada al nivel de significación del 5%. El análisis estadístico se realizó para cada métrica de forma independiente.

Finalmente, el análisis estadístico de los resultados obtenidos después de comparar las dos medias poblacionales de los conjuntos completo y clínico utilizando los seis clasificadores (Tabla 26) revela que el conjunto completo se comporta mejor que el conjunto clínico en términos de ACC ($p=0,012$) y sensibilidad ($p<0,001$). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en las métricas de especificidad y AUC.

Pares de conjunto de variables (set1 vs. set2)	P-valor (t-test cola derecha)				P-valor (t-test cola izquierda)			
	ACC	Sens.	Espec.	AUC	ACC	Sens.	Espec.	AUC
Completo-GA vs. Clínico-GA	0,012	<0,001	0,790	0,646	0,988	0,999	0,210	0,354

Tabla 26: p-valores obtenidos después de probar las dos medias poblacionales de los conjuntos completo y clínico del conjunto de prueba en una evaluación de prueba t de cola derecha e izquierda realizada al nivel de significación del 5%. GA indica que el conjunto pertenece al conjunto óptimo.

9.2.- Resultados de HSI

El procedimiento experimental compara los resultados de la estimación de abundancia (caso vs control) para cada endmember diferente extraído de las imágenes de 20x de HS en ambas bases de datos con aumentos de 20x y 5x. Esto proporcionará más de cien comparaciones para cada base de datos de aumentos (20x y 5x) como se muestra en la Figura 57. Ésta muestra los resultados del diagrama de caja de la estimación de abundancia realizadas en la base de datos de 20x para cada endmember extraído utilizando el algoritmo VCA de cada imagen independiente de 20x de HS. Como se puede observar, cinco endmembers diferentes son candidatos potenciales para diferenciar entre grupos de casos y controles utilizando una clasificación basada en la abundancia. Particularmente, el endmember (8) extraído del LA2 muestra una alta diferencia entre los valores medianos de los grupos de control y casos, que tienen solo una superposición en sus valores máximo y mínimo, respectivamente. La Figura 57.b muestra los resultados de la estimación de abundancia realizada sobre la base de datos 5x de HS empleando los endmembers extraídos de cada una de las imágenes 20x de HS. En este caso, cuatro endmembers son candidatos potenciales para discriminar entre casos y controles. Especialmente, el endmember (6) extraído de LA1 revela valores de abundancia altos para el grupo de control, mientras que el grupo de casos tiene abundancias más bajas.

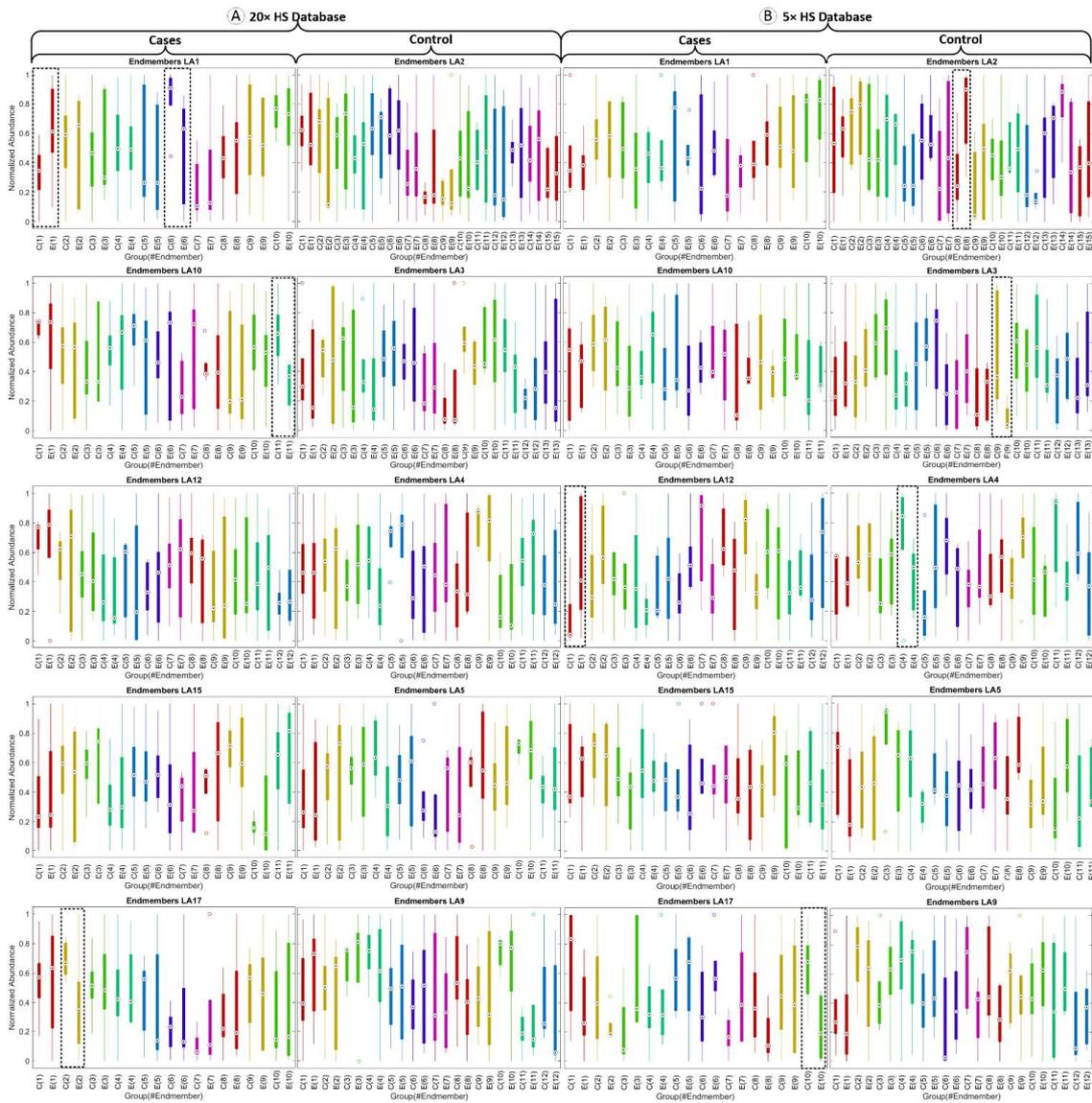


Figura 57: Comparación de la estimación de abundancia realizada en la base de datos 20x HS (a) y la base de datos 5x HS (b) donde se estima y normaliza la abundancia de cada miembro del extremo extraído de cada imagen 20x HS para comparar entre el control (C) y casos (E). Los colores de grupo representan la comparación de resultados de endmembers entre los grupos de control y casos. Los endmembers más relevantes que podrían diferenciar entre los grupos de control y casos están rodeados por una línea negra discontinua.

Cabe señalar que los endmembers relevantes (figura 58) obtenidos difirieron entre las bases de datos de HS 20x y 5x. Esto puede deberse a que las imágenes de 20x tienen un campo de visión (FOV) reducido, que cubre un área reducida que puede no ser representativa de toda la muestra de plasma. Sin embargo, el FOV en las imágenes de 5x es mayor, siendo más representativo del área total de la muestra analizada. En este sentido, una estimación de la abundancia de toda la gota de plasma podría ser más eficaz para determinar los endmembers adecuados que podrían asociarse como un biomarcador para una clasificación posterior basada en la abundancia de los grupos de casos y de control.

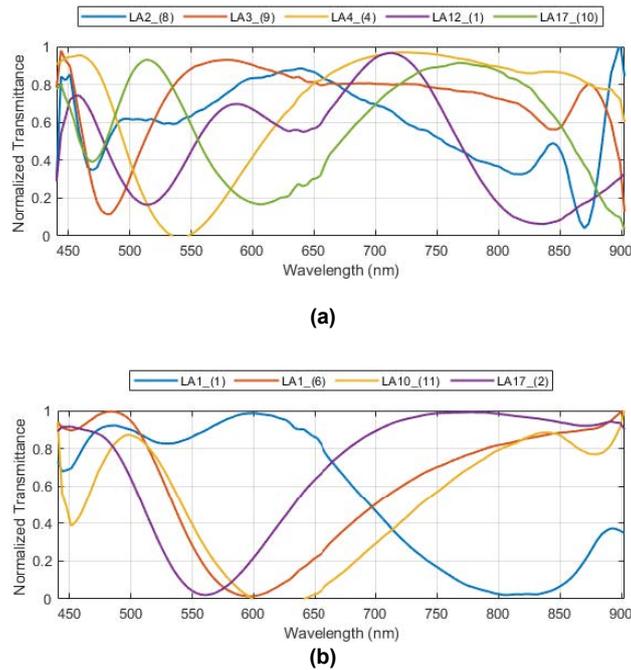


Figura 58: Endmembers más representativos para el control frente a la discriminación de casos identificados en la comparación a 20x (a) y 5x (b).

La optimización de los hiperparámetros se realizó modificando el valor de cada hiperparámetro realizando una búsqueda aproximada a detallada. Se realizó un primer enfoque con la búsqueda aproximada que define los valores límite de búsqueda. Después de evaluar los resultados de ACC para la búsqueda aproximada, se realizó una búsqueda detallada. En la tabla 27 se presentan los valores de los hiperparámetros para realizar la búsqueda aproximada y detallada para cada clasificador supervisado. Además, se muestran los resultados de ACC obtenidos utilizando los hiperparámetros óptimos. Finalmente, en la Figura 59 se muestra una representación gráfica de los resultados de ACC obtenidos en la búsqueda aproximada para cada paso, donde se puede observar que para el método RF y ambos métodos KNN, los resultados de ACC son prácticamente constantes independientemente del valor de N y K, respectivamente. Los hiperparámetros seleccionados fueron los que proporcionaron el mejor ACC.

Clasificador	HP	Búsqueda aproximada		Búsqueda detallada		ACC
		I/S/F	Óptimo	I/S/F	Óptimo	
SVM-RBF	C	$2^{-20}/2^2/2^{20}$	2^{14}	$2^{12}/2^{0.5}/2^{16}$	2^{15}	0,733
	γ	$2^{-30}/2^2/2^{30}$	2^{-24}	$2^{-26}/2^{0.5}/2^{22}$	2^{-24}	
SVM-L	C	$2^{-20}/2^2/2^{60}$	2^{-8}	$2^{-10}/2^{0.05}/2^{-6}$	$2^{-8,1}$	0,731
RF	N	$1/2/600$	308	-	-	0,629
KNN-E	K	$1/2/600$	576	-	-	0,603
KNN-CH	K	$1/2/600$	1	-	-	0,660
KNN-C	K	$1/2/2200$	1933	-	-	0,722

Tabla 27: Resultados de la clasificación de la validación.
HP. Hiperparámetro; I. Valor inicial; S. Valor paso; F. Valor final.

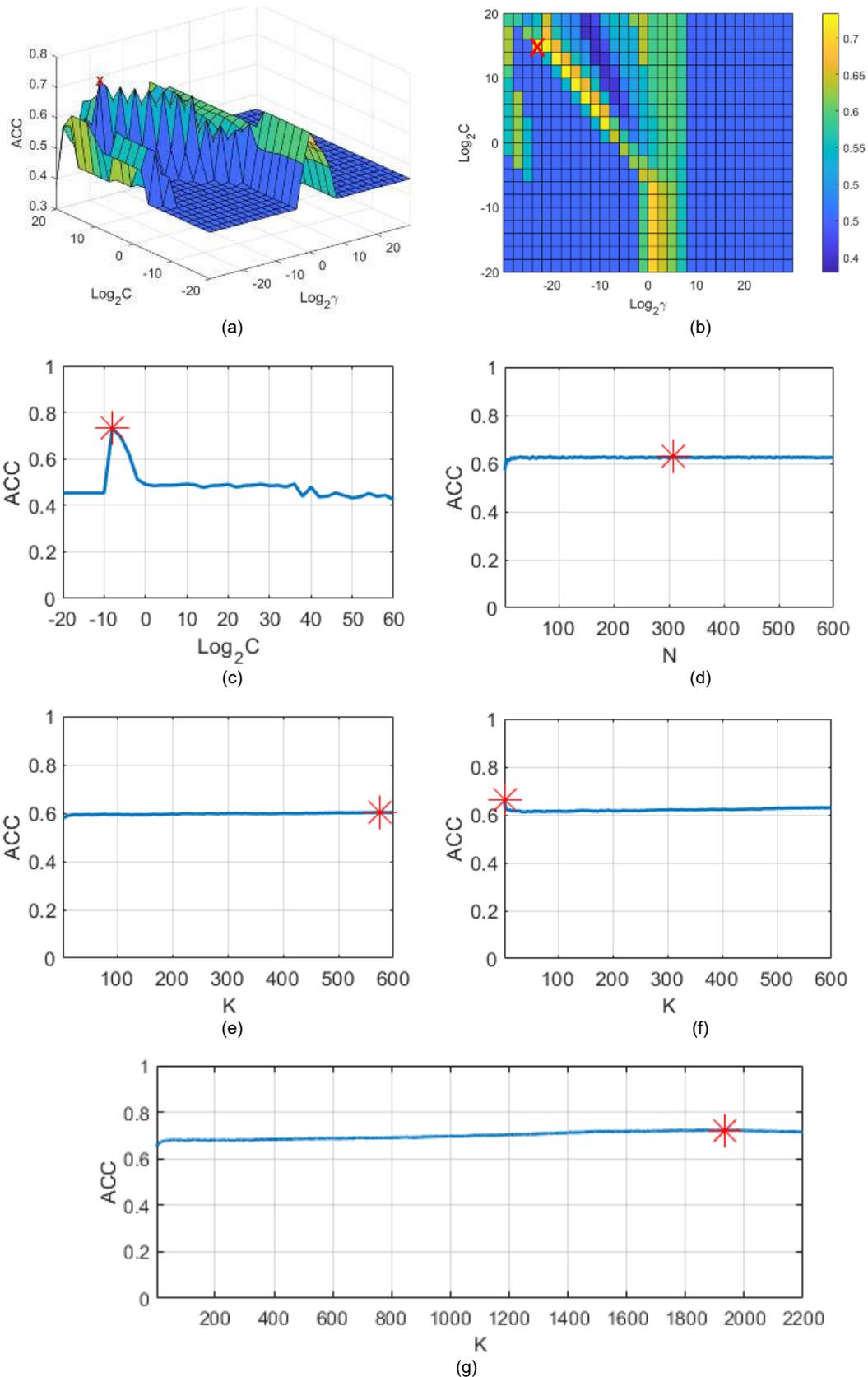


Figura 59: Representación de búsqueda aproximada de los resultados de ACC obtenidos para (a, b) SVM RBF, (c) SVM Linear, (d) Random Forest, (e) KNN Euclidian (f) KNN Chebychev, y (g) KNN Coseno.

Después de seleccionar los hiperparámetros óptimos, se obtuvo la curva ROC para cada clasificador graficando todos los posibles valores de corte de la tasa de verdaderos positivos versus la tasa de falsos positivos. La Figura 60 muestra la curva

ROC. Es posible observar que los clasificadores SVM-L y SVM-RBF ofrecen mejores resultados de AUC. Al analizar la curva ROC, se puede encontrar el umbral de decisión óptimo para cada clasificador. Normalmente, los clasificadores de probabilidad utilizan un umbral de probabilidad predeterminado con un valor de 0,5. Si una muestra tiene un valor de probabilidad superior a 0,5 se clasifica en la clase positiva, mientras que si la muestra tiene un valor de probabilidad inferior a 0,5 se clasifica como clase negativa. El punto de operación óptimo se utiliza para encontrar el umbral ubicado en la parte superior izquierda de la curva ROC, donde la resta entre la tasa de verdaderos positivos (TPR) y la tasa de falsos positivos (FPR) alcanza su máximo (Wan et al., 2016).

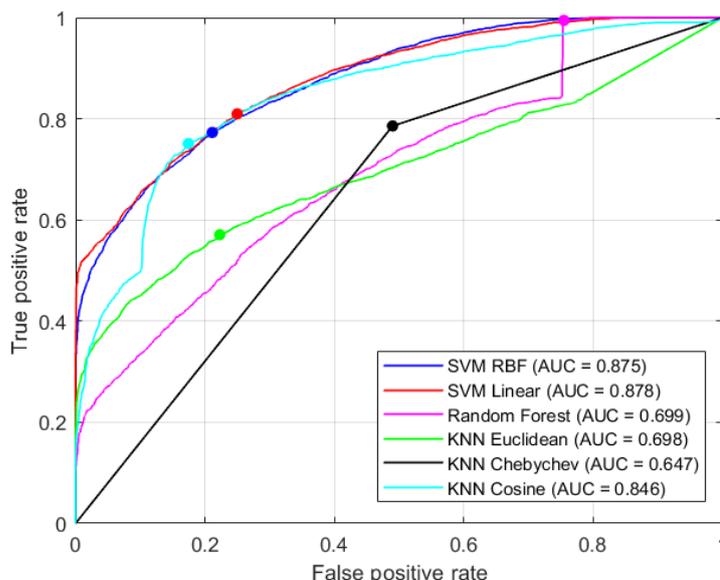


Figura 60: Curvas ROC para los resultados de la clasificación de validación obtenidos con cada clasificador. Los puntos muestran el punto de funcionamiento óptimo.

La tabla 28 muestra el umbral óptimo encontrado para cada clasificador y los valores de TPR y FPR empleados para encontrar el punto de operación óptimo.

	TPR	FPR	Umbral Óptimo
SVM-RBF	0,80	0,24	0,41
SVM-L	0,77	0,21	0,43
RF	0,99	0,75	0,17
KNN-E	0,57	0,22	0,68
KNN-CH	0,78	0,48	0,50
KNN-C	0,75	0,17	0,61

Tabla 28: Umbral Óptimo para cada clasificador.

Una vez que se encontró el umbral óptimo, se calcularon las métricas de precisión (ACC), sensibilidad y especificidad para determinar qué clasificador ofrecía mejor compromiso entre estas métricas. La Tabla 29 muestra los resultados de clasificación obtenidos al clasificar todo el conjunto de validación. Observando la tabla 29, el clasificador de RF logra los mejores resultados de sensibilidad, pero tiene una especificidad muy baja. Ambos clasificadores KNN alcanzan un valor de precisión bajo (66%). Sin embargo, tanto los clasificadores SVM como KNN-C ofrecen la mejor precisión (78%), proporcionando un buen equilibrio entre las métricas de sensibilidad y especificidad.

	ACC (%)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
SVM-RBF	78,0	77,2	78,8
SVM-L	78,2	80,9	75,0
RF	65,5	99,4	24,5
KNN-E	66,4	57,0	77,7
KNN-CH	66,0	78,5	51,0
KNN-C	78,4	75,0	82,5

Tabla 29: Validación de resultados de la clasificación basada en Píxeles.

Además, se propone una clasificación basada en imágenes teniendo en cuenta el valor de sensibilidad de los resultados de la clasificación basada en píxeles. La Tabla 30 muestra el porcentaje de píxeles clasificados como clase de caso en cada imagen de validación. En este sentido, las imágenes de los sujetos de control deben tener un valor porcentual bajo mientras que las imágenes de casos deben tener un valor porcentual alto. Se puede observar que el clasificador de RF identifica varios píxeles de los sujetos de control como clase de caso (P1, P2 y P3). Sin embargo, KNN-E identifica un número bajo de píxeles como caso en dos sujetos de casos (P6 y P7).

