UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS
DE GRAN CANARIA
Salud pública: Epidemiología, Planificación y Nutrición.
Departamento de Ciencias Clínicas

DIAGNÓSTICO DE DETERIORO COGNITIVO LEVE CON RIESGO DE DEMENCIA MEDIANTE IN-OUT-TEST.

COMPARACIÓN DE RENDIMIENTO CON OTROS TEST Y BIOMARCADORES PARA EMFERMEDAD DE ALZHEIMER

EDUARDO TORREALBA FERNÁNDEZ

Directores:

Nina Gramunt Fombuena,
Marcelo Berthier Torres,
Raquel Marín Cruzado,
Mario Díaz González

LAS PALMAS DE GRAN CANARIA, 2015

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS
DE GRAN CANARIA

TESIS DOCTORAL

Título

DIAGNÓSTICO DE DETERIORO COGNITIVO LEVE CON RIESGO DE DEMENCIA MEDIANTE IN-OUT-TEST. COMPARACIÓN DE RENDIMIENTOS CON OTROS TEST Y BIOMARCADORES PARA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Realizada por	Eduardo Torrealba Fernández
Centro	Salud Pública: Epidemiología, Planificación y Nutrición
Departamento	Ciencias Clínicas. Universidad de las Palmas de Gran Canaria
Dirigida por	Nina Gramunt Fombuena, Marcelo Berthier Torres, Raquel Marín Cruzado, Mario Díaz González

Para que una idea cristalice es necesario el que cree en esa idea.
En mi caso, ha sido imprescindible quien cree en el que cree: Gracias Pilar.

A mis conejillas de Indias, Daniela y Sofía,
por su capacidad para disfrutar del mundo invisible de su padre.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE FIGURAS.....iv

ÍNDICE DE TABLAS.....vi

LISTA DE ABREVIATURAS.....ix

AGRADECIMIENTOS.....xi

PRÓLOGO.....xv

MARCO TEÓRICO

I. INTRODUCCIÓN.....*3*

1. La Memoria: Tipos, Modelos y Aspectos Funcionales.....**5**

1.1 Tipos de Memoria. Clasificación.....7

Memoria a Corto Plazo (MCP) *versus* Memoria a Largo Plazo (MLP).....7

Memoria Declarativa (MD) *versus* Memoria No Declarativa (MND).....9

Memoria Episódica (ME) *versus* Memoria Semántica (MS).....10

Memoria Retrógrada *versus* Memoria Anterógrada.....10

Aprendizaje *versus* Memoria.....11

1.2 Fases de la Memoria.....11

Atención.....11

Codificación o registro.....12

Almacenamiento.....12

Evocación.....13

1.3 Modelos y sistemas de memoria.....14

Modelo Modal.....14

El modelo de la Memoria de Trabajo.....14

Los Modelos de Procesamiento.....16

Los Sistemas de Memoria.....17

1.4 Alteraciones en el procesamiento de la información de los síndromes amnésicos.....18

Amnesia como déficit de codificación.....18

Amnesia como déficit de retención.....18

Amnesia como déficit de evocación.....19

2.- Circuitos neuronales.....**20**

2.1 Neuroanatomia funcional de la memoria.....20

2.2 Circuitos neuronales de la memoria episódica.....21

2.2.1 Áreas neocorticales.....22

2.2.2 Región parahipocámpica.....23

2.3 Actividad neuronal relacionada a la memoria episódica.....23

2.3.1 Estudio de neuroimágenes funcionales en sujetos sanos.....23

2.3.2 Estudio de neuroimágenes funcionales en pacientes.....25

2.4 Memoria y conectividad funcional relacionada con la ejecución de tareas.....25

2.4.1 Medidas de conectividad funcional en RMN-f.....26

2.4.2 Red neuronal de memoria en la fase de codificación o registro.....26

2.4.3 Red neuronal de la consolidación de la memoria.....28

2.4.4 Red neuronal de memoria en la fase de recuperación.....29

2.5 Combinación de redes neuronales en estado de reposo y redes relacionadas a tareas……..31
2.5.1 Conectividad funcional intrínseca en estado de reposo del lóbulo temporal medial..……..32
2.5.2 Red neuronal por defecto en relación a la memoria…….…...……..33
2.6 Red de memoria cerebral global……...……..36

3.- Diagnóstico diferencial de los trastornos de memoria…….……..……39
3.1 Aspectos clínicos……...…….39
3.2 La Memoria en el envejecimiento…..……..……40
3.3 Envejecimiento y sistemas de memoria……..42
3.3.1 Diferencias por edad en la memoria implícita……...…42
3.3.2 Diferencias por edad en memoria a corto plazo (MCP)…...……43
3.3.3 Diferencias por edad en memoria semántica……...……..43
3.3.4 Diferencias por edad en memoria episódica……...……...44

4.- Cambios cognitivos en el envejecimiento sin demencia……..45
4.1 Terminología…..……..……..45
4.2 Evolución del concepto de deterioro cognitivo leve……..48

5.- Enfermedad de Alzheimer……...…….54
5.1. Genética de la EA…….56
5.1.1 Riesgo genético para la EA de inicio tardío o esporádico…….56
5.1.2 Riesgo genético para la EA de inicio temprano…….59
5.2. Bases neuropatológicas de la EA……...…….60
5.2.1 Hipótesis de la cascada amiloide……...……61
5.3. Bases neuropatológicas de los síntomas y evolución de la EA……...…65
5.4. Conversión a demencia……65
5.5. Neuropsicología y conversión a demencia……..67
5.6. Tareas duales o *dual-tasks*……...68