	Sensibilidad (%)							
	P1(C)	P2(C)	P3(C)	P4(C)	P5(E)	P6(E)	P7(E)	P8(E)
SVM-RBF	33,6	5,9	42,7	0,9	90,1	100,0	53,8	72,1
SVM-L	25,5	8,1	61,3	5,6	99,3	100,0	62,4	63,3
RF	99,8	88,0	99,7	0,0	100,0	100,0	98,0	100,0
KNN-E	52,7	7,0	25,7	0,0	92,2	0,0	31,9	74,7
KNN-CH	83,4	42,0	61,7	0,0	97,3	78,4	51,9	84,2
KNN-C	42,3	4,3	16,8	3,4	98,8	100,0	40,9	65,5

Tabla 30: Validación de resultados de la clasificación basada en píxeles para cada muestra.

C: sujetos de control; E: Sujetos del caso. Los números rojos en negrita representan temas mal clasificados.

Al analizar estos resultados, se consideró un umbral del 50% en los resultados de sensibilidad para discriminar potencialmente entre sujetos de casos y controles, es decir, si el 50% o más de los píxeles de la muestra de plasma de un paciente se clasifican como caso, entonces las muestras se clasifican como caso. La Figura 61 muestra los resultados de precisión, sensibilidad y especificidad para el conjunto de validación después de calcular los resultados basados en umbrales para obtener los resultados de clasificación basados en imágenes. Se puede observar que KNN-E y RF tienen un valor de precisión bajo (63%), clasificando correctamente 5 de 8 sujetos, aunque RF tiene un 100% de sensibilidad. KNN-CH también ofrece una sensibilidad del 100% pero una especificidad mejorada, clasificando correctamente 6 de 8 sujetos. SVM-L alcanza el 100% de sensibilidad y el 75% de especificidad, mientras que KNN-C alcanza el 75% de sensibilidad y el 100% de especificidad, ambos clasificadores mejorando la clasificación para identificar correctamente 7 de 8 sujetos. Finalmente, SVM-RBF ofrece los mejores resultados, logrando un 100% de precisión.

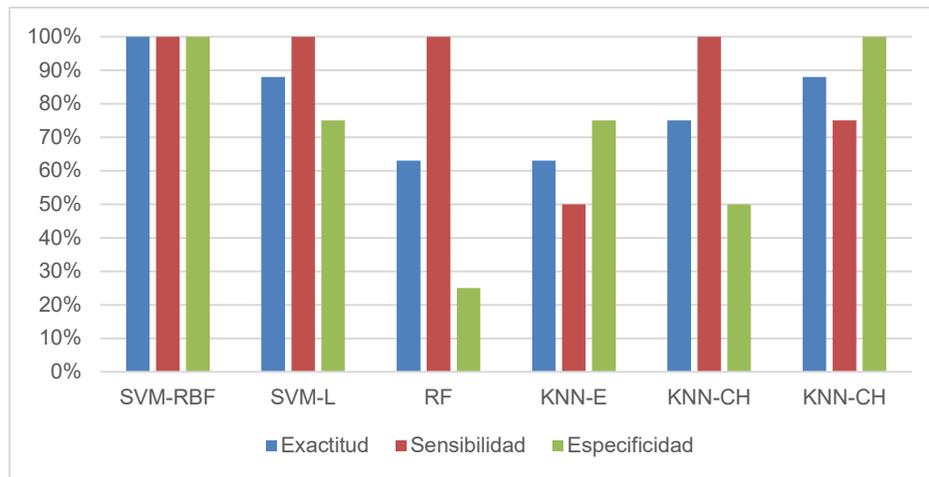


Figura 61. Validación de Resultados de la clasificación basada en imágenes.

Para evaluar los resultados obtenidos en el conjunto de validación, todos los clasificadores se evaluaron utilizando el conjunto de prueba. La Tabla 31 muestra los resultados de la clasificación basada en píxeles para cada clasificador después de calcular las métricas de sensibilidad, especificidad y precisión. SVM-L ofrece el peor valor de precisión (58,45%). Sin embargo, la mejor precisión se obtiene con KNN-E pero con un valor de sensibilidad inferior al 70%. Además, se puede observar que SVM-RBF ofrece valores equilibrados entre sensibilidad y especificidad, pero con un valor de baja precisión. Sin embargo, cuando se realiza la clasificación basada en imágenes, KNN-E muestra mejores resultados.

	ACC (%)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
SVM-RBF	62,4	61,4	63,5
SVM-L	58,4	57,5	59,3
RF	60,2	97,4	24,1
KNN-E	72,0	66,0	77,9
KNN-CH	66,2	76,8	55,8
KNN-C	68,6	54,7	82,0

Tabla 31. Resultados de la prueba de la clasificación basada en píxeles.

La tabla 32 muestra los resultados de sensibilidad para cada muestra para calcular la clasificación basada en imágenes usando el umbral del 50%. RF y KNN-CH clasificaron erróneamente a 3 de 4 sujetos de control. Además, tanto los clasificadores SVM como el clasificador KNN-C identificaron un número bajo de píxeles en los sujetos de caso, clasificando correctamente 2 de 4. Finalmente, como se comentó anteriormente, KNN-E ofreció el mejor resultado solo clasificando erróneamente un sujeto de caso.

	Sensibilidad (%)							
	P9(C)	P10(C)	P11(C)	P12(C)	P13(E)	P14(E)	P15(E)	P16(E)
SVM-RBF	42,9	36,2	47,7	21,8	33,7	21,9	94,2	99,4
SVM-L	29,2	42,3	65,2	25,5	22,7	15,0	96,4	100,0
RF	95,7	92,9	97,9	23,0	98,1	91,9	99,8	100,0
KNN-E	36,6	39,2	12,4	1,3	54,9	34,5	78,7	99,4
KNN-CH	58,3	59,1	50,1	12,0	77,2	55,1	78,3	99,3
KNN-C	45,8	22,7	6,5	2,0	35,2	39,5	84,1	60,5

Tabla 32. Resultados de la prueba de clasificación basada en píxeles para cada muestra. C: sujetos de control; E: Sujetos del caso. Los números rojos en negrita representan temas mal clasificados.

Analizando los resultados mostrados en la Figura 62, después de utilizar el umbral de sensibilidad del 50% para discriminar entre sujetos de casos y controles, se puede observar que tanto los clasificadores de SVM como KNN-C alcanzan una sensibilidad del 50%, con una alta especificidad. Sin embargo, los clasificadores KNN-CH y RF ofrecen alta sensibilidad (100%) pero baja especificidad (25%) para identificar

sujetos de control. Finalmente, KNN-E ofrece alta especificidad (100%) con una alta sensibilidad del 75%, clasificando correctamente en total 7 de 8 sujetos (tabla 33).

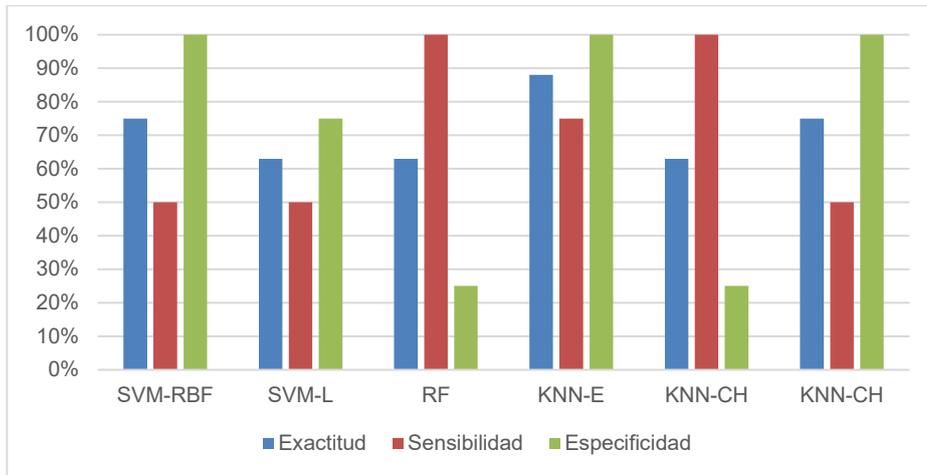


Figura 62. Resultados de la prueba de la clasificación basada en imágenes.

	Exactitud	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
SVM-RBF	75% (6/8)	50% (2/4)	100% (4/4)
SVM-L	63% (5/8)	50% (4/4)	75% (3/4)
RF	63% (5/8)	100% (4/4)	25% (1/4)
KNN-E	88% (7/8)	75% (3/4)	100% (4/4)
KNN-CH	63% (5/8)	100% (4/4)	25% (1/4)
KNN-C	75% (6/8)	50% (2/4)	100% (4/4)

Tabla 33. Resultados de la prueba de la clasificación basada en imágenes.

10.- Discusión

El progresivo aumento de la esperanza de vida tiene consecuencias económicas, sociales y sanitarias. Uno de ellos revela una tendencia creciente en el número de pacientes con TNCM, prediciendo un aumento del 87% en la región europea en el período 2010-2050 (Niu et al., 2017). Los costes sociales y sanitarios en el envejecimiento representan más del 50% del gasto total en la actualidad; sobre este gasto, más del 10% se dedica a TNC (con un impacto significativo tanto en la familia como en la sociedad en costes directos e indirectos). En las próximas décadas, se espera un incremento significativo tanto en el número de personas mayores de 70 años con el consecuente aumento de la incidencia y prevalencia de las TNCM y el incremento de los costes tanto en el diagnóstico como en el tratamiento. Entre otras, este es motivo para la búsqueda de una herramienta de diagnóstico eficaz y de búsqueda etiológica (con el consiguiente tratamiento eficaz). Concretamente el TNC más común es la DTA, ésta ha seguido una evolución en relación a los criterios diagnósticos en las últimas décadas (Abu-rumeileh et al., 2020; Carpenter y Huang, 2018; Elahi et al., 2019b; Jack et al., 2017, 2018; López-álvarez y Agüera-ortiz, 2015; Sagrario-Manzano et al., 2018; Wimo et al., 2017).

Los factores de riesgo para DTA se diferencian en: no modificables (la edad, el sexo y los factores genéticos) y los modificables (relacionados con estilos de vida saludables o niveles educativos). La identificación y optimización puede conducir a una disminución significativa de la incidencia de TNC (Niu et al., 2017; Sagrario-Manzano et al., 2018). Esta identificación se antoja útil tanto para el diagnóstico como para establecer la etiología, la primera parte de esta investigación se basa en el estudio de factores de riesgo modificables a través del machine learning. El objetivo principal es demostrar, como prueba de concepto, las capacidades de los algoritmos de machine learning para diagnosticar automáticamente TNCM en un sujeto utilizando las variables descritas como factores de riesgo (Holder et al., 2017).

Se han recogido tres conjuntos de variables para ser analizadas por bloques utilizando las técnicas específicas de machine learning: variables sociodemográficas, clínicas y analíticas. Estas variables (detalladas en las Tabla 15, 16 y 17) por separado se han mostrado como factores de riesgo para el desarrollo de TNCM (excepto las variables analíticas no estudiadas previamente como factores de riesgo), encontrando RR entre 1,16 a 2,24 (Cooper et al., 2015; Custodio et al., 2012). Utilizando las diferentes combinaciones de técnicas de machine learning y algoritmos de optimización (Aschwanden et al., 2020), ha sido posible identificar las variables más relevantes para la identificación de TNCM.

Este estudio ha revelado que el uso de las 37 variables recolectadas (Conjunto completo) y el uso de las 14 variables de datos clínicos (Conjunto clínico) no tiene diferencias estadísticamente significativas en los resultados de clasificación obtenidos con los seis clasificadores sobre el conjunto de validación 2 (Holder et al., 2017; Sastry et al., 2005). Sin embargo, particularmente en la métrica de sensibilidad, estos dos conjuntos son estadísticamente significativos ($p < 0,001$) más altos que los resultados obtenidos con los otros dos conjuntos (sociodemográfico y analítico).

En cuanto al uso del algoritmo GA para la identificación de las variables más relevantes, la tabla 34 muestra el resumen de las variables seleccionadas de cada conjunto de variables utilizando el marco propuesto, cuyos resultados se presentan en la tabla 22. En este estudio, se ha mostrado cómo los resultados de clasificación del conjunto de validación 2 mejoran cuando se utilizan los conjuntos óptimos, que incluyen sólo las variables más relevantes. Este resultado se encontró estadísticamente significativo en la mayoría de los casos, excepto por la comparación

entre los conjuntos analíticos (ver tabla 21). Finalmente, el test conjunto fue evaluado utilizando las configuraciones más relevantes (conjuntos completo y clínico con las variables más relevantes), revelando que el clasificador de RF usando el conjunto completo ofreció el mejor resultado de sensibilidad (100%, $p < 0,001$).

Conjunto de Variables	Variable más relevante
Sociodemográficas	Formato de convivencia
	Nivel educativo
	Relaciones sociales
Clínicas	Antecedentes familiares con demencia
	Antecedentes de HTA
	Antecedentes Diabetes
	Escala de Barthel
Analíticas	Hemoglobina
	Hemoglobina corpuscular media
	Neutrófilos
	Linfocitos
	Alanina Aminotransferasa

Tabla 34: Resumen de las variables más relevantes identificadas por el marco propuesto.

De acuerdo con los resultados obtenidos con la metodología propuesta, el conjunto de variables más relevante para identificar las TNCM viene dado por una combinación de variables seleccionadas de todo tipo de datos, es decir, sociodemográficas, clínicas y analíticas.

La sección dedicada a HSI (hipótesis 1 y 2) tenía como objetivo detectar sujetos con TNCM en muestras de plasma utilizando la tecnología HSI como prueba no invasiva. Se generó una base de datos compuesta por 40 imágenes (20 de control y 20 de caso) utilizando un sistema HSI capaz de capturar muestras de plasma ubicadas en un portaobjetos de vidrio. La base de datos se utilizó para entrenar a varios clasificadores supervisados. Se emplearon seis clasificadores en este estudio para investigar cuál proporcionaría los resultados más precisos. Utilizando una búsqueda aproximada a detallada, los hiperparámetros de los clasificadores se optimizaron para proporcionar los resultados óptimos. Después, utilizando las curvas ROC, se identificó el umbral óptimo de cada clasificador para la clasificación basada en píxeles. Finalmente, las muestras de plasma se clasificaron mediante una metodología basada en imágenes, logrando resultados de sensibilidad y especificidad del 75% y 100%, respectivamente, utilizando el mejor clasificador (KNN-E) del conjunto de pruebas.

Con relación a la HS microscópica, se presenta como una metodología novedosa para la identificación de biomarcadores de enfermedades en muestras de plasma mediante el uso de imagen HS microscópica. En este caso, se emplearon diez muestras de plasma obtenidas de 10 sujetos diferentes con el objetivo de diferenciar entre los grupos de control y de casos afectados por TNCM. Las muestras se capturaron a 20x para una extracción precisa del endmember y luego, se estimó la abundancia de dichos endmembers en las imágenes de 20x y 5x, lo que proporcionó un campo de visión más alto de la muestra.

Según los datos obtenidos, se acepta la hipótesis 3, ya que los FRCV estudiados se muestran como variables relevantes en el modelo. Se encuentran de manera estadísticamente mayor en el grupo de TNCM que en el control (tabla 16). Estos resultados están acordes con los encontrados en la literatura (Barnes y Yaffe, 2013; Lu et al., 2009; Qiu et al., 2005; Ruiz-García et al., 2020).

Por otro lado, las variables intelectuales estudiadas son aceptadas como hipótesis de manera parcial (hipótesis 4), es decir, la actividad intelectual previa a la jubilación se muestra como estadísticamente significativa; pero el nivel educacional no se muestra con diferencias estadísticamente significativas (tabla 16). Estos resultados están alineados con lo publicado en la literatura científica, con resultados contradictorios (Livingston et al., 2017; Schiepers et al., 2018; Stern et al., 1994), por otro lado, la actividad intelectual se muestra con diferencias entre ambos grupos, acorde con artículos al respecto (Xu et al., 2019).

En relación con la hipótesis 5, se muestra como las relaciones sociales son estadísticamente significativas entre el grupo experimental y control; por otro lado, el estado civil no muestra relación estadísticamente significativa. Los datos analizados son coherentes en relación a los síntomas de la DTA (sobre todo SCPD), es decir, el estado civil parece no tener relación con los factores de riesgo de desarrollo de DTA (Cañas-Lucendo et al., 2020); aunque cabe mencionar que algún estudio muestra que los sujetos casado/as o con más relaciones sociales muestran una menor incidencia de demencia en un estudio longitudinal (Fratiglioni y Wang, 2007; Ministerio de Sanidad; Política social e Igualdad., 2010).

La hipótesis 6 se explica teniendo en cuenta que no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) en el sexo, estado civil ni nivel educativo. Por otro lado, se han detectado diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) en la actividad anterior a la jubilación, formato de convivencia, actividad anterior a la jubilación y relaciones sociales.

En relación con la hipótesis 7, se han detectado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en los antecedentes psiquiátricos, siendo la depresión un factor de riesgo ampliamente estudiado (Ownby, et al., 2006; Santabárbara et al., 2019); antecedentes familiares con demencia, coincidiendo como factor de riesgo registrado tanto en el proceso diagnóstico (APA, 2013) y como investigaciones (Baillie y Thomas, 2018); hipertensión (Barnes y Yaffe, 2013; Qiu et al., 2005) y diabetes (Lu et al., 2009; Ruiz-García et al., 2020), acorde a los principales factores de riesgo estudiados. Por otro lado, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en antecedentes cardiológicos, neurológicos, renales ni neumológicos. En relación con los hábitos tóxicos (tabaco y alcohol) no se han encontrado diferencias significativas. La literatura científica describe al tabaco como factor de riesgo (Cataldo et al., 2010; Pan et al., 2013) no encontrando significación estadística en este estudio. Por otro lado, el alcohol se describe como factor de protección (sobre todo consumo leve-moderado) (Schiepers et al., 2018) no encontrando esta diferencia en este estudio.

11.- Conclusiones y publicaciones derivadas de la tesis

11.1.- Conclusiones

Las técnicas de machine learning han demostrado ser una herramienta adecuada para el estudio de factores de riesgo en el TNCM, siendo una potencial herramienta de cribado. La división por bloques (sociodemográficos, clínicos y analíticos) muestra, con el ajuste de las técnicas de machine learning, un importante aumento en la especificidad y sensibilidad en las diferencias entre los grupos control y TNCM.

Además, este estudio ha revelado la importancia de la inclusión de datos analíticos como factores de riesgo para el desarrollo de TNCM.

Con respecto al análisis hiperespectral del plasma, los resultados muestran varios endmembers relevantes que podrían emplearse potencialmente para discriminar entre sujetos de control y casos. Se deben realizar más experimentos analizando toda la superficie de la muestra para estimar mejor la abundancia de cada miembro del extremo. Una posibilidad podría ser realizar capturas de varias imágenes de 5x para obtener el campo de visión completo de la muestra. Además, la captura de datos con aumentos más bajos permitiría el análisis de la muestra completa en una sola captura.

La exploración de datos estadísticos preliminares del enfoque propuesto basado en SU sugiere el uso potencial de HS para un diagnóstico rápido de sujetos afectados por TNCM. En particular, los endmembers identificados en este trabajo podrían ser biomarcadores potenciales para el diagnóstico de TNCM en muestras de plasma. Estos biomarcadores plasmáticos hiperespectrales podrían conducir a un diagnóstico precoz de TNCM, evitando técnicas más invasivas. Sin embargo, se deben realizar más experimentos para validar esta hipótesis, aumentando el tamaño de la base de datos para poder realizar una clasificación basada en un umbral de las abundancias estimadas en la imagen de HS objetivo.

El presente estudio demuestra el potencial de la tecnología hiperespectral para ayudar en el diagnóstico de TNCM como alternativa a otros métodos invasivos.

11.2.- Publicaciones derivadas de la tesis

Una vez desarrollados tanto los objetivos como el desglose de las hipótesis planteadas. Este doctorando ha participado en varios congresos, con comunicaciones y posters, diversos artículos científicos, libros y capítulos de libros. Además de la realización de diversos cursos relacionados con el tema de la tesis. A continuación, se muestran las principales publicaciones derivadas de este doctorando.

1.- Análisis de los factores de riesgo en Demencia a través de machine learning

Balea-Fernández, F. J., Martínez-Vega, B., Ortega, S., Fabelo, H., Leon, R., Callico, Marrero-Callicó, F. I. y Bibao-Sieyro, C. (2021). Analysis of Risk Factors in Dementia Through Machine Learning. *Journal of Alzheimer's Disease*. vol. 79 (2), 845-861. DOI: 10.3233/JAD-200955. Índice de impacto JCR: Q1 en área de neurociencias y comportamiento; Q2 neurociencias. (Anexo IV).

La principal aportación de este artículo se centra en machine learning como herramienta potencial para la predicción automática de TNCM. Su aplicación se extiende a pacientes que padecen la enfermedad y aquellos que se encuentran en fase preclínica. Demuestra su utilidad en muestras y conjuntos de datos clínicos relativamente pequeños. Se han podido establecer factores de riesgo asociados a TNCM en los tres conjuntos de variables: demográficas, clínicas y analíticas.

2.- Microscopía hiperespectral en el diagnóstico de TNCM

Fabelo, H., Leon, R., Ortega, S., Balea-Fernández, F., Bilbao, C., Callico, G. M. y Wagner, A. (2020, November). Novel Methodology for Alzheimer's Disease Biomarker Identification in Plasma using Hyperspectral Microscopy. In 2020 XXXV Conference on Design of Circuits and Integrated Systems (DCIS) (pp. 1-6). IEEE. DOI: 10.1109/DCIS51330.2020.9268654. Artículo de Comunicación en Congreso Internacional. (Anexo V).

La principal aportación de este trabajo se centra en una metodología novedosa basada en la spectral unmixing para la identificación de biomarcadores en muestras de plasma mediante métodos visuales y microscopía hiperespectral del infrarrojo cercano (VNIR) (HSM). Los resultados sugieren el potencial de la microscopía hiperespectral y muestras de plasma como una herramienta de diagnóstico precoz.

3.- Imagen hiperespectral en el diagnóstico de TNCM

Leon, R., Martínez-Vega, B., Fabelo, H., Ortega, S., Callicó, G. M., Balea-Fernández, F. J. y Sieyro, C. B. (2020). Hyperspectral Imaging for Major Neurocognitive Disorder Detection in Plasma Samples. In 2020 XXXV Conference on Design of Circuits and Integrated Systems (DCIS) (pp. 1-6). IEEE. DOI: 10.1109/DCIS51330.2020.9268625. Artículo de Comunicación en Congreso Internacional. (Anexo VI).

La principal aportación de este artículo se centra en el uso de imágenes hiperespectrales para clasificar muestras de plasma. El objetivo se centra en discriminar entre sujetos con TNCM y sujetos de control sanos. Las imágenes de HS de plasma se obtuvieron utilizando una SWIR (infrarrojo de onda corta). Se obtuvo una base de datos preliminar de HSI con 20 muestras principales de TNCM y 20 muestras de control. Los resultados muestran un 75% de sensibilidad y 100% de especificidad con el mejor clasificador en el conjunto de prueba.

4.- Intervención psicológica familiar en DTA

Balea-Fernández, F.J. y Alonso-Ramírez, J. (2020). Intervención psicológica familiar en la Enfermedad de Alzheimer. *INFAD Revista de Psicología: International Journal of developmental and educational psychology*, 1 (1), pp. 225-234. ISSN: 0214-9877. DOI: <https://doi.org/10.17060/ijodaep.2020.n1.v1.1779>. Indexada en Sistema de Información Científica Redalyc. Red de Revistas Científicas: PSICODOC; ISOC-Ciencias Sociales y Humanidades; DIALNET; Matriu d'Informació per a l'Avaluació de Revistes; Sherpa/Romeo; Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal; Difusión y Calidad Editorial de las Revistas Españolas de Humanidades y Ciencias Sociales y Jurídicas; DIALNET-Clasificación Integrada de Revistas Científicas-Grupo C; Ulrich's International Periodicals Directory. (Anexo VII).

La aportación más relevante de este artículo se centra en el tratamiento no farmacológico en los familiares de pacientes con DTA y la mejoría tanto cognitiva como conductual de los pacientes. Las conclusiones principales son que el tratamiento de estimulación es igual de eficaz para el mantenimiento del rendimiento cognitivo general y capacidad funcional en pacientes con deterioro cognitivo leve, moderado y grave; cuando el trabajo se extiende al binomio familia-enfermo, mediante la aplicación de un tratamiento paralelo no farmacológico a los familiares los resultados son significativamente mejores.

5.- Biomarcadores en DTA

Balea-Fernández, F.J. y Alonso-Ramírez, J. (2020). Biomarcadores en la Demencia Tipo Alzheimer: Sistema sanitario y edadismo. *INFAD Revista de Psicología: International Journal of developmental and educational psychology*, 1 (1), pp. 247-254. ISSN: 0214-9877. DOI: <https://doi.org/10.17060/ijodaep.2020.n1.v1.1781>. Indexada en Sistema de Información Científica Redalyc. Red de Revistas Científicas: PSICODOC; ISOC-Ciencias Sociales y Humanidades; DIALNET; Matriu d'Informació per a l'Avaluació de Revistes; Sherpa/Romeo; Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal; Difusión y Calidad Editorial de las Revistas Españolas de Humanidades y Ciencias Sociales y Jurídicas; DIALNET-Clasificación Integrada de Revistas Científicas-Grupo C; Ulrich's International Periodicals Directory. (Anexo VIII).

Artículo de revisión sobre los biomarcadores en DTA y utilidad en la práctica clínica habitual. Se propone la utilización de técnicas de imagen hiperespectral para la determinación de biomarcadores, así como la aplicación de estas técnicas en la clínica. Con esta nueva línea de técnicas diagnósticas favorecerán tanto el diagnóstico como la búsqueda etiológica en topografías ajenas al sistema nervioso central de la DTA.

6.- Depresión y demencia

Balea-Fernández, F.J. (2019). Depresión mayor y demencia: utilidad de los biomarcadores. En IV Congreso Nacional de Psicología e International Symposium on Psychological prevention. Libro de capítulos. Ed. Consejo General de la Psicología. ISBN: 978-84-947385-5-5. Capítulo libro. (Anexo IX).

Este capítulo de libro procede de una comunicación en el IV congreso Nacional de Psicología e International Symposium on Psychological prevention. Centra su desarrollo en el diagnóstico de la DTA y el riesgo en el establecimiento del diagnóstico de manera estrictamente biológica mediante el perfil de biomarcadores, sin tener en cuenta la valoración global tanto en la esfera afectiva como comportamental. Por otro

lado, aunque éstos no proporcionan mejoría el manejo de la DTA, proporcionan un interesante campo de investigación en la búsqueda de la etiología.

7.- Emociones en el envejecimiento: Teoría y práctica.

Balea-Fernández, F.J. (2020). Emociones en el envejecimiento: teoría y práctica. Editorial Aula Magna McGraw-Hill Interamericana de España S.L. ISBN: 9788417979355 ISBN eBook: 9788417979799. Libro. (Anexo X).

Todos los indicadores demográficos muestran que, en la actualidad, se observa la mayor tasa de envejecimiento poblacional que ha ocurrido en toda nuestra historia. Una de las mayores preocupaciones cuando se enfrenta al envejecimiento es la pérdida de salud. En la actualidad se entiende por salud el bienestar físico, psíquico y social. La felicidad es, en términos de salud, el principal factor para disfrutar de una óptima calidad de vida. Conseguir una adecuada calidad de vida asociada a un estable control emocional intrapersonal, evitando la depresión, es la más eficiente y económica fuente de salud. Con estas premisas, se desarrolla este libro.

Los datos que se desarrollarán a lo largo de este libro evidencian la necesidad de abordar una prevención primaria que incida en la cultura emocional como fuente de prevención de situaciones de conflictos, violencia, estrés o depresión, fundamentalmente para *construir un óptimo bienestar personal y social*. Con una fortaleza emocional de nuestros mayores, dispondremos de sociedades más sanas, eliminando factores de riesgo para el desarrollo de patologías y potenciando, así, factores de protección en el bienestar. Teniendo en cuenta que los mayores son los cimientos en los que construimos los edificios de nuestra cultura, son de vital importancia la protección y el mantenimiento de su salud para que el desarrollo cultural y social se asiente sobre una base sólida.

La obra recoge tanto las experiencias del marco científico como social. Está centrada en la inteligencia emocional práctica: tanto en la esfera intrapersonal como interpersonal, se proponen ejercicios de reconocimiento y ayuda para el desarrollo de las mimas. Se define como la capacidad de reconocer nuestros sentimientos y los ajenos, de motivarnos y de manejar bien las emociones en nosotros mismos y en nuestras relaciones. Une lo **intrapersonal** (en relación con nosotros mismos) y lo **interpersonal** (en relación con los otros). Utilizando una analogía marinera, la Inteligencia Emocional es el timón que nos permite navegar de manera adecuada y con efectividad nuestros sentimientos y emociones hacia la felicidad.

Submit:

Comunicación en el 62º Congreso de la Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología y 22º Congreso de la Sociedad Madrileña de Geriátrica y Gerontología (número 258): Balea Fernández, F.J.; León Martín, R.; Fabelo Gómez, H.; Ortega Sarmiento, S.; Marrero Callicó, G.I.; Martínez Vega, B. y Bilbao Sieyro, C. *Detección en plasma sanguíneo de biomarcadores para trastorno neurocognitivo mayor mediante imagen hiperspectral*. Aplazado al 7-9 de junio de 2021 ante las incertidumbres en la evolución de la pandemia COVID-19.

12.- Limitaciones y futuros proyectos

La principal limitación de este estudio se encuentra en el número relativamente pequeño de muestras, que pueden influir en los resultados de este estudio en dos aspectos:

- Por un lado, los algoritmos de clasificación podrían generalizarse mejor con un tamaño de muestra mayor.
- Por otro lado, el número limitado de muestras puede dar lugar a errores de tipo I en la prueba de hipótesis estadísticas.

Por otro lado, el principal objetivo, con la utilización de la herramienta de machine learning en los factores de riesgo de TNCM, es el estudio multicausal sobre el TNCM, es decir, la combinación de variables más relevantes en el diagnóstico. No se ha sido objeto de esta investigación realizar una relación causal.

A pesar de esto, la metodología propuesta, donde se realizaron 10 particiones iterativas aleatorias de la base de datos, permite afrontar los problemas de tener una base de datos pequeña. Así, estos resultados preliminares obtenidos con el marco y la metodología empleada muestran una prometedora línea de investigación relacionada con la búsqueda de la etiología de la DTA, demostrando la influencia del entorno en su desarrollo y el potencial uso de machine learning y técnicas de optimización de algoritmos para evaluar la información más relevante para un diagnóstico preciso.

Otra limitación encontrada en este estudio está relacionada con la normalización del z-score. Se ha demostrado que este método es sensible a valores atípicos en comparación con otros enfoques de normalización (Jain et al., 2005). Por tanto, la presencia de valores atípicos puede haber influido en los resultados. La influencia de la técnica de normalización y también un análisis más detallado sobre la gestión de datos faltantes se estudiarán en detalle en trabajos futuros.

Finalmente, una tercera limitación se encuentra en la falta de comparación cuantitativa de los resultados obtenidos con nuestro análisis frente a otros enfoques de procesamiento existentes utilizando el mismo conjunto de datos. En este sentido, no es posible saber en este momento qué método de los muchos existentes, es mejor para cada subtipo de conjunto de datos relevantes en el progreso de la investigación sobre el Alzheimer. Sin embargo, en este estudio se presenta una comparación relevante de seis clasificadores supervisados de machine learning de uso común en la literatura. Dado que se ha realizado la comparativa sobre los mejores clasificadores para la identificación de TNCM, las diferencias más significativas con otros enfoques radican en el método utilizado para seleccionar las variables más relevantes para las clasificaciones posteriores. En el futuro, un amplio estudio comparativo con otros métodos de selección de características de última generación podría conducir a conclusiones más sólidas sobre qué variables son más importantes para la identificación de TNCM utilizando estas técnicas.

En contraste con las limitaciones antes mencionadas, una fortaleza del enfoque propuesto es que ha obtenido resultados exitosos con un conjunto de datos clínicos relativamente pequeño, debido entre otras cosas a la robustez de los algoritmos empleados de machine learning para conjunto de datos pequeños. La metodología presentada en este trabajo se puede utilizar para muchas otras investigaciones sobre el Alzheimer, incluidos los ensayos clínicos pequeños, incluso cuando los conjuntos de datos y la disponibilidad de sujetos son limitados.

13.- Referencias bibliográficas

- Abu-rumeileh, S., Steinacker, P., Polisch, B., Mammana, A., Bartoletti-stella, A., Oeckl, P., Baiardi, S., Zenesini, C., Huss, A., Cortelli, P., Capellari, S., Otto, M. y Parchi, P. (2020). CSF biomarkers of neuroinflammation in distinct forms and subtypes of neurodegenerative dementia. *Alzheimer's Research y Therapy*, 4, 1–15. <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0562-4>
- Agüera-Ortiz, L., Morínigo-Domínguez, Á., Olivera-Pueyo, J., Pla-Vidal, J. y Ramón-Azanza, J. (2017). Documento de la Sociedad Española de Psicogeriatría sobre el uso de antipsicóticos en personas de edad avanzada. *Psicogeriatría*, 7(1), S1–S37.
- Akbari, H., Halig, L. V., Schuster, D. M., Osunkoya, A., Master, V., Nieh, P. T., Chen, G. Z. y Fei, B. (2012). Hyperspectral imaging and quantitative analysis for prostate cancer detection. *Journal of Biomedical Optics*, 17(7), 0760051. <https://doi.org/10.1117/1.jbo.17.7.076005>
- Alzheimer's association. (2019). 2019 Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimers Dement*, 15(3), 321–387. <https://alz.org/media/Documents/alzheimers-facts-and-figures-2019-r.pdf%0Ahttps://www.alz.org/media/Documents/alzheimers-facts-and-figures-2019-r.pdf%0Ahttps://alz.org/media/Documents/alzheimers-facts-and-figures-2019-r.pdf>
- Angevaren, M., Aufdemkampe, G., Verhaar, H. J., Aleman, A. y Vanhees, L. (2008). Physical activity and enhanced fitness to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*, CD005381.
- APA. (2013). *Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5*.
- Arizaga, R., Barreto, D., Bavec, C., Berríos, W., Cristalli, D., Colli, L., Garau, M. L., Golimstok, A., Ollari, J. y Sarasola, D. (2018). Neurología Argentina Artículo especial Dieta y prevención en enfermedad de Alzheimer. *Neurología Argentina*, 10(1), 44–60. <https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2017.11.002>
- Armstrong, R. (2009). Alzheimer's Disease and the Eye. *Jour Optometry*, 2, 103–111.
- Arriola, E., Carnero, C., Freire, A., López-Mogil, R., López-Trigo, J. A., Manzano, S. y Olazarán, J. (2017). Deterioro cognitivo leve en el adulto mayor. Documento de consenso. In *Sociedad Española de Geriatría y Gerontología*. <https://doi.org/978-84-7867-544-9>
- Ashby-mitchell, K., Burns, R., Shaw, J. y Anstey, K. J. (2017). Proportion of dementia in Australia explained by common modifiable risk factors. *Alzheimer's y Dementia*, 9(11), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s13195-017-0238-x>
- Bacioglu, M., Maia, L. F., Preische, O., Schelle, J., Apel, A., Kaeser, S. A., Schweighauser, M., Eninger, T., Lambert, M., Pilotto, A., Shimshek, D. R., Neumann, U., Kahle, P. J., Staufenbiel, M., Neumann, M., Maetzler, W., Kuhle, J. y Jucker, M. (2016). Neurofilament Light Chain in Blood and CSF as Marker of Disease Progression in Mouse Models and in Neurodegenerative Diseases. *Neuron*, 91(1), 56–66. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.05.018>
- Baglietto-vargas, D., Sánchez-mejias, E., Navarro, V., Trujillo-estrada, L., Gómez-arboledas, A. y Sánchez-mico, M. (2017). Dual roles of A β in proliferative processes in an amyloidogenic model of Alzheimer's disease. *Cientific Reports*, 7(1), 1–15. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10353-7>

- Baillie, L. y Thomas, N. (2018). Personal information documents for people with dementia: healthcare staff's perceptions and experiences. *Dementia*. <https://doi.org/10.1177/1471301218778907>
- Balea-Fernández, F. J. (2007). *Programa de estimulación neuropsicológica Integral en población mayor sana. Diseño, aplicación y resultados*. Universidad de Salamanca.
- Banning, L. C. P., Ramakers, I. H. G. B., Köhler, S., Bron, E. E., Verhey, F. R. J., de Deyn, P. P., Claassen, J. A. H. R., Koek, H. L., Middelkoop, H. A. M., van der Flier, W. M., van der Lugt, A. y Aalten, P. (2020). The Association Between Biomarkers and Neuropsychiatric Symptoms Across the Alzheimer's Disease Spectrum. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 1–3. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2020.01.012>
- Barnes, D. y Yaffe, K. (2013). The Projected Impact of Risk Factor Reduction on Alzheimer's Disease Prevalence. *Lancet Neurology*, 10(9), 819–828. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70072-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70072-2).The
- Barranquero, R. y Ausín, B. (2019). Impacto de los estereotipos negativos sobre la vejez en la salud mental y física de las personas mayores. *Psicogeriatría*, 9(1), 41–47.
- Bioucas-Dias, J. M., Plaza, A., Dobigeon, N., Parente, M., Du, Q., Gader, P. y Chanussot, J. (2012). Hyperspectral Unmixing Overview: Geometrical, Statistical, and Sparse Regression-Based Approaches. *IEEE Journal of Selected Topics in Applied Earth Observations and Remote Sensing*, 5(2), 354–379. <https://doi.org/10.1109/JSTARS.2012.2194696>
- Blazer, D. (1999). Depression in the elderly. Myths and misconceptions. *Psychiatr Clin North Am*, 20, 111–119.
- Blennow, K. (2017). A Review of Fluid Biomarkers for Alzheimer ' s Disease : Moving from CSF to Blood THE CORE CSF BIOMARKERS. *Neurology and Therapy*, 6(s1), 15–24. <https://doi.org/10.1007/s40120-017-0073-9>
- Blennow, K. y Zetterberg, H. (2018). Biomarkers for Alzheimer ' s disease : current status and prospects for the future. *The Journal of Internal Medicine*, 284, 643–663. <https://doi.org/10.1111/joim.12816>
- Blessed, G. (1968). The Association Between Quantitative Measures of Dementia and of Senile Change in the Cerebral Grey Matter of Elderly Subjects. *The British Journal of Psychiatry*, 114, 797–811.
- Boada, M., Guivernau, B., Costa, M., Torres, M., Ortiz, A. M. y Jorquera, J. I. (2016). hemoféresis con albúmina e inmunoglobulina al estudio AMBAR (Alzheimer Management By Albumin Replacement). *Neurología*, 31(7), 473–481. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2014.02.003>
- Bro, R. y De Jong, S. (1997). A fast non-negativity-constrained least squares algorithm. *A Journal of the Chemometrics Society*, 11(5), 393–401. [https://doi.org/https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-128X\(199709/10\)11:5<393::AID-CEM483>3.0.CO;2-L](https://doi.org/https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-128X(199709/10)11:5<393::AID-CEM483>3.0.CO;2-L)
- Butler, R. (1969). Ageism: Another Form of Bigotry. *The Gerontologist*, 9, 243–246.
- Camps-Valls, G. y Bruzzone, L. (2005). Kernel-based methods for hyperspectral image classification. *IEEE Transactions on Geoscience and Remote Sensing*, 43(6), 1351–1362.