6.- Sistemas de compensación en las fases pre-demencia de la EA…….……70

7.- DCL: integrando la información de las neurociencias al ámbito clínico…...….71

MARCO EMPÍRICO

*II. PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS…….……...…*77

*III. MÉTODOS ……...*83

1.- Participantes……...……...……...85
2.- Instrumento: *In-out-test*……...…..88
2.1 Antecedentes y diseño……88
2.2 Descripción……...……..89
2.3 Instrucciones de administración……..89
2.4 Puntuación……...…91

*IV. PRIMERA ETAPA. Estudio preliminar…….……..…*93

1. **Participantes. Primera etapa**....……..……....95
2. **Instrumentos**……...……... ...95
3. **Procedimientos**……...95

4. **Resultados**……96
5. **Discusión y conclusiones**. **Primera etapa**……..103

V. SEGUNDA ETAPA. Estudio comparativo…….……105

1. **Datos preliminares**……..107
2. **Participantes Segunda etapa**……..……...107
3. **Instrumentos**……...……108
4. **Procedimientos**……..……..109
5. **Procesamiento y análisis estadístico de la muestra**……115
6. **Resultados**……..117
   6.1 Datos descriptivos……117
   6.2 Estudio comparativo entre GDS 1 y GDS 2 y justificación para unirlos en un solo grupo (PsicN)……...……118
   6.3 Comparación grupo GDS 1-2 Vs 3 Vs 4……..……125
   6.4 Análisis descriptivo del *In-out-test* ……...……...131
      6.4.1 Comparación del *In-out-test* por grupo de GDS 1 y GDS 2……..…132
      6.4.2 Comparación de *In-out-test* por grupo de GDS 1-2 (PsicN) con GDS 3 y GDS 4……..……137
   6.5 Análisis comparativo entre *In-out-test* y niveles de biomarcadores en LCR…….……143
7. **Discusión segunda parte**…….……..……..…148
   7.1 Estudio comparativo entre *In-out-test* y una batería neuropsicológica…….150
   7.2 Estudio comparativo entre *In-out-test* y biomarcadores…...……153
8. **Conclusiones. Segunda etapa**……156

VI. REVISIÓN DE OBJETIVOS E HIPÓTESIS Y LIMITACIONES……....159

1. **Revisión de los objetivos y las hipótesis de trabajo**.....161
2. **Limitaciones del estudio y perspectivas**……162

VII. CONCLUSIONES…….…..165

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS…….…..169

IX. ANEXOS…….…185

ANEXO 1. Consentimiento Informado e información al paciente……..187
ANEXO 2. Lamina del *In-out-test*……193
ANEXO 3. Instrucciones del *In-out-test*……197
ANEXO 4. Registro General de la Propiedad Intelectual del *In-out-test*……201
ANEXO 5. Hoja de registro de respuestas del *In-out-test*……205
ANEXO 6. Hoja de registro del PROA para todas las pruebas neuropsicológicas aplicadas……..209

INDICE DE FÍGURAS

Figura 1. Las diversas formas de memoria pueden clasificarse como explícita e implícita.

Figura 2. Modelo de Baddeley de la memoria de trabajo.

Figura 3. Neuroanatomía funcional de la memoria.

Fígura 4. Organización anatómica de la formación del hipocampo.

Figura 5. Las vías de entrada y de salida de estímulos en la formación del hipocampo.

Figura 6. Los estudios de RMf en estado de reposo se centran en la medición de la correlación entre los patrones de activación espontáneos de distintas regiones cerebrales.

Figura 7. Modelo de la red funcional cerebral.

Figura 8. Criterios diagnósticos del trastorno neurocognitivo menor y mayor, DSMV.

Figura 9. Algoritmo para los subtipos de Deterioro Cognitivo Leve según el consenso de Winblad et al. (2004).

Figura 10. Tipos de DCL y su progresión. Heterogeneidad clínica y etiológica de los tipos de DCl y su progresión.

Figura 11. Integración de los aspectos genéticos y patológicos de la EA.

Figura 12. Hipótesis de la cascada amiloide como modelo de eventos patológicos en la EA precipitados por los cambios en el metabolismo de βA.

Figura 13. Proceso patogénico de las proteínas βA y tau asociadas a la patogénesis de EA.

Figura 14. A la izquierda diagrama de cajas para la puntuación total del *In-out-test* según GDS, a la derecha las medias de la puntuación total del *In-out-test* y MMSE según GDS.

Figura 15. Izquierda: curva ROC de puntuación total en el *In-out-test* para el diagnóstico de EA prodrómica o establecida. Derecha: Curva ROC en el MMSE para el diagnóstico de EA prodrómica o establecida.

Figura 16. Principio del ensayo INNOTEST β-amiloide(1-42) y secuencia del péptido sintético.

Figura 17. Principio del ensayo INNOTEST hTAU Ag y secuencia del péptido sintético

Figura 18. Principio del ensayo INNOTEST PHOSPHO-TAU (181P) y secuencia del péptido sintético.

Figuras 19. Comparación de edad, en los GDS 1 y 2.

Figuras 20. Comparación de años de educación formal en los GDS 1 y 2.

Figuras 21. Comparación de ansiedad y depresión medidas por la HADS, en los GDS 1 y 2.