- Cañas-Lucendo, M., Perea-Bartolomé, M. V. y Ladera-Fernández, V. (2020). Trastornos neuroconductuales en la demencia tipo Alzheimer. *Terapia Psicológica*, 38(2), 223–242. <https://doi.org/10.4067/s0718-48082020000200223>
- Carpenter, K. A. y Huang, X. (2018). Machine Learning-based Virtual Screening and Its Applications to Alzheimer's Drug Discovery: A Review. *Current Pharmaceutical Design*, 24(28), 3347–3358. <https://doi.org/10.2174/1381612824666180607124038>
- Casaletto, K. B., Elahi, F. M., Bettcher, B. M., Neuhaus, J., Bendlin, B. B., Asthana, S., Johnson, S. C., Yaffe, K., Carlsson, C., Blennow, K., Zetterberg, H. y Kramer, J. H. (2017). Neurogranin, a synaptic protein, is associated with memory independent of Alzheimer biomarkers. *Neurology*, 89(17), 1782–1788. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004569>
- Cataldo, J. K., Prochaska, J. J. y Glantz, S. A. (2010). Cigarette smoking is a risk factor for Alzheimer's Disease: an analysis controlling for tobacco industry affiliation. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 19(2), 465–480. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-1240>
- Catalunya, F. A. (n.d.). Fundación Alzheimer cataluña. In 2018. https://alzheimercatalunya.org/es/demencias-y-alzheimer/?gclid=EAIaIqobChMIz7GMnYqk3AIVyRobCh0EDgyaEAAYASAAEgJnX_D_BwE
- Chein-I, C. y Qian, D. (2004). Estimation of number of spectrally distinct signal sources in hyperspectral imagery. *IEEE Transactions on Geoscience and Remote Sensing*, 42(3), 608–619. <https://doi.org/10.1109/TGRS.2003.819189>
- Chen, G., Payne, T. J., Lou, X.-Y., Ma, J. Z. y Li, M. D. (2008). American smokers. *Hum Genet*, 124(4), 393–398. <https://doi.org/10.1007/s00439-008-0558-9>.Association
- Chen, R., Zhang, L., Zang, D. y Shen, W. (2016). Blood drop patterns: Formation and applications. *Advances in Colloid and Interface Science*, 231, 1–14. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cis.2016.01.008>
- Cheng, Y. W., Chen, T. F. y Chiu, M. J. (2017). From mild cognitive impairment to subjective cognitive decline: Conceptual and methodological evolution. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 13, 491–498. <https://doi.org/10.2147/NDT.S123428>
- Cherbuin, N., Kim, S. y Anstey, K. J. (2015). Dementia risk estimates associated with measures of depression: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 5(12). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008853>
- Chin, M. S., Freniere, B. B., Lo, Y.-C., Saleeby, J. H., Baker, S. P., Strom, H. M., Ignatz, R. A., Lalikos, J. F. y Fitzgerald, T. J. (2012). Hyperspectral imaging for early detection of oxygenation and perfusion changes in irradiated skin. *Journal of Biomedical Optics*, 17(2), 026010-1–6. <https://doi.org/10.1117/1.jbo.17.2.026010>
- Clifford, R., Jack, J., Wiste, J., Weigand, S. D., Knopman, D. S., Vemuri, P., Mielke, M. M., Lowe, V., Senjem, M. L., Gunter, J. L., Machulda, M. M., Gregg, B. E., Pankratz, V. S., Rocca, W. A. y Petersen, R. C. (2015). Age, Sex, and APOE ϵ 4 Effects on Memory, Brain Structure, and β -Amyloid Across the Adult Life Span. *JAMA Neurology*, 72(5), 511–519. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.4821>
- Conde-Ruiz, J. y Alonso, J. (2006). El sistema de pensiones en España ante el reto del envejecimiento. *Presupuesto y Gasto Público*, 44, 51–73.

- Contador, I., Fernández-calvo, B., Ramos, F., Tapias-merino, E. y Bermejo-pareja, F. (2010). El cribado de la demencia en atención primaria. Revisión crítica. *Rev Neurol*, 51(11), 677–686.
- Cooper, C., Sommerlad, A., Lyketsos, C. G. y Livingston, G. (2015). Modifiable Predictors of Dementia in Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry*, 172(4), 323–334. <https://doi.org/https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.14070878>
- Crous-Bou, M., Minguillón, C., Gramunt, N. y Molinuevo, J. L. (2017). Alzheimer's disease prevention: From risk factors to early intervention. *Alzheimer's Research and Therapy*, 9(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s13195-017-0297-z>
- Cubero, P. (2002). *Diagnóstico y tratamiento de las demencias en atención primaria*. Masson.
- Custodio, N., Altamirano, J., Bendezú, L., Montesinos, R. y Escobar, J. (2012). ¿Demencias reversibles o demencias tratables? La importancia del diagnóstico precoz. *Rev Per Neuro*, 12(1), 4–14.
- Dabo-Niang, S. y Zoueu, J. T. (2012). Combining kriging, multispectral and multimodal microscopy to resolve malaria-infected erythrocyte contents. *Journal of Microscopy*, 247(3), 240–251. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1365-2818.2012.03637.x>
- de Bruijn, R. F. A. G., Bos, M. J., Portegies, M. L. P., Hofman, A., Franco, O. H., Koudstaal, P. J. y Ikram, M. A. (2015). The potential for prevention of dementia across two decades: The prospective, population-based Rotterdam Study. *BMC Medicine*, 13(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0377-5>
- de Frutos-Lucas, J., López-Sanz, D., Zuluaga, P., Rodríguez-Rojo, I. C., Luna, R., López, M. E., Delgado-Losada, M. L., Marcos, A., Barabash, A., López-Higes, R., Maestú, F. y Fernández, A. (2018). Physical activity effects on the individual alpha peak frequency of older adults with and without genetic risk factors for Alzheimer's Disease: A MEG study. *Clinical Neurophysiology*, 129(9), 1981–1989. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.06.026>
- De Jonge, P., Roy, J. F., Saz, P., Marcos, G. y Lobo, A. (2006). Prevalent and incident depression in community-dwelling elderly persons with diabetes mellitus: Results from the ZARADEMP project. *Diabetologia*, 49(11), 2627–2633. <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0442-x>
- Deckers, K., Köhler, S., van Boxtel, M., Verhey, F., Brayne, C. y Fleming, J. (2018). Lack of associations between modifiable risk factors and dementia in the very old: findings from the Cambridge City over-75s cohort study. *Aging and Mental Health*, 22(10), 1272–1278. <https://doi.org/10.1080/13607863.2017.1280767>
- DeMarshall, C. A., Nagele, E. P., Sarkar, A., Acharya, N. K., Godsey, G., Goldwasser, E. L., ..., y Nagele, R. G. (2016). Detection of Alzheimer's disease at mild cognitive impairment and disease progression using autoantibodies as blood-based biomarkers. *Alzheimer's y Dementia: Diagnosis, Assessment y Disease Monitoring*, 3, 51–62. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.dadm.2016.03.002>
- Dickerson, B. C. (2018). Clinical features and diagnosis of Alzheimer disease. *UpToDate*, 1–21.
- Dietterich, T. G. (2000). Ensemble Methods in Machine Learning. In *Springer Nature*.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., DeKosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J. y Meguro, K. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS–ADRDA criteria. *The Lancet Neurology*, 6(8), 734–746.

- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J. L., Blennow, K. y Cappa, S. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *The Lancet Neurology*, 13(6), 614–629.
- Dubois, B., Hampel, H., Feldman, H. H., Scheltens, P., Aisen, P., Andrieu, S., Bakardjian, H., Benali, H., Bertram, L., Blennow, K., Broich, K., Cavedo, E., Crutch, S., Duyckaerts, C., Frisoni, G. B., Gauthier, S., Genthon, R., Gouw, A. A., Habert, M., etc. Jack, C. R. (2016). Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's y Dementia*, 12, 292–323.
- Elahi, F. M., Casaletto, K. B., La Joie, R., Walters, S. M., Harvey, D., Wolf, A., Edwards, L., Rivera-Contreras, W., Karydas, A., Cobigo, Y., Rosen, H. J., DeCarli, C., Miller, B. L., Rabinovici, G. D. y Kramer, J. H. (2019a). Plasma biomarkers of astrocytic and neuronal dysfunction in early- and late-onset Alzheimer's disease. *Alzheimer's y Dementia*. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.09.004>
- Elahi, F. M., Casaletto, K. B., La Joie, R., Walters, S. M., Harvey, D., Wolf, A., Edwards, L., Rivera-Contreras, W., Karydas, A., Cobigo, Y., Rosen, H. J., DeCarli, C., Miller, B. L., Rabinovici, G. D. y Kramer, J. H. (2019b). Plasma biomarkers of astrocytic and neuronal dysfunction in early- and late-onset Alzheimer's disease. *Alzheimer's y Dementia*.
- Estévez, J. y Guerrero, M. (2015). *Soluciones para la gestión de la cronicidad*. [http://www.redaccionmedica.com/contenido/images/INFORME SEDISA.compressed.pdf](http://www.redaccionmedica.com/contenido/images/INFORME%20SEDISA.compressed.pdf)
- European Observatory on Health Systems and Policies. (2019). *State of Health in the EU España. Perfil sanitario nacional 2019* (pp. 1–24).
- Fabelo-Gómez, H. (2019). *Contributions to the design and implementation of algorithms for the classification of hyperspectral images of brain tumors in real-time during surgical procedures*. Universidad de las Palmas de G.C.
- Fabelo, H., Ortega, S., Ravi, D., Kiran, B. R., Sosa, C., Bulters, D. y Kabwama, S. (2018). Spatio-spectral classification of hyperspectral images for brain cancer detection during surgical operations. *PLoS ONE*, 13(3), e0193721. <https://doi.org/https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193721>
- Fandos, N., Virginia, P., Villemagne, V. L., Doecke, J., Fowler, C., Masters, C. L. y Sarasa, M. (2017). Plasma amyloid B42/40 ratios as biomarkers for amyloid β cerebral deposition in cognitively normal individuals. *Alzheimer's y Dementia*, 8, 179–187. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2017.07.004>
- Faraji-Dana, M., Arbabi, E., Kwon, H., Kamali, S. M., Arbabi, A., Bartholomew, J. G. y Faraon, A. (2019). Hyperspectral Imager with Folded Metasurface Optics. *ACS Photonics*, 6(8), 2161–2167. <https://doi.org/10.1021/acsp Photonics.9b00744>
- Fernandez-montesinos, R., Torres, M., Baglietto-vargas, D. y Gutierrez, A. (2010). Activity-Dependent Neuroprotective Protein (ADNP) Expression in the Amyloid Precursor Protein / Presenilin 1 Mouse Model of Alzheimer's Disease. *J Mol Neurosci*, 41, 114–120. <https://doi.org/10.1007/s12031-009-9300-x>
- Fiandaca, M. S., Mapstone, M. E., Cheema, A. K. y Federoff, H. J. (2014). The critical need for defining preclinical biomarkers in Alzheimer's disease. *Alzheimer's y Dementia*, 10, S196–S212. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.04.015>
- Folcha, J., Ettchetoc, M., Petrovc, D., Abad, S., Pedrós, I., Marin, M., Olloquequi, J. y Camins, A. (2018). Una revisión de los avances en la terapéutica de la enfermedad de Alzheimer: estrategia frente a la proteína B-amiloide. *Neurología*, 33(1), 47–58.

- Francois, M., Leifert, W., Martins, R., Thomas, P. y Fenech, M. (2014). Biomarkers of Alzheimer's Disease Risk in Peripheral Tissues; Focus on Buccal Cells. *Current Alzheimer Research*, 11(6), 519–531. <https://doi.org/10.2174/1567205011666140618103827>
- Fratiglioni, L. y Wang, H.-X. (2007). Brain Reserve Hypothesis in Dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, 12(1), 11–22. <https://doi.org/10.3233/JAD-2007-12103>
- Frölich, L., Peters, O., Lewczuk, P., Gruber, O., Teipel, S. J., Gertz, H. J., Jahn, H., Jessen, F., Kurz, A., Luckhaus, C., Hüll, M., Pantel, J., Reischies, F. M., Schröder, J., Wagner, M., Rienhoff, O., Wolf, S., Bauer, C., Schuchhardt, J., etc. Kornhuber, J. (2017). Incremental value of biomarker combinations to predict progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's dementia. *Alzheimer's Research y Therapy*, 9(1), 84. <https://doi.org/10.1186/s13195-017-0301-7>
- Gallaway, P. J., Miyake, H., Buchowski, M. S., Shimada, M., Yoshitake, Y., Kim, A. S. y Hongu, N. (2017). Physical activity: A viable way to reduce the risks of mild cognitive impairment, alzheimer's disease, and vascular dementia in older adults. *Brain Sciences*, 7(2). <https://doi.org/10.3390/brainsci7020022>
- Ganguli, M., Jia, Y., Hughes, T. F., Snitz, B. E., Chang, C. C. H., Berman, S. B. y Kambh, M. I. (2019). Mild cognitive impairment that does not progress to dementia: a population-based study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 67(2), 232–238.
- García-Alberca, J. M. (2015). Las terapias de intervención cognitiva en el tratamiento de los trastornos de conducta en la enfermedad de Alzheimer. Evidencias sobre su eficacia y correlaciones neurobiológicas. *Neurología*, 30(1), 8–15. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2012.10.002>
- García-casal, J. A., Goñi-imízcoz, M., Perea-bartolomé, M. V., García-moja, C., Calvo-simal, S., Cardelle-garcía, F. y Franco-martín, M. (2017). Rehabilitación del reconocimiento de emociones combinada con estimulación cognitiva para personas con enfermedad de Alzheimer. Eficacia sobre aspectos cognitivos y funcionales. *Revista de Neurología*, 65(3), 97–104.
- Geller, L. N. y Huntington, P. (1999). Chromosome Missegregation and Trisomy 21 Mosaicism in Alzheimer's Disease. *Neurobiology of Disease*, 6(3), 167–179. <https://doi.org/https://doi.org/10.1006/nbdi.1999.0236>
- Ghasemi, R., Haeri, A., Dargahi, L., Mohamed, Z. y Ahmadiani, A. (2013). Insulin in the Brain: Sources , Localization and Functions. *Mol Neurobiol*, 47, 145–171. <https://doi.org/10.1007/s12035-012-8339-9>
- Gil-Barreiro, M. y Trujillo-Grás, O. (1997). Estereotipos hacia los ancianos. *Rev Cubana Med Gen Integral*, 13(1), 19–28.
- Goetz, A. F. (2009). Three decades of hyperspectral remote sensing of the Earth: A personal view. *Remote Sensing of Environment*, 113, S5–S16. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.rse.2007.12.014>
- Gómez Gallego, M. y Gómez García, J. (2017). Musicoterapia en la enfermedad de Alzheimer: efectos cognitivos, psicológicos y conductuales. *Neurología*, 32(5), 300–308. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2015.12.003>
- González-Rodríguez, V. y Martín-Martín, C. (2002). Demencias en atención primaria. *Fomeco*, 10(3), 128–150.