Figura 22. Diagrama de Cajas que compara *In-out-test* Total entre GDS 1 y 2

Figura 23. Diagrama de Cajas que compara *In-out-test* Total entre GDS 1-2, 3 y 4

Figura 24. Diagrama de Cajas que compara *In-out-test* Aprendizaje entre GDS 1 y 2

Figura 25. Diagrama de Cajas que compara *In-out-test* Aprendizaje entre GDS 1-2, 3 y 4

Figura 26. Diagrama de Cajas que compara *In-out-test* MAS entre GDS 1 y 2

Figura 27. Diagrama de Cajas que compara *In-out-test* MAS entre GDS 1-2, 3 y 4

Figura 28. Diagrama de Cajas que compara *In-out-test* MOS entre GDS 1 y 2

Figura 29. Diagrama de Cajas que compara *In-out-test* MOS entre GDS 1-2, 3 y 4

Figura 30. Representación gráfica de las correlaciones de In-out total y la batería neuropsicológica

Figura 31. Representación gráfica de las correlaciones de *In-out-test* Aprendizaje y la batería neuropsicológica

Figura 32. Comparación entre las medias de p-tau estratificado y rendimientos en Aprendizaje *In-out-test*

Figura 33. Comparación entre rendimientos en el *In-out-test* Total según punto de corte de p-tau

Figura 34. Curva ROC para la variable In-out-total vs p-tau con punto de corte 50pg/ml en LCR

Figura 35. Curva ROC para el indice p-tau/βA e *In-out-test* total

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Integración entre los tipos de memoria y las fases del proceso de memorización.

Tabla 2. Diferencias principales entre la amnesia y el síndrome de déficit de evocación.

Tabla 3. Diagnóstico diferencial de los trastornos de memoria.

Tabla 4. Criterios diagnósticos para el deterioro cognitivo.

Tabla 5. Criterios diagnósticos iniciales para el deterioro cognitivo leve y propuestas posteriores

Tabla 6. Criterios de DCL para el EADC

Tabla 7. Diferentes pasos para el procedimiento diagnóstico de DCL dados por el EADC

Tabla 8. Resumen de la evaluación clínica de DCL debido a Alzheimer

Tabla 9. Criterios de DCL incorporando biomarcadores

Tabla 10. Criterios diagnósticos DSM-IV para la enfermedad de Alzheimer.

Tabla 11. Criterios NINCDS-ADRDA para la Enfermedad de Alzheimer.

Tabla 12. Criterios del IWG-2 para EA típica y estadios preclínicos de EA.

Tabla 13. Otros genes de riesgo asociados a lípidos.

Tabla 14. Valores basales en sujetos que permanecieron normales vs sujetos que desarrollaron síntomas clínicos de DCL o Demencia debida a EA.

Tabla 15. Criterios de inclusión

Tabla 15. Criterios de exclusión

Tabla 17. Criterios de permanencia o retirada del estudio

Tabla 18. Estadísticos descriptivos de la muestra de la primera etapa.

Tabla 19. Estadísticos descriptivos de los rendimientos cognitivos de la primera etapa

Tabla 20. Rendimientos en *In-out-test* y MMSE por GDS en la primera etapa

Tabla 21. Datos descriptivos de distintos componentes del *In-out-test* por niveles de GDS.

Tabla 22. MOS basal. Variable dependiente: MOS basal (memoria organizada de serie)

Tabla 23. MAS basal. *Variable dependiente: MAS memoria aleatoria de serie*

Tabla 24. Tabla de contingencia del diagnóstico de EA mediante In-out-test y método clínico habitual, seguimiento en tres años.

Tabla 25. Tabla de contingencia del diagnóstico de EA Prodrómica diagnosticada por *In-out-test*

Tabla 26. Influencia de la edad y años de educación formal en pacientes con GDS 1 y 2

Tabla 27. Influencia de la edad y educación en el *In-out-test* según GDS

Tabla 28. Características demográficas de la muestra. Distribución por género y GDS

Tabla 29. Características demográficas de la muestra. Distribución edad, educación y MMSE

Tabla 30. Recomendaciones de las muestras de LCR del Hospital Clinic de Barcelona.

Tabla 31. Grupos de estudio en el presente trabajo

Tabla 32. Resumen estadísticos descriptivos para las diferentes variables en estudio, en GDS 1

Tabla 33. Resumen estadísticos descriptivos para las diferentes variables en estudio, en GDS 2