- Goossens, J., Bjerke, M., Struyfs, H., Niemantsverdriet, E., Somers, C., Van Den Bossche, T., Van Mossevelde, S., De Vil, B., Sieben, A., Martin, J. J., Cras, P., Goeman, J., De Deyn, P. P., Van Broeckhoven, C., Van Der Zee, J. y Engelborghs, S. (2017). No added diagnostic value of non-phosphorylated tau fraction (p-tau_{rel}) in CSF as a biomarker for differential dementia diagnosis. *Alzheimer's Research and Therapy*, 9(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s13195-017-0275-5>
- Grandal-Leiros, B., Pérez-Méndez, L. I., Zelaya-Huerta, M. V., Moreno-Eguinoa, L., García-Bragado, F., Tuñón-Álvarez, T. y Roldán-Larreta, J. J. (2018). Prevalencia y concordancia entre diagnóstico clínico y anatomopatológico de demencia en una clínica psicogeriátrica. *Neurología*, 33(1), 35–46. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.04.011>
- Green, R. C., Cupples, L. A., Go, R., Benke, K. S., Edeki, T., Griffith, P. A., Williams, M., Hipps, Y., Graff-Radford, N., Bachman, D. y Farrer, L. A. (2002). Risk of dementia among white and African American relatives of patients with Alzheimer disease. *Journal of the American Medical Association*, 287(3), 329–336. <https://doi.org/10.1001/jama.287.3.329>
- Gregorio, P. G. (2005). Enfermedad de Alzheimer avanzada. *Informaciones Psiquiátricas: Publicación Científica de Los Centros de La Congregación de Hermanas Hospitalarias Del Sagrado Corazón de Jesús*, 179, 1–8.
- Guo, Z., Fratiglioni, L., Zhu, L., Fastbom, J., Winblad, B. y Viitanen, M. (1999). Occurrence and progression of dementia in a community population aged 75 years and older: relationship of antihypertensive medication use. *Arch Neurol*, 56, 991–996.
- Guure, C. B., Ibrahim, N. A., Adam, M. B. y Said, S. (2017). Impact of Physical Activity on Cognitive Decline , Dementia , and Its Subtypes : Meta-Analysis of Prospective Studies. *BioMed Research International*, 2017(1), 1–13.
- Hadoux, X., Hui, F., Lim, J. K. H. y Al., E. (2019). Non-invasive in vivo hyperspectral imaging of the retina for potential biomarker use in Alzheimer's disease. *Nature Communications*, 10(1), 1–12. <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/s41467-019-12242-1>
- Haigh, E. A. P., Bogucki, O. E., Sigmon, S. T. y Blazer, D. G. (2018). Depression Among Older Adults: A 20-Year Update on Five Common Myths and Misconceptions. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 26(1), 107–122. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2017.06.011>
- Halicek, M., Fabelo, H., Ortega, S., Callico, G. M. y Fei, B. (2019). In-vivo and ex-vivo tissue analysis through hyperspectral imaging techniques: Revealing the invisible features of cancer. *Cancers*, 11(6), 1–30. <https://doi.org/10.3390/cancers11060756>
- Hampel, H., Toschi, N., Baldacci, F., Zetterberg, H., Blennow, K., Kilimann, I., Teipel, S. J., Cavedo, E., Melo dos Santos, A., Epelbaum, S., Lamari, F., Genthon, R., Dubois, B., Floris, R., Garaci, F. y Lista, S. (2018). Alzheimer's disease biomarker-guided diagnostic workflow using the added value of six combined cerebrospinal fluid candidates: A β 1–42, total-tau, phosphorylated-tau, NFL, neurogranin, and YKL-40. *Alzheimer's and Dementia*, 14(4), 492–501. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.11.015>

- Hanon, O., Vidal, J.-S., Lehmann, S., Bombois, S., Allinquant, B., Tr, J., Gel, P., Delmaire, C., Buee, L., Touchon, J., Hugon, J., Vellas, B., Galbrun, E., Benetos, A., Berrut, G., Wallon, D., Castelnovo, G., Volpe-gillot, L., Paccalin, M., etc. Broca, H. (2018). Plasma amyloid levels within the Alzheimer ' s process and correlations with central biomarkers. *Alzheimer's y Dementia*, 14, 858–868. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.01.004>
- Hardman, R. J., Meyer, D., Kennedy, G., Macpherson, H., Scholey, A. B. y Pipingas, A. (2018). The association between adherence to a Mediterranean style diet and cognition in older people: The impact of medication. *Clinical Nutrition*, 37(6), 2156–2165. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.10.015>
- Hardy, M. A. (1993). *Regression with Dummy Variables* (93rd ed.). SAGE Publications, Inc.
- Hebert, L., Weuve, J., Scherr, P. y Evans, D. (2013). Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 Census. *Neurology*, 80(19), 1778–1783.
- Hegeman, J., Kok, R., Van der Mast, R. y Giltay, E. (2012). Phenomenology of depression in older compared with younger adults: meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 200(4), 275–281.
- Henriksen, K., O'Bryant, S. E., Hampel, H., Trojanowski, J. Q., Montine, T. J., Wysscoray, T., Soares, H., Jeromin, A., Blennow, K., Anders, L., Bazenet, C., Sj, M., Hu, W., Lovestone, S., Karsdal, M. A., Weiner, M. W. y Interest, B. B. (2014). The future of blood-based biomarkers for Alzheimer ' s disease. *Alzheimer's y Dementia*, 10, 115–131. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.01.013>
- Hess, T., Hinson, J. y Statham, J. (2004). Explicit and Implicit Stereotype Activation Effects on Memory: do age and awareness moderate the impact of priming. *Psychology and Aging*, 19(3), 498–505.
- Holder, L. B., Muksitul Haque, M. y Skinner, M. K. (2017). *Machine learning for epigenetics and future medical applications*. <https://doi.org/10.1080/15592294.2017.1329068>
- Howell, J. C., Watts, K. D., Parker, M. W., Wu, J., Kollhoff, A., Wingo, T. S., Dorbin, C. D., Qiu, D. y Hu, W. T. (2017). Race modifies the relationship between cognition and Alzheimer's disease cerebrospinal fluid biomarkers. *Alzheimer's Research and Therapy*, 9(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s13195-017-0315-1>
- Hoyos-alonso, C. De, Bonis, J., Bryant, V., Victoria, M., Alcalá, C. y Otero, Á. (2016). Calidad del registro del diagnóstico de demencia en atención primaria. La situación en España en el periodo 2002-2011. *Atención Primaria*, 48(1), 33–41.
- Hu, X., Ou, J., Zhou, M., Hu, M., Sun, L., Qiu, S., Li, Q., Chu, J. y Processing, I. (2020). Spatial-spectral identification of abnormal leukocytes based on microscopic hyperspectral imaging technology. *Journal of Innovative Optical Health Sciences*, 13(2), 1–13. <https://doi.org/10.1142/S1793545820500054>
- Huang, K., Li, S., Kang, X. y Fang, L. (2016). Spectral–Spatial Hyperspectral Image Classification Based on KNN. *Sens Imaging*, 17(1), 1. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s11220-015-0126-z>
- Humpel, C. (2011). Identifying and validating biomarkers for Alzheimer ' s disease. *Trends in Biotechnology*, 29(1), 26–32. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2010.09.007>

- Idland, A. V., Sala-Llonch, R., Borza, T., Watne, L. O., Wyller, T. B., Braekhus, A., Zetterberg, H., Blennow, K., Walhovd, K. B. y Fjell, A. M. (2017). CSF neurofilament light levels predict hippocampal atrophy in cognitively healthy older adults. *Neurobiology of Aging*, 49, 138–144. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.09.012>
- INE. (2008). *Tasa de población con discapacidad que tiene diagnosticadas determinadas enfermedades crónicas según la enfermedad por edad y sexo*. Instituto Nacional de Estadística. <http://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t15/p418/a2008/hogares/p01/modulo1/I0/yfile=02032.px>
- INE. (2016a). *España en cifras 2016*. Instituto Nacional de Estadística. <https://doi.org/729-15-011-4>
- INE. (2016b). *España en cifras 2016*. In *Instituto Nacional de Estadística*. <https://doi.org/729-15-011-4>
- INE. (2018). *España en cifras 2017*. In *Instituto Nacional de Estadística* (p. 55).
- Jack, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Budd, S., Holtzman, D. M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Luis, J., Montine, T., Phelps, C., Rankin, K. P., Rowe, C. C., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., etc. Silverberg, N. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer ' s disease. *Alzheimer's y Dementia*, 14(4), 535–562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
- Jack, C. R., Wiste, H. J., Weigand, S. D., Therneau, T. M., Lowe, V. J., Knopman, D. S., Gunter, J. L., Senjem, M. L., Jones, D. T., Kantarci, K., Machulda, M. M., Mielke, M. M., Roberts, R. O., Vemuri, P., Reyes, D. A. y Petersen, R. C. (2017). Defining imaging biomarker cut points for brain aging and Alzheimer ' s disease. *Alzheimer's y Dementia*, 13, 205–216.
- Jaillard, A., Vanhoutte, M., Maureille, A., Schraen, S., Skrobala, E., Delbeuck, X., Rollin-Sillaire, A., Pasquier, F., Bombois, S. y Semah, F. (2019). The relationship between CSF biomarkers and cerebral metabolism in early-onset Alzheimer's disease. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 46(2), 324–333. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4113-1>
- Jain, A., Nandakumar, K. y Ross, A. (2005). Score normalization in multimodal biometric systems. *Pattern Recognition*, 38(12), 2270–2285. <https://doi.org/10.1016/j.patcog.2005.01.012>
- Jung Eun, Y., Dong Wook, S., Kyungdo, H., Dahye, K., Seung-Pyo, L., Jeong, S.-M., Jinkook, L. y SangYun, K. (2020). Blood Pressure Variability and the Risk of Dementia: A Nationwide Cohort Study. *Hypertension*, 75(4), 982–990. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14033>
- Kennedy, G., Hardman, R. J., Macpherson, H. y Scholey, A. B. (2017). How Does Exercise Reduce the Rate of Age-Associated Cognitive Decline? A Review of Potential Mechanisms. *Journal of Alzheimer's Disease*, 55, 1–18. <https://doi.org/10.3233/JAD-160665>
- Khan, M. J., Khan, H. S., Yousaf, A., Khurshid, K. y Abbas, A. (2018). Modern trends in hyperspectral image analysis: a review. *IEEE Access*, 6, 14118–14129. <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2018.2812999>

- Koychev, I., Galna, B., Zetterberg, H., Lawson, J., Zamboni, G., Ritchie, C., Lovestone, S. y Rochester, L. (2018). AB42/AB40 and AB42/AB38 Ratios Are Associated with Measures of Gait Variability and Activities of Daily Living in Mild Alzheimer's Disease: A Pilot Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 65, 1377–1383. <https://doi.org/10.3233/JAD-180622>
- Kruse, F. A., Lefkoff, A. B., Boardman, J. W., Heidebrecht, K. B., Shapiro, A. T., Barloon, P. J. y Goetz, A. F. H. (1993). The spectral image processing system (SIPS)-interactive visualization and analysis of imaging spectrometer data. *AIP Conference Proceedings*, 283(1), 192–201. <https://doi.org/https://doi.org/10.1063/1.44433>
- Lahera, G., Andrade-gonzález, N., Gasull, V., Pages-Lluyot, J. y Roca, M. (2019). Percepción de la población española sobre la depresión The public perception of depression in Spain sanitarias a efectuar actuaciones especí- y las causas percibidas de la misma , ave-. *An. Sist. Sanit. Navar*, 42(1), 31–39.
- Lashley, T., Schott, J. M., Weston, P., Murray, C. E., Wellington, H., Keshavan, A., Foti, S. C., Foiani, M., Toombs, J., Rohrer, J. D., Heslegrave, A. y Zetterberg, H. (2018). Molecular biomarkers of Alzheimer's disease: progress and prospects. *DMM Disease Models and Mechanisms*, 11(5), 1–9. <https://doi.org/10.1242/dmm.031781>
- Law, L. L., Rol, R. N., Schultz, S. A., Dougherty, R. J., Edwards, D. F., Kosciak, R. L., Gallagher, C. L., Carlsson, C. M., Bendlin, B. B., Zetterberg, H., Blennow, K., Asthana, S., Sager, M. A., Hermann, B. P., Johnson, S. C., Cook, D. B. y Okonkwo, O. C. (2018). Moderate intensity physical activity associates with CSF biomarkers in a cohort at risk for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*, 10, 188–195. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2018.01.001>
- Levy, B., Slade, M. y Gill, T. (2006). Hearing Decline Predicted by Elders' Stereotypes. *Jour of Gerontology*, 61, 82–87.
- Lewczuk, P., Ermann, N., Andreasson, U., Schultheis, C., Podhorna, J., Spitzer, P., Maler, J. M., Kornhuber, J., Blennow, K. y Zetterberg, H. (2018). Plasma neurofilament light as a potential biomarker of neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research and Therapy*, 10(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0404-9>
- Li, Q., He, X., Wang, Y., Liu, H., Xu, D. y Guo, F. (2013). Review of spectral imaging technology in biomedical engineering: achievements and challenges. *Journal of Biomedical Optics*, 18(10), 100901. <https://doi.org/https://doi.org/10.1117/1.JBO.18.10.100901>
- Lin, S., Lin, K., Lin, P., Huang, C., Chang, C. y Lee, Y. (2019). Plasma amyloid assay as a pre-screening tool for amyloid positron emission tomography imaging in early stage Alzheimer ' s disease. *Alzheimer's Research y Therapy*, 11(1), 1–10.
- Liu, W., Li, M., Zhang, M., Wang, D., Guo, Z., Long, S., Yang, S., Wang, H., Li, W., Hu, Y., Wei, Y. y Xiao, H. (2020). Estimating leaf mercury content in *Phragmites australis* based on leaf hyperspectral reflectance. *Ecosystem Health and Sustainability*, 6(1), 1–12. <https://doi.org/10.1080/20964129.2020.1726211>
- Livingston, G., Sommerlad, A., Orgeta, V., Costafreda, S. G., Huntley, J., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Burns, A., Cohen-mansfield, J., Cooper, C., Fox, N., Gitlin, L. N., Howard, R., Kales, H. C., Larson, E. B., Ritchie, K., Rockwood, K., Sampson, E. L., etc. Mukadam, N. (2017). The Lancet Commissions Dementia prevention, intervention and care. *The Lancet Commissions*, 390, 2673–2734. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31363-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31363-6)

- López-álvarez, J. y Agüera-ortiz, L. F. (2015). Nuevos criterios diagnósticos de la demencia y la enfermedad de Alzheimer: una visión desde la psicogeriatría. *Psicogeriatría*, 5(1), 3–14.
- López-Mongil, R., López-Trigo, J. A. y Gordaliza-Ramos, A. (2013). El test mongil de actividades de la vida diaria básicas, instrumentales y avanzadas y su utilidad en el envejecimiento el envejecimiento. *International Journal of Developmental and Educational Psychology*.
- Losada-Baltar, A. (2004). *Edadismo: consecuencias de los estereotipos, del prejuicio y la discriminación en la atención a las personas mayores. Algunas pautas para la intervención*.
- Lourida, I., Hannon, E., Littlejohns, T. J., Langa, K. M., Hyppönen, E., Kuźma, E. y Llewellyn, D. J. (2019). Association of Lifestyle and Genetic Risk With Incidence of Dementia. *JAMA*, 322(5), 430–437. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.9879>
- Lovrek, I., Howlett, R. J. y L.C., J. (2008). Knowledge-Based Intelligent Information and Engineering Systems. In *Knowledge-Based Intelligent Information and Engineering Systems*. https://doi.org/https://doi.org/10.1007/978-3-540-85567-5_50
- Lu, F. P., Lin, K. P. y Kuo, H. K. (2009). Diabetes and the risk of multi-system aging phenotypes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 4(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004144>
- Lu, G. y Fei, B. (2014). Medical hyperspectral imaging: a review. *Journal of Biomedical Optics*, 19(1), 010901. <https://doi.org/10.1117/1.jbo.19.1.010901>
- Lucero, R. J., Fehlberg, E. A., Patel, A. G. M., Bjarnardottir, R. I., Williams, R., Lee, K., Ansell, M., Bakken, S., Luchsinger, J. A. y Mittelman, M. (2019). The effects of information and communication technologies on informal caregivers of persons living with dementia: A systematic review. *Alzheimer's y Demencia*, 5, 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2018.11.003>
- Ma, L., Lu, G., Wang, D., Wang, X., Chen, Z. G., Muller, S., Chen, A. y Fei, B. (2017). Deep learning based classification for head and neck cancer detection with hyperspectral imaging in an animal model. *Medical Imaging 2017: Biomedical Applications in Molecular, Structural, and Functional Imaging*, 10137, 101372G. <https://doi.org/10.1117/12.2255562>
- Martín Carrasco, M., Agüera Ortíz, L., Sánchez Ayala, M. I., Mateos Álvarez, R., Franco Martín, M., Castellano Arroyo, M., Villanueva Cañadas, E., Sánchez Pérez, M. y Cervilla Ballesteros, J. (2019). *Consenso Español sobre Demencias* (S. Sociedad Española de Psicogeriatría (ed.); 2ª edición).
- Martínez-Lage, P., Martín-Carrasco, M., Arrieta, E., Rodrigo, J. y Formiga, F. (2018). Mapa de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias en España. Proyecto MapEA. *Revista Espanola de Geriatria y Gerontologia*, 53(1), 26–37. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2017.07.006>
- Matías Molina, D. (2016). EL ROL DE LA EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA EN EL DIAGNÓSTICO Y EN EL SEGUIMIENTO DE LAS DEMENCIAS. *Revista Clínica Las Condes*, 27(3), 319–331. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2016.06.006>
- Mattsson, N., Andreasson, U., Zetterberg, H. y Blennow, K. (2017). Association of Plasma Neurofilament Light With Neurodegeneration in Patients With Alzheimer Disease. *JAMA Neurology*, 74(5), 557–566. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.6117>

- Mattsson, N., Insel, P. S., Palmqvist, S., Portelius, E. y Zetterberg, H. (2016). neurofilament light in Alzheimer ' s disease. *EMBO Mol Med*, 8(10), 1184–1196. <https://doi.org/10.15252/emmm>
- Mayer, F., Di Pucchio, A., Lacorte, E., Bacigalupo, I., Marzolini, F., Ferrante, G., Minardi, V., Masocco, M., Canevelli, M., Di Fiandra, T., y Vanacore, N. (2018). An Estimate of Attributable Cases of Alzheimer Disease and Vascular Dementia due to Modifiable Risk Factors: The Impact of Primary Prevention in Europe and in Italy. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 60–71. <https://doi.org/10.1159/000487079>
- Mckhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D. y Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34(7), 939–939.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., Klunk, W. E., Koroshetz, W. J., Manly, J. J., Mayeux, R., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rossor, M. N., Scheltens, P., Carrillo, M. C., Thies, B., Weintraub, S. y Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 7(3), 263–269. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
- Meng, X. y D'Arcy, C. (2012). Education and dementia in the context of the cognitive reserve hypothesis: A systematic review with meta-analyses and qualitative analyses. *PLoS ONE*, 7(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038268>
- Ministerio de Sanidad; Política social e Igualdad. (2010). *Guía de Práctica Clínica sobre la Atención Integral a las Personas con Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias* (Guías de P).
- Miranda, J. G. (2016). *El maltrato hacia las personas mayores The abuse against older people*. July, 139–159. <https://doi.org/10.15257/ehquidad.2016.0012>.Correspondencia
- Molina, M. (2016). El rol de la evaluación Neuropsicológica en el Diagnóstico y en el seguimiento de las demencias. *Rev. Med. Clin. Condes*, 27(3), 319–331.
- Molinuevo-Guiz, J. L. (2011). Papel de los biomarcadores en el diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer. *Revista Española de Geriátria y Gerontología*, 46(1), 39–41. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.regg.2011.10.008>
- Moreno-grau, S., Rojas, I. De, Hern, I., Madrid, L., Gonz, A., Maro, O., Maule, A., Vargas, L., Gil, S., Angel, M., Moreno, M., Preckler, S., Ruiz, S., Aguilera, N., Antonio, J., Alarc, E., Valero, S., Benaque, A., Clarim, J., etc. Eugenia, S. (2019). Genome-wide association analysis of dementia and its clinical endophenotypes reveal novel loci associated with Alzheimer's disease and three causality networks: The GR @ ACE project Jes. *Alzheimer's y Dementia*, 15, 1333–1347. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.06.4950>
- Muschelli, J. (2019). ROC and AUC with a Binary Predictor: a Potentially Misleading Metric. *Journal of Classification*, 37, 696–708. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s00357-019-09345-1>
- Nascimento, C. M. C., Varela, S., Ayan, C. y Cancela, J. M. (2016). Efectos del ejercicio físico y pautas básicas para su prescripción en la enfermedad de Alzheimer. *Revista Andaluza de Medicina Del Deporte*, 9(1), 32–40. <https://doi.org/10.1016/j.ramd.2015.02.003>

- Nascimento, J. M. P. y Dias, J. M. . (2005). Vertex component analysis: a fast algorithm to unmix hyperspectral data. *IEEE Transactions on Geoscience and Remote Sensing*, 43(4), 898–910. <https://doi.org/10.1109/TGRS.2005.844293>
- Nation, D. (2018). Blood Pressure and Cerebral Blood Flow. *Hypertension*, 72, 68–69. <https://doi.org/10.3233/JAD-132018.8>.
- Nelson, P. T., Dickson, D. W., Trojanowski, J. Q., Jr, C. R. J., Boyle, P. A., Arfanakis, K., Rademakers, R., Alafuzoff, I., Attems, J., Brayne, C., Coyle-gilchrist, I. T. S., Chui, H. C., Fardo, D. W., Flanagan, M. E., Halliday, G., Hokkanen, S. R. K., Hunter, S., Jicha, G. A., Katsumata, Y., etc. Schneider, J. A. (2019). Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report. *Brain*, 0, 1–25. <https://doi.org/10.1093/brain/awz099>
- Niikado, M., Chrem-Méndez, P., Barbieri-Kennedy, M., Calandri, I., Martinetto, H., Serra, M., Calvar, J., Campos, J., Russo, M. J., Pertierra, L., Allegri, R., Sevlever, G. y Surace, E. I. (2018). Evaluation of CSF neurofilament light chain levels as a routine biomarker in a memory clinic. *The Journals of Gerontology: Series A*, 8(10), 1–4. <https://doi.org/10.1093/gerona/gly179>
- Niu, H., Álvarez-Álvarez, I., Guillén-Grima, F. y Aguinaga-Ontoso, I. (2017). Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa: metaanálisis. *Neurología*, 32(8), 523–532. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.02.016>
- Nunez, K., Kay, J., Krotow, A., Tong, M. y Agarwal, A. R. (2016). Cigarette Smoke-Induced Alterations in Frontal White Matter Lipid Profiles Demonstrated by MALDI-Imaging Mass Spectrometry: Relevance to Alzheimer’s Disease. *J. Alzheimer Dis.*, 51(1), 151–163. <https://doi.org/10.3233/JAD-150916>.Cigarette
- Olazarán-Rodríguez, J., Agüera-Ortiz, L. F. y Muñiz-Schwochert, R. (2012). Síntomas psicológicos y conductuales de la demencia: Prevención, diagnóstico y tratamiento. *Revista de Neurología*, 55(10), 598–608. <https://doi.org/10.33588/rn.5510.2012370>
- Olazarán, J. (2011). ¿Puede diagnosticarse la demencia en la Atención Primaria? *Atención Primaria*, 43(7), 377–384. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2010.09.004>
- Olsson, B., Lautner, R., Andreasson, U., Öhrfelt, A., Portelius, E., Bjerke, M., Hölttä, M., Rosén, C., Olsson, C., Strobel, G., Wu, E., Dakin, K., Petzold, M., Blennow, K. y Zetterberg, H. (2016). CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer’s disease: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*, 15(7), 673–684. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00070-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00070-3)
- OMS. (2019). *Demencia: datos y cifras*. Organización Mundial de La Salud. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- Ortega, S., Fabelo, H., Iakovidis, D. K., Koulaouzidis, A. y Callico, G. M. (2019). Use of hyperspectral/multispectral imaging in gastroenterology. Shedding some–different–light into the dark. *Journal of Clinical Medicine*, 8(1), 36. <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/jcm8010036>
- Ortega, S., Guerra, R., Diaz, M., Fabelo, H., Lopez, S., Callico, G. M. y Sarmiento, R. (2019). Hyperspectral Push-Broom Microscope Development and Characterization. *IEEE Access*, 7, 122473–122491. <https://doi.org/10.1109/access.2019.2937729>
- Ortega, S., Halicek, M., Fabelo, H., Callico, G. M. y Fei, B. (2020). Hyperspectral and multispectral imaging in digital and computational pathology: a systematic review. *Biomedical Optics Express*, 11(6), 3195–3233. <https://doi.org/https://doi.org/10.1364/BOE.386338>

- Ortega, S., Halicek, M., Fabelo, H., Camacho, R., Plaza De La Luz, M., Godtlielsen, F., Callicó, G. M. y Fei, B. (2020). Hyperspectral imaging for the detection of glioblastoma tumor cells in hye slides using convolutional neural networks. *Sensors (Switzerland)*, 20(7), 1–16. <https://doi.org/10.3390/s20071911>
- Ortega, S., Halicek, M., Fabelo, H., Guerra, R., Lopez, C., Lejeune, M., Godtlielsen, F., Callico, G. M. y Fei, B. (2020). Hyperspectral imaging and deep learning for the detection of breast cancer cells in digitized histological images. In J. E. Tomaszewski y A. D. Ward (Eds.), *Medical Imaging 2020: Digital Pathology* (Vol. 11320, pp. 206–214). SPIE. <https://doi.org/10.1117/12.2548609>
- Ovod, V., Ramsey, K., Mawuenyega, K., Bollinger, J., Hicks, T., Schneider, T., Sullivan, M., Holtzman, D., Morris, J., Benzinger, T., Fagan, A., Patterson, B. y Bateman, R. (2017). Amyloid b concentrations and stable isotope labeling kinetics of human plasma specific to central nervous system amyloidosis. *Jour Alzheimer's y Dementia*, 13, 841–849.
- Ownby, R., Crocco, E., Acevedo, A. y Loewenstein, J. (2006). Depression and Risk for Alzheimer Disease: Systematic Review, Meta-analysis, and Metaregression Analysis. *Arch. Gen. Psychiatry*, 63(5), 530–538.
- Ownby, R., E, C., Acevedo, A. y L, L. (2006). Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry*.
- Palmore, E. (1990). *Ageism: Negative and positive* (Springer).
- Pan, P., Shi, H., Zhong, J., Xiao, P., Shen, Y., Wu, L., Song, Y. y He, G. (2013). Chronic smoking and brain gray matter changes: Evidence from meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Neurological Sciences*, 34(6), 813–817. <https://doi.org/10.1007/s10072-012-1256-x>
- Pekes, H., Qureshi, H. Y., Paudel, H. K., Schipper, H. M., Gornistky, M. y Chertkow, H. (2019). Development and validation of a salivary tau biomarker in Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*, 11, 53–60. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2018.03.003>
- Peña-Casanova, J., Gramunt-Fombuena, N. y Gich-Fullá, J. (2004). *Test Neuropsicológicos. Fundamentos para una neuropsicología clínica basada en evidencias* (Masson (ed.)).
- Pender, R. (2014). *World Alzheimer Report 2014 Dementia and Risk Reduction*.
- Pereira, J. B., Westman, E. y Hansson, O. (2017). Association between cerebrospinal fluid and plasma neurodegeneration biomarkers with brain atrophy in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 58, 14–29. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.06.002>
- Pérez Romero, A. y González Garrido, S. (2018). The importance of behavioural and psychological symptoms in Alzheimer's disease. *Neurología*, 33(6), 378–384. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.02.024>
- Peters, R., Poulter, R., Warner, J., Beckett, N., Burch, L. y Bulpitt, C. (2008). Smoking, dementia and cognitive decline in the elderly, a systematic review. *BMC Geriatrics*, 8, 1–7. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-8-36>
- Portelius, E., Zetterberg, H., Skillbäck, T., Törnqvist, U., Andreasson, U., Trojanowski, J. Q., Weiner, M. W., Shaw, L. M., Mattsson, N. y Blennow, K. (2015). Cerebrospinal fluid neurogranin: relation to cognition and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Brain*, 138, 3373–3385. <https://doi.org/10.1093/brain/awv267>

- Preische, O., Schultz, S. A., Apel, A., Kuhle, J., Kaeser, S. A., Barro, C., Gräber, S., Kuder-Bulletta, E., LaFougere, C., Laske, C., Vöglein, J., Levin, J., Masters, C., Martins, R., Schofield, P., Rossor, M. N., Graff-Radford, N., Salloway, S., Ghetti, B., etc. Xu, X. (2019). Serum neurofilament dynamics predicts neurodegeneration and clinical progression in presymptomatic Alzheimer's disease. *Nature Medicine*, 25(2), 277–283. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0304-3>
- Press, A. D., y Alexander, M. (2020a). Management of neuropsychiatric symptoms of dementia - UpToDate Management of neuropsychiatric symptoms of dementia Management of neuropsychiatric symptoms of dementia. *UpToDate*, 1–26.
- Press, A. D. y Alexander, M. (2020b). Treatment of dementia. *UpToDate*, 1–25.
- Qiu, C., Winblad, B. y Fratiglioni, L. (2005). The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia.pdf. *Lancet Neurology*, 4(August), 487–499.
- REAL ACADEMIA ESPAÑOLA, D. (2020). *Diccionario de la lengua Española* (23rd ed.). <https://dle.rae.es>
- Reisberg, B., Ferris, S. H., de Leon, M. J. y Crook, T. (1982). The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *The American Journal of Psychiatry*, 139, 1136–1139.
- Rizzi, L., Maria Portal, M., Eduardo Alves Batista, C., Missiaggia, L. y Roriz-Cruz, M. (2018). CSF A β 1–42but not p-Tau181 differentiates aMCI from SCI. *Brain Research*, 1678, 27–31. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2017.10.008>
- Rodríguez-Gil, G. (2017). España alcanza un nuevo récord de envejecimiento con 118 mayores por cada 100 menores de 16 años. *Expansión*. <http://www.expansion.com/economia/politica/2017/07/07/595e2ca8468aeb3a398b45eb.html>
- Rodríguez-Riaño, J. y Basto-Moreno, D. M. (2012). Beneficios de un programa de estimulación cognoscitivo /comunicativo en adultos con deterioro cognitivo moderado derivado de demencia. *Areté*, 12(1), 128–139. <https://doi.org/10.33881/1657-2513.ART.%X>
- Rodríguez-Sánchez, E., Mora-Simón, S., Patino-Alonso, M. C., García-García, R., Escribano-Hernández, A., García-Ortiz, L., Perea- Bartolomé, M. V. y Gómez-Marcos, M. A. (2011). Prevalence of cognitive impairment in individuals aged over 65 in an urban area: DERIVA study. *BMC Neurology*, 11. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-11-147>
- Rodríguez, A. (1974). *Las actitudes* (MINED).
- Rolland, Y., van Kan, G. A. y Vellas, B. (2008). Physical activity and Alzheimer's disease: From prevention to therapeutic perspectives. *JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL DIRECTORS ASSOCIATION*, 9(6), 390–405.
- Rosenberg, A., Ngandu, T., Rusanen, M., Antikainen, R., Bäckman, L., Havulinna, S., Hänninen, T., Laatikainen, T., Lehtisalo, J., Levälähti, E., Lindström, J., Paajanen, T., Peltonen, M., Soininen, H., Stigsdotter-Neely, A., Strandberg, T., Tuomilehto, J., Solomon, A. y Kivipelto, M. (2018). Multidomain lifestyle intervention benefits a large elderly population at risk for cognitive decline and dementia regardless of baseline characteristics: The FINGER trial. *Alzheimer's and Dementia*, 14(3), 263–270. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.09.006>
- Rubí, S., Noguera, A., Tarongí, S., Oporto, M., García, A., Vico, H., Espino, A., Picado, M., Mas, A., Peña, C. y Amer, G. (2018). Concordancia entre la PET cerebral con 18F-FDG y los biomarcadores en líquido cefalorraquídeo en el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer. *Jour Esp Med Nucl Imagen Mol.*, 37(1), 3–8.

- Ruiz-García, A., Arranz-Martínez, E., García-Álvarez, J. C., García-Fernández, M. E., Palacios-Martínez, D., Montero-Costa, A., Ciria-de-Pablo, C., López-Uriarte, B., García-Pliego, R. A., Chao-Escuer, P., Zafra-Urango, C., Alcaraz-Bethencourt, A., Redondo-de-Pedro, S., Escamilla-Guijarro, N., Pascual-Val, T., Vieira-Pascual, M. C., Martínez-Irazusta, J., Martínez-Cid-de-Rivera, E., Rodríguez-de-Cossío, Á., etc. Zarzuelo-Martín, N. (2020). Prevalence of diabetes mellitus in Spanish primary care setting and its association with cardiovascular risk factors and cardiovascular diseases. SIMETAP-DM study. *Clinica e Investigacion En Arteriosclerosis*, 32(1), 15–26. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2019.03.006>
- Sagrario-Manzano, M., Fortea, J., Villarejo, A. y Sanchez del Valle, R. (2018). *Guías diagnósticas y Terapéuticas de la Sociedad Española de neurología* (Luzan 5).
- Sánchez Palacios, C. (2004). *Estereotipos negativos hacia la vejez y su relación con variables sociodemográficas, psicosociales y psicológicas* (Universida).
- Santabárbara, J., Sevil-pérez, A., Olaya, B., Gracia-garcía, P. y López-antón, R. (2019). Depresión tardía clínicamente relevante y riesgo de demencia: revisión sistemática y metaanálisis de estudios prospectivos de cohortes. *Rev Neurol*, 68(12), 493–502. <https://doi.org/10.33588/rn.6812.2018398>.
- Santonja LLabata, J. M. (2017). Guía de manejo práctico de la enfermedad de Alzheimer. In *Grupo de Neurología Cognitiva de la Sociedad Valenciana de Neurología, COGVAL* (Vol. 37).
- Sastry, K., Goldberg, D. E. y Kendall, G. (2005). Genetic Algorithms. In *Search Methodologies* (Springer, pp. 97–125). <https://doi.org/10.1080/15592294.2017.1329068>
- Schiepers, O. J. G., Köhler, S., Deckers, K., Irving, K., O'Donnell, C. A., van den Akker, M., Verhey, F. R. J., Vos, S. J. B., de Vugt, M. E. y van Boxtel, M. P. J. (2018). Lifestyle for Brain Health (LIBRA): a new model for dementia prevention. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 33(1), 167–175. <https://doi.org/10.1002/gps.4700>
- Shapey, J., Xie, Y., Nabavi, E., Bradford, R., Saeed, S. R., Ourselin, S. y Vercauteren, T. (2019). Intraoperative multispectral and hyperspectral label-free imaging: A systematic review of in vivo clinical studies. *Journal Biophotonics*, 12, 1–13. <https://doi.org/10.1002/jbio.201800455>
- Shen, Y., Wang, H., Sun, Q., Yao, H., Keegan, A. P., Mullan, M., Wilson, J., Lista, S., Leyhe, T., Laske, C., Rujescu, D., Levey, A., Wallin, A., Blennow, K., Li, R. y Hampel, H. (2018). Archival Report Increased Plasma Beta-Secretase 1 May Predict Conversion to Alzheimer ' s Disease Dementia in Individuals With Mild Cognitive Impairment. *Biological Psychiatry*, 83(5), 447–455. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.02.007>
- Sherva, R. y Kowall, N. W. (2020). Genetics of Alzheimer disease. *UpToDate*, 1–18.
- Shi, M., Sui, Y.-T., Peskind, E. R., Li, G., Hwang, H., Devic, I., Ghingina, C., Edgar, J. S., Pan, C., Goodlett, D. R., Furay, A. R., Gonzalez-Cuyar, L. F. y Zhang, J. (2011). Salivary Tau Species are Potential Biomarkers of Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 27(2), 299–305. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-110731>
- Soto-Gordoa, M., Arrospeide, A., Moreno-Izco, F., Martínez-Lage, P., Castilla, I. y Mar, J. (2015). Projecting burden of dementia in Spain, 2010–2050: impact of modifying risk factors. *Journal of Alzheimer's Disease*, 48(3), 721–730.

- Stelzma, R. A., Schnitzlein, H. N. y Murlagh, F. R. (1995). An English translation of Alzheimer's 1907 Paper, "Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde ." *Clinical Anatomy*, 8, 429–431.
- Stephan, B. C. M., Pakpahan, E., Siervo, M., Licher, S., Muniz-Terrera, G., Mohan, D., Acosta, D., Rodriguez Pichardo, G., Sosa, A. L., Acosta, I., Llibre-Rodriguez, J. J., Prince, M., Robinson, L. y Prina, M. (2020). Prediction of dementia risk in low-income and middle-income countries (the 10/66 Study): an independent external validation of existing models. *The Lancet Global Health*, 8(4), e524–e535. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30062-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30062-0)
- Stern, Y., Gurland, B., TK, T., Tang, M., Wilder, D. y Mayeux, R. (1994). Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA*, 271(13), 1004–1010.
- Teunissen, C. E. y Parnetti, L. (2016). New CSF biomarkers on the block. *EMBO Molecular Medicine*, 8 (10), 1118–1119.
- Thornton, H. (1994). *A medical handbook for senior citizens and their families* (Auburn Hou).
- Tola, M. (2018). *El 55% de los mayores de 65 años que tiene demencia no está diagnosticado*. <https://www.ceafa.es/Es/Que-Comunicamos/Noticias/El-55-de-Los-Mayores-de-65-Anos-Que-Tiene-Demencia-No-Esta-Diagnosticado>. <https://www.ceafa.es/es/que-comunicamos/noticias/el-55-de-los-mayores-de-65-anos-que-tiene-demencia-no-esta-diagnosticado>
- Torres, A. P. (2018). *Las estadísticas sobre el Alzheimer*. CUV3. <https://www.cuv3.com/2018/03/30/las-estadisticas-sobre-el-alzheimer/>
- Torres, Jimenez, S., Sanchez-Varo, R., Navarro, V., Trujillo-Estrada, L., Sanchez-Mejias, E., Carmona, I., Davila, J. C., Vizuete, M., Gutierrez, A. y Vitorica, J. (2012). Defective lysosomal proteolysis and axonal transport are early pathogenic events that worsen with age leading to increased APP metabolism and synaptic Abeta in transgenic APP/PS1 hippocampus. *Molecular Neurodegeneration*, 7(1), 59. <https://doi.org/10.1186/1750-1326-7-59>
- Trigás-Ferrín, M., Ferreira-González, L. y Meijide-Míguez, H. (2011). Escalas de valoración funcional en el anciano. *Galicia Clin*, 72(1), 11–16.
- Trops, R., Hakola, A.-M., Jääskeläinen, S., Näsilä, A., Annala, L., Eskelinen, M. A., Saari, H., Pölönen, I. y Rissanen, A. (2019). Miniature MOEMS hyperspectral imager with versatile analysis tools. In W. Piyawattanametha, Y. H. Park, y H. Zappe (Eds.), *Proceedings of SPIE Volume 10931: MOEMS and Miniaturized Systems XVIII* (Vol. 10931, p. 109310W). The International Society for Optical Engineering. <https://doi.org/10.1117/12.2506366>
- Troyanskaya, O., Cantor, M., Sherlock, G., Brown, P., Hastie, T., Tibshirani, R., Botstein, D. y Altman, R. B. (2001). Missing value estimation methods for DNA microarrays. *Bioinformatics*, 17(6), 520–525. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/17.6.520>
- UDP. (2004). *INFORME SOBRE DISCRIMINACIÓN POR EDAD*.
- van der Lee, S. J., Wolters, F. J., Ikram, M. K., Hofman, A., Ikram, M. A., Amin, N. y van Duijn, C. M. (2018). The effect of APOE and other common genetic variants on the onset of Alzheimer's disease and dementia: a community-based cohort study. *The Lancet Neurology*, 17(5), 434–444.