Tabla 34. GDS por género

Tabla 35. Análisis comparativo entre GDS 1 y 2 de la variable: edad

Tabla 36. Análisis comparativo entre GDS 1 y 2 de la variable: educación

Tabla 37. Análisis comparativo entre GDS 1 y 2 de la variable: HADS Depresión 01
Tabla 38. Análisis comparativo entre GDS 1 y 2 de la variable: HADS Ansiedad 01
Tabla 39. Análisis comparativo entre GDS 1 y 2 de la variable: HADS total
Tabla 40. Análisis comparativo entre GDS 1 y 2 de la variable: MMSE 01
Tabla 41. Análisis comparativo entre GDS 1 y 2 de la variable: MMSE ajust 01
Tabla 42. Análisis comparativo entre GDS 1 y 2 de la variable: fcsrtRDT 01
Tabla 43. Análisis comparativo entre GDS 1 y 2 de la variable: reycopiaexact 01
Tabla 44. Análisis comparativo entre GDS 1 y 2 de la variable: reyinmedexact01
Tabla 45. Análisis comparativo entre GDS 1 y 2 de la variable: reydiferexact01
Tabla 46. Análisis comparativo entre GDS 1 y 2 de la variable: Stroop PC 01
Tabla 47. Análisis comparativo entre GDS 1 y 2 de la variable: stroop Interf 01
Tabla 48. Análisis comparativo entre GDS 1 y 2 de la variable: IADL 01
Tabla 49. Análisis comparativo entre GDS 1 y 2 de la variable: Blessed total 01
Tabla 50. Análisis comparativo entre GDS 1 y 2 de la variable: Blessed A 01
Tabla 51. Análisis comparativo entre GDS 1 y 2 de la variable: Blessed B 01
Tabla 52. Análisis comparativo entre GDS 1 y 2 de la variable: Blessed C 01
Tabla 53. Resumen de estadísticos descriptivos para las diferentes variables en estudio, para el GDS 1-2
Tabla 54. Resumen de estadísticos descriptivos para las diferentes variables en estudio, para el GDS 3
Tabla 55. Resumen de estadísticos descriptivos para las diferentes variables en estudio, para el GDS 4
Tabla 56 Análisis comparativo entre GDS 1 -2, 3 y 4 de la variable: edad
Tabla 57. Análisis comparativo entre GDS 1 -2, 3 y 4 de la variable: educación
Tabla 58. Análisis comparativo entre GDS 1 -2, 3 y 4 de la variable: HADS Depresión 01
Tabla 59. Análisis comparativo entre GDS 1 -2, 3 y 4 de la variable: HADS Ansiedad 01
Tabla 60. Análisis comparativo entre GDS 1 -2, 3 y 4 de la variable: HADS total 01
Tabla 61. Análisis comparativo entre GDS 1 -2, 3 y 4 de la variable: fcsrtRDT 01
Tabla 62. Análisis comparativo entre GDS 1 -2, 3 y 4 de la variable: MMSE AJUST 01
Tabla 63. Análisis comparativo entre GDS 1 -2, 3 y 4 de la variable: MMSE 01
Tabla 64. Análisis comparativo entre GDS 1 -2, 3 y 4 de la variable: Rey copia exact 01
Tabla 65. Análisis comparativo entre GDS 1 -2, 3 y 4 de la variable: Rey inmed exact 01
Tabla 66. Análisis comparativo entre GDS 1 -2, 3 y 4 de la variable: Rey difer exact 01
Tabla 67. Análisis comparativo entre GDS 1 -2, 3 y 4 de la variable: Stroop PC 01
Tabla 68. Análisis comparativo entre GDS 1 -2, 3 y 4 de la variable: Stroop Interferencia 01
Tabla 69. Análisis comparativo entre GDS 1 -2, 3 y 4 de la variable: Blessed A 01
Tabla 70. Análisis comparativo entre GDS 1 -2, 3 y 4 de la variable: Blessed B 01

Tabla 71. Análisis comparativo entre GDS 1 -2, 3 y 4 de la variable: Blessed C 01

Tabla 72. Análisis comparativo entre GDS 1 -2, 3 y 4 de la variable: Blessed total 01

Tabla 73. Análisis comparativo entre GDS 1 -2, 3 y 4 de la variable: IADL 01

Tabla 74. Variables del *In-out-test* que son sometidas análisis en el presente estudio

Tabla 75. Comparación de la variable *In-out-test* total entre GDS 1 y 2

Tabla 76. Comparación de la variable *In-out-test* variable Aprendizaje 01 entre GDS 1 y 2

Tabla 77. Comparación de la variable *In-out-test* variable MAS 01 entre GDS 1 y 2

Tabla 78. Comparación de la variable *In-out-test* variable MOS 01 entre GDS 1 y 2

Tabla 79. Comparación de la variable *In-out-test* variable CMAX 01 entre GDS 1 y 2

Tabla 80. Comparación de la variable *In-out-test* variable Consecutivas 01 entre GDS 1 y 2

Tabla 81. Correlaciones por GDS, entre *In-out-test* y batería neuropsicológica

Tabla 82. Correlaciones con edad en GDS 1. Diferencias entre *In-out-test* y batería neuropsicológica

Tabla 83. Correlaciones con educación formal en GDS 1. Diferencias entre *In-out-test* y el resto