- Vega Alonso, T., Miralles Espí, M., Mangas Reina, J. M., Castrillejo Pérez, D., Rivas Pérez, A. I., Gil Costa, M., López Maside, A., Arrieta Antón, E., Lozano Alonso, J. E. y Fragua Gil, M. (2016). Prevalence of cognitive impairment in Spain: The Gómez de Caso study in health sentinel networks. *Neurologia*. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.10.002>
- Velez-Reyes, M. y Rosario, S. (2004). Solving abundance estimation in hyperspectral unmixing as a least distance problem. *IGARSS 2004. 2004 IEEE International Geoscience and Remote Sensing Symposium*, 5, 3276–3278 vol.5. <https://doi.org/10.1109/IGARSS.2004.1370401>
- Wan, P., Wu, C., Lin, Y. y Ma, X. (2016). Optimal Threshold Determination for Discriminating Driving Anger Intensity Based on EEG Wavelet Features and ROC Curve Analysis. *Information*, 7(3), 52. <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/info7030052>
- Wang, M. J., Yi, S., Han, J. Y., Park, S. Y., Jang, J. W., Chun, I. K., Kim, S. E., Lee, B. S., Kim, G. J., Yu, J. S., Lim, K., Kang, S. M., Park, Y. H., Youn, Y. C., An, S. S. A. y Kim, S. (2017). Oligomeric forms of amyloid- β protein in plasma as a potential blood-based biomarker for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research and Therapy*, 9(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s13195-017-0324-0>
- Wang, Q., Wang, J., Zhou, M., Li, Q. y Wang, Y. (2017). Spectral-spatial feature-based neural network method for acute lymphoblastic leukemia cell identification via microscopic hyperspectral imaging technology. *Biomedical Optics Express*, 8(6), 3017–3028. <https://doi.org/https://doi.org/10.1364/BOE.8.003017>
- Wimo, A., Ali, G., Wu, Y., Prina, A. M., Winblad, B., Linus, J., Liu, Z. y Prince, M. (2017). The worldwide costs of dementia 2015 and comparisons with 2010. *Alzheimer's y Dementia*, 13, 1–7.
- Xu, H., Yang, R., Qi, X., Dintica, C. y Song, R. (2019). Association of Lifespan Cognitive Reserve Indicator With Dementia Risk in the Presence of Brain Pathologies. *JAMA Neurology*, 76(10), 1184–1191. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.2455>
- Xu, W., Tan, L., Wang, H., Jiang, T., Tan, M., Tan, L., Zhao, Q., Li, J., Wang, J. y Yu, J. (2015). Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *Journal of Neurol Neurosurg Psychiatry*, 86, 1299–1306. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-310548>
- Yiannopoulou, K. G. y Papageorgiou, S. G. (2020). Current and Future Treatments in Alzheimer Disease: An Update. *Journal of Central Nervous System Disease*, 12, 1–12. <https://doi.org/10.1177/1179573520907397>
- Zerr, I., Schmitz, M., Karch, A., Villar-Piqué, A., Kanata, E., Golanska, E., Díaz-Lucena, D., Karsanidou, A., Hermann, P., Knipper, T., Goebel, S., Vargas, D., Sklaviadis, T., Sikorska, B., Liberski, P. P., Santana, I., Ferrer, I., Zetterberg, H., Blennow, K., etc. Llorens, F. (2018). Cerebrospinal fluid neurofilament light levels in neurodegenerative dementia: Evaluation of diagnostic accuracy in the differential diagnosis of prion diseases. *Alzheimer's and Dementia*, 14(6), 751–763. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.12.008>
- Zhou, W., Zhang, J., Ye, F., Xu, G., Su, H., Su, Y., y Zhang, X. (2017). Plasma neurofilament light chain levels in Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*, 650, 60–64. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.04.027>

ANEXO I:



DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN/COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Dña **M^a DOLORES FIUZA PEREZ**, Secretaria Técnica del Comité de Ética de la Investigación/Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín (CEI/CEIm HUGCDN)

CERTIFICA:

Que este Comité, según consta en el Acta **2/2019** de fecha **28/02/2019** ha evaluado la propuesta del promotor: **BALEA FERNÁNDEZ, FRANCISCO JAVIER**, para que se realice el **ENSAYO CLÍNICO - EC Otros**. Titulado:

"Diagnóstico mediante Imagen Hiperespectral y factores de riesgo en el Diagnóstico de Demencia Tipo Alzheimer. VERSION 2".

Promotor: **BALEA FERNÁNDEZ, FRANCISCO JAVIER**

Código CEIm HUGCDN: **2019-054-1**

Código EudraCT:

Código Protocolo:

CEIC de Referencia: **CEI/CEIM HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GRAN CANARIA DR. NEGRIN.**

Investigador Principal: **FRANCISCO JAVIER BALEA FERNÁNDEZ de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.**

Y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el ENSAYO CLÍNICO - EC Otros

Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado y el modo de reclutamiento.

El investigador y su equipo se comprometen a cumplir las recomendaciones y directrices de Buena Práctica Clínica aplicables a este tipo de estudios y la Declaración de Helsinki actualizada.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Asimismo, este Comité **APRUEBA** que dicho ENSAYO CLÍNICO - EC Otros sea realizado en el **Universidad de Las Palmas de Gran Canaria** por FRANCISCO JAVIER BALEA FERNÁNDEZ como Investigador Principal.

En la dirección http://sede.gobcan.es/sede/verifica_doc puede ser comprobada la autenticidad de esta copia, mediante el número de documento electrónico siguiente:
006QLaZMCZWEb1VwxKTZXJSvwSkR1eQFZ



ANEXO II: Consentimiento informado.

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO: Diagnóstico mediante Imagen Hiperespectral y factores de riesgo en el Diagnóstico de Demencia Tipo Alzheimer.

Estimado/a Señor/a:

Solicito su participación en este estudio, ahora y en cumplimiento de la Ley 41/2002 de 14 de noviembre "Básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica" reiteramos la explicación dada verbalmente, ahora, por escrito con objeto de que nos autorice a incluirlo en el mismo.

Antes de decidir si desea tomar parte, es importante que entienda por qué se realiza este estudio y qué es lo que implica si acepta participar.

Por favor, lea con detenimiento la siguiente información y, si hay algo que no está claro o desea más información, no deje de consultarlo, puede solicitar la ampliación de información al investigador principal o sus colaboradores. Le concederemos todo el tiempo que necesite para decidirse o no a participar.

IDENTIFICACIÓN Y DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

El propósito de este estudio se centra en la verificación sobre la existencia de diferencias, mediante el uso de imagen hiperespectral, de proteínas en plasma entre sujetos con diagnóstico de Demencia Tipo Alzheimer y personas que no padecen Demencia. Como propósito secundario, tiene como objetivo el análisis de los factores de riesgo (diabetes mellitus, hipertensión, etc.) para el desarrollo de demencia tipo Alzheimer, analizando las diferencias entre las personas con demencia y las que no la padecen.

La participación es totalmente voluntaria. De ningún modo está obligado a participar y, si decide hacerlo, puede cambiar de opinión en todo momento. Todos los aspectos de este estudio, incluidos los resultados, serán tratados de manera estrictamente confidencial.

OBJETIVO QUE SE ESPERAN ALCANZAR

Con este estudio se pretende demostrar las diferencias de huella hiperespectral entre las muestras de plasma de los pacientes con demencia y los que no la padecen. Secundariamente se pretende establecer los factores de riesgo implicados en la demencia.

¿POR QUÉ HA SIDO ELEGIDO?

Usted ha sido elegido debido a que cumple los criterios de inclusión en la muestra del estudio.

CONFIDENCIALIDAD:

Se garantiza el derecho a la intimidad y a la confidencialidad de todos los datos relativos a su salud, tanto de los obtenidos durante la investigación, como de los que constan en su historia clínica, en los términos establecidos en la Ley 15/1999 de protección de datos de carácter personal y en la Ley 41/2002, reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

Para la finalidad expuesta, a Ud. se le identificará con un código y la información personal de sus archivos no será distribuida o cedida a terceras personas sin su consentimiento previo por escrito. En este sentido, no se le identificará personalmente en las publicaciones escritas o seminarios en los que se pudieran exponer los resultados de este estudio.

CONSIDERACIONES ÉTICAS:

Este estudio se llevará a cabo siguiendo las reglas de buena práctica clínica, y tienen como exclusiva finalidad la investigación. Esto quiere decir que, al participar en este estudio, a Ud. no se le someterá a ningún procedimiento innecesario, y tampoco dejará de recibir las atenciones necesarias para tratar su enfermedad si decide no participar.

DURACIÓN PREVISTA DE SU INCLUSIÓN EN EL ESTUDIO:

El estudio durará 6 meses.

NÚMERO APROXIMADO Y CARACTERÍSTICAS DE PARTICIPANTES QUE SE PREVÉ INCLUIR EN EL ESTUDIO:

Serán seleccionados 100 personas, de las cuales: 50 con Demencia y 50 sin demencia.

PREGUNTAS QUE PUDIERAN SURGIRLE DURANTE Y DESPUÉS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO:

Si alguna vez necesita respuesta a alguna pregunta sobre este estudio, puede contactar con: Francisco J. Balea Fernández, correo electrónico: fbalea@cop.es, teléfono de contacto: 636.04.11.19.

COMPENSACIÓN ECONÓMICA:

Este estudio no tiene compensación económica.

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE

He leído y entendido la Hoja de información al paciente. He tenido la oportunidad de discutir las cuestiones relacionadas con esta información. Mis preguntas y dudas han sido respondidas de forma satisfactoria.

Entiendo que mi participación es voluntaria y que soy libre de abandonar el estudio en cualquier momento y sin que esto vaya en detrimento de mis derechos legales.

Entiendo que se pueden utilizar los datos de carácter anonimizados en otros documentos, quedando fuera de los mismos los datos personales y se tratarán con la debida reserva y confidencialidad.

Doy autorización para que se acceda a mis informes sin que se revele información personal.

He leído la información anterior y acepto participar en el estudio.

PARTICIPANTE

Nombre y apellidos:

Firma:

Fecha:

REPRESENTANTE LEGAL

Nombre y apellidos:

Firma padre, madre o tutor legal:

Fecha:

INVESTIGADOR

Nombre y apellidos: Francisco J. Balea Fernández.

Firma:

Fecha:

REVOCACIÓN CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE

D/DÑA:..... de años de edad con domicilio

(Nombre y dos apellidos del/ de la paciente)

en y D.N.I. nº

.....

REVOCO el consentimiento prestado en fecha

....., y solicito la

eliminación o anonimización de todos los datos personales y de las muestras que permanezcan almacenadas sin que de ello se derive ningún perjuicio ni pérdida de los beneficios sanitarios a los que tengo derecho. Comprendo que esta eliminación no se extenderá a los datos resultantes del consentimiento otorgado para las investigaciones que ya se hubieran llevado a cabo.

En a.....de.....de.....

ANEXO III: Hoja de recogida de datos.

Id: _____

Grupo: 1 (experimental); 2 (control).

a.- variables sociodemográficas:

Edad: _____ Sexo: 1: varón; 2: mujer

Estado civil: 1: soltero/a; 2: casado/a; 3: viudo/a; 4: divorciado/a.

Actividad laboral: 1: cualificado; 2: no cualificado; 3: empresario; 4: ama de casa.

Formato de convivencia: 1: con cónyuge, 2.- solo/a; 3.- con alguno de sus familiares; 4.- residencia.

Nivel educativo: 4: universitarios; 3: medios; 2: primarios; 1: sin estudios.

Actividad intelectual <65 años: 1: más de 10 libros/año; 2: 5-10 libros/año; 3: lectura escasa.

Relaciones sociales: 1: buenas; 2: normales; 3: inexistentes.

b.- variables clínicas:

Antecedentes psiquiátricos: 1: depresión; 2: Otros antecedentes; 3: sin antecedentes

Antecedente de cardiología: 1: isquémica; 2: FA; 3: otras; 4: sin antecedentes.

Ant. neurología: 1: Ictus; 2: cefalea/migrañas; 3: TCE moderado/grave; 4: epilepsia; 5: sin antecedentes.

Antecedente de patología renal: 1: ERC; 2: otras patologías renales; 3. Sin patología.

Antecedente Neumología: 1: EPOC; 2: cáncer; 3: otras patologías; 4: sin patologías.

Antecedentes familiares demencia: 1: padre/madre; 2: otros; 3: sin antecedentes.

Fumador/a: 1: fumador/exfumador; 2: no fumador ni exfumador.

Consumo Alcohol: 1: Elevado; 2: Moderado; 3: Leve; 4: Nunca.

HTA anterior a los 60 años: 1: sí, 2: no

TAS ahora: _____ TAD ahora: _____

DM: 1: sí, 2: no.

Pfeiffer: _____ errores; Índice de Barthel: _____/100.

C.- variables analíticas:

Hb: _____ gr/dl; VCM: _____ fl; HCM: _____ pg; Plaquetas: _____ x 10³ leucocitos: _____ x 10³

Neutrófilos: _____ x 10³ Linfocitos: _____ x 10³ Monocitos: _____ x 10³

Glucosa: _____ mg/dl; Creatinina: _____ mg/dl FG (CKD-EPI): _____ mL/min

Sodio: _____ meq/l; Potasio: _____ meq/l; ALT: _____ U/L;

Colesterol(total): _____ mg/dl; LDL: _____ mg/dl; PCR: _____ mg/dl

Imagen hiperespectral:

Demencia: 0: no trastorno neurocognitivo; 1: trastorno neurocognitivo.

Observaciones:

ANEXO IV: Analysis of Risk Factors in Dementia Through Machine Learning.

Journal of Alzheimer's Disease 79 (2021) 845–861
 DOI 10.3233/JAD-200955
 IOS Press

845

Analysis of Risk Factors in Dementia Through Machine Learning

Francisco Javier Balea-Fernandez^{a,*}, Beatriz Martinez-Vega^b, Samuel Ortega^b, Himar Fabelo^b, Raquel Leon^b, Gustavo M. Callico^b and Cristina Bibao-Sieyro^c

^aUniversidad de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, Spain

^bResearch Institute for Applied Microelectronics, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, Spain

^cHospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, Spain

Accepted 6 November 2020
 Pre-press 23 December 2020

Web of Science | InCites | Journal Citation Reports | Essential Science Indicators | EndNote | Publons | Help | English

InCites Journal Citation Reports Clarivate™

Home > Journal Profile

JOURNAL OF ALZHEIMERS DISEASE

ISSN: 1387-2877
 eISSN: 1875-8908
 IOS PRESS
 NIEUWE HEMWEG 6B, 1013 BG AMSTERDAM, NETHERLANDS
 NETHERLANDS

[Go to Journal Table of Contents](#) | [Go to Ulrich's](#) | [Printable Version](#)

TITLES
 ISO: J. Alzheimers Dis
 JCR Abbrev: J ALZHEIMERS DIS

LANGUAGES
 English

CATEGORIES
 NEUROSCIENCES – SCIE

PUBLICATION FREQUENCY
 24 issues/year

Current Year | 2018 | 2017 | All Years

The data in the two graphs below and in the Journal Impact Factor calculation panels represent citation activity in 2019 to items published in the journal in the prior two years. They detail the components of the Journal Impact Factor. Use the "All Years" tab to access key metrics and additional data for the current year and all prior years for this journal.

Rank

JCR Year	Rank	NEUROSCIENCE & BEHAVIOR
2019		27/366-Q1
2018		37/356-Q1
2017		42/346-Q1
2016		50/345-Q1
2015		55/344-Q1
2014		57/337-Q1
2013		65/339-Q1

JCR Impact Factor

JCR Year	NEUROSCIENCES		
	Rank	Quartile	JIF Percentile
2019	94/272	Q2	65.625
2018	99/267	Q2	63.109
2017	96/261	Q2	63.410
2016	77/259	Q2	70.463
2015	68/256	Q2	73.633
2014	58/252	Q1	77.183
2013	87/252	Q2	65.675
2012	64/252	Q2	74.802
2011	73/244	Q2	70.287
2010	58/239	Q1	75.941

Novel Methodology for Alzheimer's Disease Biomarker Identification in Plasma using Hyperspectral Microscopy

Himar Fabelo¹, Raquel León¹, Serrat Ortega¹, Francisco Bales-Fernandez, Cristina Bilbao¹, Gustavo M. Callico¹, Ana Wagner²
¹Research Institute for Applied Microelectronics (IUMA)
²Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín
³Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil, Research Institute of Biomedical and Health Sciences (IIBHS)
Universidad de Las Palmas de Gran Canaria (ULPGC)
Las Palmas de Gran Canaria, Spain

Abstract—Alzheimer's disease (AD) is a gradually progressive neurocognitive disorder (NCD) with a preclinical phase where the patient can be asymptomatic for many years. The detection of AD in its earliest stages is one of the most active areas in Alzheimer's science. This early diagnosis could potentially allow for early intervention and improved prognosis, once effective treatment is available. This paper proposes a novel methodology based on spectral unmixing for the identification of biomarkers in plasma samples using visible and near infrared (VNIR) hyperspectral microscopy (HSM). The study was performed using ten drop plasma samples from 10 patients (5 control and 5 case subjects affected by NCD) captured with HSM at two different magnifications: 5 \times and 20 \times . This data was processed, and a statistical analysis of the abundance estimation was performed to identify relevant endmembers to differentiate case and control groups. The results suggest the potential of HSM and plasma samples as a cost-effective early diagnosis tool.

Keywords—Hyperspectral Microscopy; Spectral Unmixing; Neurocognitive disorders; Alzheimer's disease; Early diagnosis.

I. INTRODUCTION

According to the World Health Organization (WHO), dementia affected over 50 million people worldwide in 2019. Alzheimer's disease (AD) is the most common form of dementia, accounting for 60-70% of all dementias, characterized by progressive cognitive decline and brain atrophy [1]. Dementia due to AD progresses through different stages, from mild to moderate to severe, which reflect the degree of damage to nerve cells. Neurodegeneration is caused by amyloid β (A β) deposition and tau protein accumulation, which interferes with synapses causing neuronal dysfunction [2]. In the preclinical stage of AD, patients have not developed detectable dementia symptoms, but brain alterations exist, such as abnormal levels of A β . These alterations can be detected with the use of in-vivo biomarkers, which reflect protein concentration [3]. Several methods are able to detect early AD in patients. Positron-emission tomography (PET), magnetic resonance imaging (MRI), and cerebrospinal fluid (CSF) identify A β and tau protein or diagnose neurodegeneration [4].

The use of neuroimaging to identify AD biomarkers is expensive and has restricted availability. The cost of CSF biomarker testing is relatively low and is widely used, but it involves a lumbar puncture, an invasive procedure which requires trained personnel and has associated risks [5]. For these reasons, less-invasive and cost-effective alternative methods are necessary for the early detection of AD. Blood-based biomarkers are an alternative to traditional methods for

early preclinical detection of AD. Plasma is composed mostly of water (90%), various proteins (6%), inorganic electrolytes (1%), glucose, and other minor components [6]. Plasma proteins have been proposed as AD biomarkers [7].