Tabla 84. Correlaciones en casos con p-tau ≤60 en LCR

Tabla 85. Correlaciones en casos con p-tau > 60 en LCR

Tabla 86. Correlaciones en casos con p-tau>50 en LCR

Tabla 87. Correlaciones en casos con p-tau ≤50 en LCR

Tabla 88. Correlaciones en todos los casos con p-tau estratificada, en LCR

LISTA DE ABREVIATURAS

AMAE	Alteración de la Memoria Asociada a la Edad
APOE	Apoproteína E
ßA	Péptido Beta Amiloide
BDRS	Blessed Dementia Rating Scale
BOLD	Blood Oxigenation Level-Dependent
CAMDEX	Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination
CCP	Corteza del Cíngulo Posterior
CER	Corteza Entorrinal
CF	Conectividad Funcional
CFDL	Corteza Frontal Dorsolateral
CPC	Corteza Posterior del Cíngulo
CPM	Corteza Posteromedial
CPF	Corteza Prefrontal
CPR	Corteza Perirrinal
CPFVL	Corteza Prefrontal Ventrolateral
CVLT	California Verbal Learning Test
DCL	Deterioro Cognitivo Leve
DCLa	Deterioro Cognitivo Leve amnésico
DCLa-md	Deterioro Cognitivo Leve amnésico de Múltiples Dominios
DCLna-du	Deterioro Cognitivo Leve no-amnésico de dominio único
DCLna-md	Deterioro Cognitivo Leve no-amnésico de Múltiples Dominios
dftDECAE	Deterioro Cognitivo Asociado a la Edad
DFT	Demencia frontotemporal
DMN	Default-Mode Network
DESCRIPA	Development of Screening guidelines and Criteria for Predementia Alzheimers' disease
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DFT-17	Demencia frontotemporal con parkinsonismo ligada al cromosoma 17,
EA	Enfermedad de Alzheimer
EAA	Enfermedad de Alzheimer Asintomática
EAP	Enfermedad de Alzheimer Prodrómica
EAPr	Enfermedad de Alzheimer Presintomática
EADC	European Alzheimer's Disease Consortium
ELT	Epilepsia del Lóbulo Temporal
FCSRT	Test de Recuerdo Libre y Selectivamente Facilitado (Free and cued selective reminding test)
GDS	Global dementia scale
GSK3b	Glucógeno sintasa cinasa 3
HADS	Hospital anxiety and depression scale
HCA	Hipótesis de la Cascada Amiloide
IADL	Instrumental activities of daily living
INA	National Institute on Aging
IWG	International Working Group
LCR	Líquido cefalorraquídeo
LTM	Lóbulo Temporal Medial
MAPT	Gen que codifica la proteína tau
MAS	Memoria Aleatoria de una Serie
MCI	Mild Cognitive Impairment (equivalente inglés a DCL)
MCP	Memoria a Corto Plazo
MD	Memoria Declarativa
ME	Memoria Episódica
MEG	Magnetoencefalografía

MLP Memoria a Largo Plazo
MMSE Mini-Mental State Examination
MND Memoria No-Declarativa
MOS Memoria Organizada de una Serie
MR Memoria Retrógrada
MS Memoria semántica
MT Memoria de Trabajo
NINCDS-ADRDA National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer Disease's and Related Disorders Association
OMS Organización Mundial de la Salud
ONF Ovillos nerofibrilares
PET Positron Emission Tomography
PIB PET Positron Emission Tomography with Pittsburgh Compound B
PPA Proteína precursora del Amiloide
PS Placas seniles
PSN1 Presenilina 1
PSN2 Presenilina 2
PsicN Psicométricamente normales
p-tau Proteína tau fosforilada
QSM Quejas subjetivas de Memoria
RMN Resonancia Magnética Nuclear
RMN-f Resonancia magnética funcional
ROC Receiver Operating Curve, también COR
ROI Regions of Interest
RSN Resting-State Network
RT Recuerdo Total
RTA Red Temporal Anterior
RVRN Razón de Verisimilitud de un Resultado Negativo
RVRP Razón de Verisimilitud de un Resultado Positivo
SE Desviación estándar (siglas en ingles)
SPECT Single photon emission computed tomography
TAC Tomografía axial computarizada
TAS Total de Aprendizaje de las Series
TMT Trail Making Test
TRLSF Test de Recuerdo Libre y Selectivamente Facilitado
t-tau Proteína tau total
VPN Valor Predictivo Negativo
VPP Valor Predictivo Positivo
WMS Wechsler memory scale

AGRADECIMIENTOS

De qué vale matar al Minotauro sin el hilo de Ariadna que te lleve a la luz, fuera del laberinto. El *In-out-test* es un camino laberíntico que he tenido que recorrer una y otra vez, muchas de ellas a oscuras. Pero mi Ariadna me ha dado muchos hilos para volver a la realidad y darle sentido a lo que pudo ser solo una idea.

A mis hilos conductores.

Los directores de esta tesis:

Nina Gramunt, su cerebro y su corazón a mi disposición en este camino, un lujo.

Marcelo Berthier, la solidez de su trabajo y la claridad de sus ideas siempre me han sorprendido, pero ninguna sorpresa fue tan grata como cuando, con una rápida mirada a un vídeo sobre el *In-out-test*, entre varios neurólogos escépticos, comprendió la esencia de la idea y me ofreció su apoyo.

Raquel Marín, la ciencia en acción.

Mario Díaz, por su apoyo intelectual y moral, y por hacerme sentir parte de su maravilloso equipo.

Un especial reconocimiento a mi amigo, Juan Carlos Cejudo, mi gran compañero de "prototipos" cognitivos desde su gestación amorfa hasta la práctica diaria. Las dudas angustiantes en neuropsicología y metodología se disipan con sus consejos. Nunca nos ha faltado la risa como instrumento implacable para valorar nuestras ideas.

A Guillermo Amer, entusiasta y promotor de esta idea. Por sus aportes, junto a Verónica Lobera y el resto de su equipo en el hospital Son Espases de Mallorca, que dieron luces a la segunda etapa de este trabajo.

A Albert Lladó por transmitirme sus experiencias en biomarcadores.

A Oscar Fabre Pi, por su paciencia y solidaridad. Por ser parte activa y desinteresada de este proyecto. A Rosa Hernández Atta, entusiasta de la neuropsicología, quien nos dió un toque de formalidad, propia de su actitud profesional. A Sara Solana, por su tiempo libre dedicado a aprender y a ayudarnos a valorar pacientes de este proyecto.