Hyperspectral (HS) imaging (HSI) is a non-invasive technology that combines conventional imaging and spectroscopy in one single mode [8]. Several research groups are using this technology for non-invasive cancer detection [9], [10]. However, in the field of AD detection its use is limited. A potential use of HSI for AD detection was investigated in [11] to identify accumulation of A β in the retina. In this study, the A β biomarker was detected with a HS retinal camera covering the range between 450 and 900 nm. The analysis of blood samples using HS microscopy (HSM) has been widely investigated in recent years [12]. Some interesting diagnostic applications for HS blood analysis are leukemia [13] and malaria [14].

This work is focused on the identification of pure endmembers in plasma samples that could be potentially used as biomarkers to identify subjects affected by AD in an early stage of the disease. First, microscopic HS images from plasma samples were acquired, and then a data analysis was performed based on spectral unmixing (SU) and statistical tools. The main goal of this research is to test the possibilities of exploiting the spectral information within this type of samples for developing a future diagnostic tool.

II. MATERIALS AND METHODS

A. Samples and Data Acquisition

In this work, blood samples were obtained from subjects over 65 years old, classified into two groups: a case group (5 subjects with a diagnosis of non-vascular dementia) and a control group (5 subjects without diagnosis of dementia). Control subjects also scored 2 or less (intact intellectual functioning) out of 10 in the Pfeiffer Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ) [15]. This questionnaire is employed to assess organic brain deficit in elderly patients. The cases have been diagnosed as primary MNCDD (Major Neurocognitive Disorders) according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) criteria [16]. The average age of the subjects was 86.4 (SD = 4.88, min = 76 and max = 95), 30% men and 70% women. A recent (performed in the following 6 months) fasting blood test was requested for all subjects, being not performed in an acute situation (infection, exacerbation, etc.). Subjects were recruited at the Hospital Insular de Lanzarote (Spain) after they had signed written informed consent. The study protocol

978-1-7281-9132-4/20/\$31.00 ©2020 IEEE

Authorized licensed use limited to: UNIV DE LAS PALMAS. Downloaded on January 07, 2021 at 11:51:06 UTC from IEEE Xplore. Restrictions apply.

Hyperspectral Imaging for Major Neurocognitive Disorder Detection in Plasma Samples

Raquel Lora¹, Beatriz Martínez-Vega¹, Hiram Fabelo², Samuel Ortega³, Gustavo M. Callico³, Francisco Bales-Fernández, Cristina Bilbao-Sieyru³

¹Instituto for Applied Microelectronics (IJMA)

²Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín

³Universidad de Las Palmas de Gran Canaria (ULPGC)
Las Palmas de Gran Canaria, Spain

Abstract—Neurocognitive disorders (NCD) affect over 50 million people globally. The detection biomarkers using brain imaging or cerebrospinal fluid are expensive procedures. Blood-based biomarkers such as plasma or serum present a cost-effective alternative. The work presented in this paper is focused on the use of hyperspectral (HS) imaging (HSI) to classify plasma samples in order to discriminate between patients with major NCD and healthy control subjects. HS images of plasma samples were obtained using a SWIR (Short-Wave Infrared) camera able to capture 273 bands within the 900-2500 nm spectral range. A preliminary HSI database was obtained with 20 major NCD samples and 20 control samples. This data was segmented and classified using pixel-wise supervised classification algorithms, achieving 75% sensitivity and 100% specificity results with the best classifier in the test set.

Keywords— *Hyperspectral imaging; Neurocognitive disorders; Supervised Learning; Support Vector Machines; Random Forest; K-nearest neighborhood.*

I. INTRODUCTION

Neurocognitive disorders (NCDs) affected over 50 million people worldwide in 2019 [1]. It is a rapidly growing public health problem with nearly 10 million new cases every year. NCD is a major cause of disability and dependency among older people and is not a natural or inevitable consequence of ageing. Alzheimer disease (AD) is the most common form of NCD and may contribute to 60-70% of cases [1].

NCD, before known as dementia, is characterized by decline from a previously attained level of cognitive functioning and can be distinguished between mild and major NCD (mNCD and MNCD, respectively) according to DSM-5 (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) criteria defined by the American Psychiatric Association [2]. mNCD is defined by a noticeable decrement in cognitive functioning but does not interfere with independence in everyday activities. MNCD is characterized by the evidence of significant acquired deficits in one or more cognitive domains [2].

The common clinical test to diagnose a possible MNCD are based on in-vivo neuroimaging biomarkers using positron-emission tomography (PET) or magnetic resonance imaging (MRI), and cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers. These biomarker identification methods are widely used to detect Alzheimer's disease in the absence of symptoms, or in cases showing neuropathologic changes independently of clinical symptoms [3]. The use of neuroimaging and CSF biomarkers are expensive procedures, invasiveness and with restricted availability for verifying the diagnosis. For these reasons, alternative methods are necessary to identify MNCD

biomarkers [4]. Blood-based biomarkers is a less-invasive and cost-effective alternative for early detection. Plasma is used to identify proteins related with the disease, such as albumin, fibrinogen and immunoglobulins [5]. Plasma is composed of mostly water (90%), various proteins (6%), inorganic electrolytes (1%), glucose, and other minor components [6].

Hyperspectral (HS) imaging (HSI) is a non-invasive technology that combines conventional imaging and spectroscopy in one single mode [7]. Several approaches are using this technology for non-invasive cancer detection [8], [9] but in the field of NCD detection its use is limited. A potential use of HSI for study NCDs was investigated to detect accumulation of amyloid beta (A β) in the retina to detect Alzheimer's disease [10]. In this study, the biomarker was detected with a HS retinal camera covering the range between 450 and 900 nm.

The focus of this work is the analysis of plasma samples using HSI technology and supervised classifiers to discriminate between subjects affected by MNCD and healthy control subjects, evaluating the potential use of this technology in this field.

II. MATERIALS AND METHODS

A. HS Data Acquisition and Pre-processing

The acquisition process of the plasma samples and the later pre-processing are shown in Fig. 1. The HS acquisition system is presented in Fig. 1.a where there is one illumination source, two HS cameras, and one scanning platform, where the cameras move along the line to create the HS cube of the plasma sample (Fig. 1.b). This HS cube is pre-processed by selecting the region of interest (ROI) where the plasma drop is located (Fig. 1.c). After this, a calibration, a noise filter reduction and a normalization processes are performed. Finally, a segmentation algorithm is applied in order to isolate the plasma sample from de background (Fig. 1.d). Then, the plasma pixels are extracted from the segmented area (Fig. 1.e), generating the spectral signature dataset. Next, each of these parts are explained in detail.

1) Hyperspectral Acquisition System

The HS acquisition system employed to capture the plasma samples is based on pushbroom HS cameras recording data in transmittance mode. The system consists of two HS cameras: a VNIR (Visual and Near Infrared) camera with a spectral range of 400-1000 nm, capturing 826 bands, a SWIR (Short Wave Infrared) camera with a spectral range of 900-2500 nm, capturing 273 bands.

ANEXO VII: Intervención Psicológica Familiar en la Enfermedad De Alzheimer.

INTERVENCIÓN PSICOLÓGICA FAMILIAR EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Balea-Fernández, Francisco Javier
Doctor en Psicología (USAL)
Doctorando en Investigación en Biomedicina (ULPGC)
fbalea@cop.es

Alonso-Ramírez, Javier
Doctorando en Investigación en Biomedicina (ULPGC)
xaalonso86@gmail.com

Recapitación Artículo: 13 marzo 2020
Admisión Evaluación: 30 marzo 2020
Informe Evaluador 1: 15 abril 2020
Informe Evaluador 2: 19 abril 2020
Aprobación Publicación: 20 abril 2020

RESUMEN

La demencia es un síndrome adquirido, de naturaleza orgánica caracterizado por un deterioro permanente de la memoria y de otras funciones intelectuales, y frecuentemente acompañado de otros trastornos psiquiátricos, que ocurren sin alteración del nivel de conciencia, afectando al funcionamiento social. Las pruebas diagnósticas disponibles en la actualidad se basan fundamentalmente en criterios clínicos, apoyadas por pruebas neuropsicológicas, analíticas y de imagen. En la actualidad no se conoce el complejo proceso neurodegenerativo de esta enfermedad, pero sí tenemos datos sobre la intervención de los síntomas de esta. El diseño experimental utilizado en este trabajo es de tipo "cuasiexperimental" con evaluación antes y después del programa de estimulación (taller de memoria y automatismos; lectura y lenguaje; ejercicio físico y psicomotricidad; musicoterapia y reconocimiento corporal). La muestra está formada por 21 sujetos de ambos sexos, diagnosticados de Demencia Tipo Alzheimer (DTA) probable, tratados en los centros de día y residencia durante 6 meses. La media de edad de los sujetos es de 80,71 años ($S_y=4,85$). Los resultados muestran una disminución en puntuación del MEC (máximo 35 puntos) de $-1,67$ ($S_y=3,88$; $p<0,05$); cuando el/la cuidadora principal acude a apoyo psicológico, la puntuación del MEC aumenta de media en $0,8$ ($S_y=2,9$), si no acude la puntuación disminuye en $3,91$ ($S_y=3,3$) con un p valor de $0,03$. Las conclusiones extraídas son que el tratamiento de estimulación es igual de eficaz para el mantenimiento del rendimiento cognitivo general y capacidad funcional en pacientes con deterioro cognitivo leve, moderado y grave; Cuando el trabajo se extiende al binomio familia-enfermo, mediante la aplicación de un tratamiento paralelo no farmacológico a los familiares los resultados son significativamente mejores.

Palabras clave: alzheimer; demencia; intervención psicológica familiar; estimulación; programa

ABSTRACT

Alzheimer, dementia, family psychological intervention, stimulation, program. Dementia is an acquired syndrome, of an organic nature characterized by a permanent deterioration of memory and other

International Journal of Developmental and Educational Psychology
INFAD Revista de Psicología, N°1 - Volumen 1, 2020. ISSN: 0214-9877. pp:225-234

225



ANEXO VIII: Biomarcadores en La Demencia Tipo Alzheimer: Sistema Sanitario y Edadismo.

BIOMARCADORES EN LA DEMENCIA TIPO ALZHEIMER: SISTEMA SANITARIO Y EDADISMO

Balea-Fernández, Francisco Javier
Doctor en Psicología (USAL)
Doctorando en Investigación en Biomedicina (ULPGC)
fbalea@cop.es

Alonso-Ramírez, Javier
Doctorando en Investigación en Biomedicina (ULPGC)
xaalonsc86@gmail.com

Recepción Artículo: 31 enero 2020
Admisión Evaluación: 4 marzo 2020
Informe Evaluador 1: 1 enero 2020
Informe Evaluador 2: 1 enero 2020
Aprobación Publicación: 20 abril 2020

RESUMEN

El envejecimiento de la población en España es una cuestión que no solamente afecta a la salud de la población y a Sanidad, sino que tiene importantes repercusiones en la economía, estructura familiar, sostenibilidad del sistema de pensiones, etc. Supone un elevado gasto sanitario, como ejemplo: el 52% del gasto de Atención Especializada se dedica a mayores de 65 años y los mayores de 70 años son los responsables del 40% del total del gasto sanitario. Los datos anteriormente expuestos denotan que el sistema sanitario no ha sabido adaptarse a la nueva situación social, aumentando el edadismo y responsabilidad de la sostenibilidad del sistema a la población anciana. Los biomarcadores de depósito amiloide y de neurodegeneración (obtenidos del líquido cefalorraquídeo: péptido Aβ1-42 y las proteínas Tau total y Tau fosforilada), o bien por técnicas de neuroimagen (resonancia magnética (RM) o tomografía por emisión de positrones (PET con ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa PET-FDG). Los biomarcadores en sangre periférica aún no están estandarizados para el diagnóstico clínico. Por ello, la utilización de técnicas de imagen hiperespectral para la determinación de biomarcadores, así como la aplicación de estas técnicas en la clínica, favorecerán tanto el diagnóstico como el tratamiento de los pacientes con DTA.

Palabras clave: alzheimer; edadismo; sistema sanitario; biomarcadores en Alzheimer

ABSTRACT

Biomarkers in alzheimer's dementia: health system and ageism. The aging of the population in Spain is an issue that not only concerns the health of the population and Health, but also has important repercussions on the economy, family structure, sustainability of the pension system, etc. It involves a high health expenditure, as an example: 52% of the Specialized Care expenditure is dedicated to people over 65 and those over 70 are responsible for 40% of the total health expenditure. The data presented above denote that the health system has failed to adapt to the new social situation, increasing the age and responsibility for the sustainability

International Journal of Developmental and Educational Psychology
INFAD Revista de Psicología, Nº1 - Volumen 1, 2020. ISSN: 0214-3877. pp247-254

247

The screenshot shows the website for the International Journal of Developmental and Educational Psychology. At the top, there are navigation icons for home, social media, and language selection (ESP, ENG). The main header includes the journal title and ISSN information. A sidebar on the right lists various resources for authors and subscribers. The main content area features a row of circular statistics: 35.5% for external articles, 79.9% for co-authorship, G3+ for internationalization, 8.43 for editorial effort, 6.65 weeks for reception-acceptance, 1 for the journal's position in the download decile, and a world map for author countries. The footer contains the journal's name and ISSN.

ANEXO IX: Depresión Mayor y Demencia: Utilidad de los Biomarcadores.

DEPRESIÓN MAYOR Y DEMENCIA: UTILIDAD DE LOS BIOMARCADORES

Francisco Javier Balea-Fernández

Universidad de las Palmas de Gran Canaria, Colegio de Psicólogos de Gran Canaria

Resumen: La población española, en los últimos cien años, se ha duplicado el número de habitantes, pero el número de personas mayores es siete veces mayor y los octogenarios se han multiplicado por 13. La esperanza de vida se sitúa en 82,7 años: 85,4 en mujeres y 79,9 en varones. La Demencia es uno de los mayores problemas de salud tanto en España como en resto del mundo. La depresión constituye una de las principales causas de discapacidad, padeciéndola más de trescientos millones de personas y se relaciona con la demencia, siendo considerada un factor de riesgo para su desarrollo. El diagnóstico de EA (criterios NIA), se establecen de manera estrictamente biológica mediante el perfil de biomarcadores. Aunque éstos no proporcionan mejoría el manejo de la EA, proporcionan un interesante campo de investigación en la búsqueda de la etiología.
Palabras clave: Envejecimiento, Alzheimer, Diagnóstico, Biomarcadores.

MAJOR DEPRESSION AND DEMENTIA: USEFULNESS OF BIOMARKERS

Abstract: The Spanish population, in the last hundred years, has doubled the number of population, but the number of older people is seven times greater and the octogenarians have multiplied by 13. Life expectancy is 82.7 years: 85.4 in women and 79.9 in men. Dementia is one of the biggest health problems in both Spain and the rest of the world. Depression is one of the main causes of disability, suffering more than three hundred million people and is related to dementia, being considered a risk factor for its development. The diagnosis of AD (NIA criteria), is established strictly biologically using the biomarker profile. Although these do not provide improvement in the management of AD, they provide an interesting field of research in the search for etiology.
Key words: Elderly, Alzheimer, Diagnosis, Biomarkers.

Madrid, 6 de noviembre de 2019

Don Francisco Balea

Estimado/a colega:

Gracias por hacernos llegar tu propuesta para el Libro de Capítulos del IV Congreso Nacional de Psicología e International Symposium on Psychological Prevention. Nos hemos sentido gratamente sorprendidos por la gran cantidad de propuestas que hemos recibido para su valoración por parte del Comité Científico del Congreso.

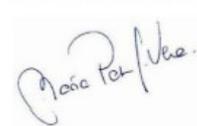
Ya hemos revisado tu capítulo y nos encontramos en disposición de poder notificarte la decisión final que se ha tomado respecto al mismo.

Este Comité Científico se alegra de comunicarte que tu capítulo **Depresión Mayor y Demencia: Utilidad de los Biomarcadores** ha sido **aceptado**.

Recuerda que todas las notificaciones y novedades relacionadas con el Congreso, se actualizan constantemente en nuestra página Web (<http://www.cnp2019.es>).

Un saludo cordial,

María Paz García-Vera
Presidenta del Comité Científico



María Paz García-Vera
Presidenta del Comité Científico
IV Congreso Nacional de Psicología e International Symposium on Psychological Prevention
Consejo General de la Psicología de España
C/Conde de Peñalver 45, 3º
28006, Madrid
España
T. 91 444 90 20
Fax.+ 34 91309 56 15
<http://www.cnp2019.es/>

ANEXO X: Emociones en el envejecimiento: Teoría y práctica.

EL LIBRO COMO UNIVERSO.
LA EDUCACIÓN EN LIBRO

SÍGUENOS

www.editorialaulamagna.com

facebook.com/edtorialaulamagna/

linkedin.com/company/editorialaulamagna

AULAMAGNA
PROYECTO CLAVE

Emociones en el envejecimiento: Teoría y práctica

La salud es el principal ingrediente para disfrutar de una adecuada calidad de vida, siendo la felicidad la más eficiente fuente de sustentación. El estado pleno de salud se basa en el bienestar tanto físico como psíquico y social. En relación con el bienestar psicológico, utilizando analogía marítima, las capacidades cognitivas (memoria, práctica, etc.) serían el casco y los componentes de un barco, mientras que las emociones son el timón que guía nuestra vida; un adecuado control de la vida emocional conduce al bienestar, mientras que sin control nos convertimos en prisioneros del fracaso, conduciendo al barco hacia las rocas. Esto conduce a las emociones auto-destractivas y a la clasificación psicológica.

En la primera parte se muestran datos que evidencian la necesidad de abordar una prevención primaria que incida en la cultura emocional como fuente de prevención de situaciones de conflictos, violencia, estrés o depresión, fundamentalmente para construir un óptimo bienestar personal y social.

La segunda parte del libro se centra en el entrenamiento de las emociones, tanto las emociones en lo intrapersonal (en relación con nosotros mismos) como de lo interpersonal (en relación con los otros). Se proponen ejercicios de reconocimiento y ayuda para el entrenamiento y conocimiento.

 editorialaulamagna.com **AULAMAGNA** PROYECTO CLAVE

Emociones en el envejecimiento: Teoría y práctica

Francisco Javier Balea Fernández

Francisco Javier Balea Fernández

Emociones en el envejecimiento: Teoría y práctica





Francisco Javier Balea Fernández

Nació en Vigo (Pontevedra) el 3 de noviembre de 1975. Inicia sus estudios universitarios en la licenciatura de Psicología en la Universidad Pontificia de Salamanca, cursa un año en la Universidad de Francisco de Ocaña, Salamanca por la ciudad en la que creció y se mueve (Natalia) con la que sigue firmemente casado. Una vez finalizada la primera Licenciatura, cursa el doctorado en Neuropsicología Clínica, presentando la tesis doctoral Programa de Estimulación Neurocognitiva integral en población mayor sana, desde aplicación y resultados en la Universidad de Salamanca. Se traslada a vivir a Las Palmas de Gran Canaria, donde realiza la licenciatura en Medicina en la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. En el año 2007 hace su guardia hijo. Finalizado el master en Medicina Clínica inicia en el doctorado de Investigación en Neurociencias el proyecto de tesis Diagnóstico mediante imagen Hiperespectral y factores de riesgo en el Diagnóstico de Demencia Tipo Alzheimer.