Al Dr. Aurelio Rodríguez por su apoyo incondicional y oportunos consejos; a su equipo de Anestesiología. Al Dr. Abdón Arbelo y su equipo de Traumatología.

A la ciencia en casa: En la Unidad de Investigación: Dr.Villar, Fran Rodríguez Esparragón, Miguel Ángel Blanco, Jesús María González Martín, Lidia Santana, Tatiana Roncancio y todo el equipo. En El servicio de Inmunología: Florentino Sánchez-García, cada una de sus palabras cuenta; a Fani Herrera, compañera de batallas en todo el doctorado; A Rita y Belén. Dra. Inmaculada Alarcón, del Área de autoinmunidad del HUGCDN.

Por su apoyo pragmático: Ángel Aranda, Ana Loureiro y Ana Aranda; a mi cuña Isa y Cograf por las casitas del In-out-test y todas las carreras de última hora sin resistencia.

A Esther Cabrera, Franca Palombini y Yudenis del Toro: las chicas del "todo listo" para hacer las PLs.

A Luis Gutiérrez Cabello por creer en este proyecto desde que nació.

A Higinio y María, porque me acompañaron y apoyaron en el imbricado mundo de la administración.

A Fati y David por el procesamiento de las muestras.

A la Fundación del Colegio de Médicos de Las Palmas.

PRÓLOGO

El presente trabajo está enmarcado en el contexto del proyecto PROA. El proyecto PROA ha sido aprobado por el comité ético del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín (CEIC 40002013) y se lleva a cabo con la colaboración del departamento de Ciencias Médicas Básicas ,de la Facultad de Ciencias de la Salud y el departamento de Biología Animal y Edafología, de la Facultad de Ciencias, de la Universidad de La Laguna. El proyecto PROA tiene como finalidad valorar la utilidad clínica del *In-out-test* en el diagnóstico de deterioro cognitivo leve con riesgo de demencia comparándolo, por una parte, con otros test neuropsicológicos utilizados habitualmente para el diagnóstico de deterioro cognitivo leve y de demencia y, por otra parte, con biomarcadores tanto en líquido cefalorraquídeo como en sangre para el diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer.

El proyecto PROA consta de tres etapas: La primera etapa tiene 2 partes:

A) El diseño de un test de memoria, *In-out-test*, que utiliza un paradigma de memorización y categorización simultáneas, cuyo propósito es impedir que redes neuronales auxiliares compensen a las redes de memoria de los lóbulos temporales mediales en los pacientes con deterioro cognitivo leve con riesgo de demencia.
B) Un estudio preliminar para valorar la capacidad de predecir la conversión de deterioro cognitivo leve a demencia a través del tiempo.

La segunda etapa tiene como objetivos comparar los rendimientos del *In-out-test* con otros test de memoria, otras funciones cognitivas y escalas de la vida diaria en la valoración basal entre los individuos psicométricamente normales y sin quejas de memoria; individuos con quejas subjetivas de memoria; con deterioro cognitivo leve y con demencia (GDS 1, GDS 2, GDS 3 y GDS4 respectivamente).

En la tercera etapa se continuará el reclutamiento de controles y pacientes en GDS 1, GDS 2 y GDS 3. El objetivo principal en este periodo es determinar la sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo de *In-out-test* en el diagnóstico de deterioro cognitivo

leve con riesgo de demencia o enfermedad de Alzheimer establecida, con una valoración basal y seguimiento cada seis meses en un periodo de 5 años. El diagnóstico de deterioro cognitivo leve con riesgo de demencia al momento de la valoración basal será definido como la ausencia de demencia en la valoración inicial en aquellos pacientes que desarrollarán la demencia en valoraciones posteriores.

La primera y la segunda etapas del Proyecto PROA conforman la presente tesis doctoral.

Nota: El Proyecto PROA (CEIC: 130004) recibió una de las becas de investigación de la Fundación Canaria del Colegio de Médicos de Las Palmas. XVIII Edición Becas Investigación y Estancia.

MARCO TEÓRICO

I. INTRODUCCIÓN

1. La Memoria: Tipos, Modelos y Aspectos Funcionales

La memoria es la capacidad de retener información. Sin embargo, la función memoria de un sistema biológico implica un complejo de subsistemas por medio del cual un organismo registra, almacena y evoca información acerca de un evento o experiencia a los cuales ha sido expuesto previamente[1]

En 1900, Bechterew escribió un informe de un caso postmorten, correspondiente a un paciente de 60 años, que había presentado una grave alteración de la memoria en sus últimos años de vida. Los hallazgos neuropatológicos mostraron anormalidades en el lóbulo temporal medial (LTM), incluyendo el uncus, el hipocampo y el córtex temporal medial adyacente[2].

Desde el punto de vista fisiológico Wilder Penfield, en 1940, comenzó a trazar el mapa de la representación motora aplicando electrodos en la corteza cerebral de monos anestesiados, método que Charles Sherrington ya había utilizado. En otros experimentos, los resultados de Penfield sugerían que la estimulación de los lóbulos temporales producían un recuerdo coherente, pero no fue sino a mediados de los años 50 cuando surgieron pruebas convincentes del papel que juegan estas estructuras para la memoria, a partir de pacientes que habían sufrido una extirpación bilateral del hipocampo y de las regiones vecinas del lóbulo temporal[3]

Brenda Milner y William Scoville describieron por primera vez los efectos de la extirpación bilateral de parte de los lóbulos temporales (paciente H.M.). Se trataba de un varón de 27 años con epilepsia del lóbulo temporal con crisis convulsivas bilaterales en cuya intervención fueron extirpados: la formación del hipocampo, el núcleo amigdalino y partes del área de asociación de la corteza temporal en ambos lados. La extirpación de los LTM dejó a H.M. con una amnesia severa. Tenía una memoria de segundos a minutos de duración[3].

El hecho de que H.M. y otros pacientes con lesiones similares presenten amnesia, pero sean capaces de recordar su infancia, la vida que tuvieron y el conocimiento objetivo que adquirieron antes de la lesión del hipocampo, sugirieron que esta estructura es sólo una estación transitoria en el camino hacia la memoria a largo plazo[3].

En los años 60, la investigación de la memoria se centró mucho más en la teoría y trató de emplear modelos inspirados en la analogía entre el cerebro humano y el funcionamiento informático, ambos sistemas considerados como artilugios para procesar y almacenar información. La memoria empezó entonces a ser fragmentada en subsistemas, mientras que se propusieron modelos de esos mismos sistemas, normalmente formados por distintos estadios[4].

En el estudio de individuos normales, los psicólogos cognitivos llamaron memoria implícita o no declarativa a "el cómo" realizar algo, una forma de recordar de manera inconsciente. La memoria implícita aparece normalmente en el entrenamiento de capacidades reflejas motoras o perceptivas. El conocimiento objetivo de las personas, los lugares, las cosas y lo que ello significa, se conoce como memoria explícita o declarativa y depende de un esfuerzo consciente y deliberado.

La memoria explícita es muy flexible y afecta a múltiples fragmentos de información. Por el contrario, la memoria implícita es más rígida y está estrechamente conectada a las condiciones de los estímulos originales bajo los cuales se produjo el aprendizaje. La memoria implícita puede ser asociativa y no asociativa. En ella participan el cerebelo, el núcleo amigdalino y los sistemas motores y sensoriales específicos de la tarea que se aprende. La figura 1 representa las dos formas referidas de memoria a largo plazo y su representación cerebral.

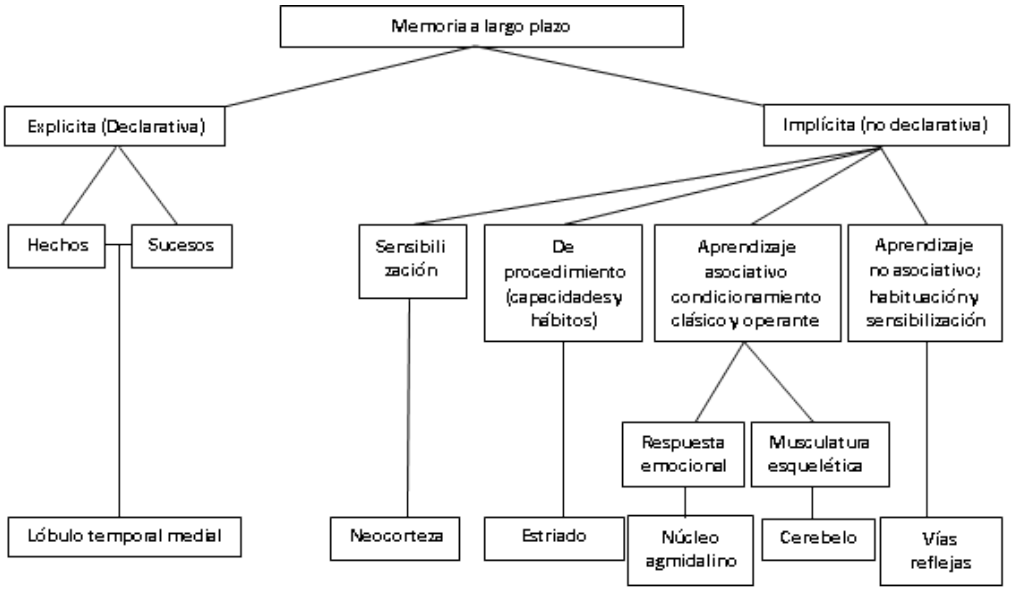


Figura 1. **Las diversas formas de memoria pueden clasificarse como explícita e implícita.** Adaptado de Kandel y col (2001).

Tulving desarrolló la idea de que la memoria explícita puede clasificarse en episódica y semántica. La memoria episódica hace referencia a los acontecimientos y la experiencia personal, y la memoria semántica a los hechos[5].

1.1 Tipos de Memoria. Clasificación.

William James propuso una división de la memoria en función del tiempo: la memoria a corto plazo y la memoria a largo plazo. Desde entonces se han propuesto otras dicotomías pero ha provocado frecuentes confusiones en sus definiciones. A continuación, se facilitan algunas precisiones respecto a las dicotomías más frecuentemente empleadas en la literatura[6].

Memoria a Corto Plazo (MCP) *versus* Memoria a Largo Plazo (MLP)

Algunos autores se han referido también a esta distinción como memoria primaria y memoria secundaria. Petersen y Weingartner[7], sin embargo, no consideran sinónimos esos términos. A

diferencia de la MCP, la memoria primaria, aunque similar en el aspecto temporal, se refiere a la forma de procesamiento y no a un almacén real, es decir, al procesamiento o activación continuo de una huella de memoria para su posterior consolidación. Según estos autores, la memoria de trabajo sería una forma de memoria primaria. De forma genérica, la memoria secundaria se relaciona con los procesos implicados en el almacenamiento y la recuperación del material retenido durante largos periodos.

Por MCP se entiende el recuerdo de material de forma inmediatamente posterior a su presentación o su recuperación ininterrumpida. Por otro lado, cuando se emplea la definición de MLP se hace referencia al recuerdo de información tras un intervalo en el que la atención del sujeto se centra en aspectos distintos del objetivo.

Las fuentes de investigación que más apoyo ofrecen a esta teoría provienen de los estudios realizados con pacientes con síndrome amnésico, independientemente de su etiología. Estos pacientes suelen mostrar un rendimiento normal en test de retención inmediata (como el *span* de dígitos), junto a acusadas alteraciones en retención a largo plazo[8]. Así, se aportan pruebas para sostener una distinción entre memoria a corto y a largo plazo.

La MCP es a menudo equiparada a la Memoria de Trabajo (MT), incluso pueden ser consideradas una misma entidad, atendiendo a los aspectos comunes sobre los que se postula, excepto por la consideración de un componente múltiple en la memoria de trabajo, en contraposición a una concepción unitaria del almacén a corto plazo. La MT suele definirse como la capacidad de realizar tareas que implican, simultáneamente, el almacenamiento y la manipulación de información[4].

La definición temporal de lo que se entiende por corto o largo plazo está sujeta a confusión, motivo por el que es recomendable emplear, al hacer alusión a las tareas realizadas, frases descriptivas de las tareas, como "recuerdo inmediato", "recuerdo a los dos minutos" o "recuerdo a los 30 minutos" [9].

Memoria Declarativa (MD) *versus* Memoria No Declarativa (MND)

La MD se refiere a las memorias que son directamente accesibles de forma consciente; a menudo se ha empleado el término de forma genérica, abarcando entre estas memorias la episódica y la semántica[10]. Es también conocida como Memoria Explícita[11]. La MND, también denominada Memoria Implícita[11] se refiere a distintos sistemas de memoria, siendo los más estudiados el *priming* (fenómeno según el cual, la exposición previa a determinado material facilita el posterior rendimiento de un sujeto ante el recuerdo de ese mismo material) y el "aprendizaje de habilidades" o memoria procedimental (se demuestra cuando los sujetos manifiestan el aprendizaje de una habilidad)[12].

Baddeley (1995) propone que la MND puede considerarse como un grupo de sistemas de aprendizaje, capaces de acumular información pero no de extraerla e identificar episodios específicos. Se han descrito diferentes tipos de fenómenos no declarativos, entre los que, además del *priming* y la memoria procedimental, están también el condicionamiento asociativo y el condicionamiento evaluativo[4]. El condicionamiento asociativo se refiere a la capacidad demostrada por pacientes amnésicos de aprender una respuesta de evitación, no siendo capaces de recuperar, posteriormente, la experiencia de aprendizaje. El condicionamiento evaluativo hace referencia a la experiencia del valor afectivo de un estímulo (atribuirle agradabilidad o no, aunque no se recuerde el contenido).

Mesulam hipotetiza que no existe una diferencia fundamental en el tipo de codificación implicado en la memoria implícita y la explícita[13]. Sostiene que, en la memoria implícita, la información permanece en forma de fragmentos aislados, principalmente en áreas de asociación unimodal y heteromodal mientras que, en la memoria explícita, la información es incorporada a un contexto coherente por mediación de la función de enlace de estructuras límbicas. De acuerdo a este planteamiento, las tareas de memoria explícita llevarán a la activación tanto temporal medial como de áreas neocorticales, mientras que las tareas de memoria implícita activarán, predominantemente áreas neocorticales.

Memoria Episódica (ME) *versus* Memoria Semántica (MS)

Esta distinción surge a consecuencia de la subdivisión de la memoria declarativa. Por ME se entiende el recuerdo de sucesos específicos, que pueden ser asignados a un momento concreto en el tiempo. Permite la recolección personal consciente de acontecimientos y hechos del propio pasado[5]. Es el sistema de memoria adquirido más recientemente, tanto filogenética como ontogenéticamente. En condiciones experimentales, la memoria episódica se evalúa mediante tareas de recuerdo y de reconocimiento de, por ejemplo, listas de palabras, donde cada palabra se considera como un "mini-episodio personal pasado" [14]. Por otro lado, la MS se refiere al almacén general de información, de datos; no está temporalmente codificada y alberga información que no depende de un tiempo o lugar determinado.

Memoria Retrógrada *versus* Memoria Anterógrada

Esta dicotomía se utiliza al hacer referencia a los recuerdos en relación al momento de codificación respecto a un momento específico de cambio, como por ejemplo una lesión cerebral. La información adquirida en momentos previos a la lesión constituye, en este contexto, la memoria retrograda, mientras que la información presentada para su aprendizaje tras la lesión, forma parte de la memoria anterógrada[8].

Aprendizaje *versus* Memoria

Se emplea el término de aprendizaje cuando se describe el proceso de adquisición de nueva información. Sin embargo, el término de memoria se refiere a la cantidad de información retenida, ya sea de forma inmediata o diferida[12,15]. De los distintos mecanismos de adaptación, uno de los más importantes es la capacidad de aprender. Tal adaptación requiere que, como resultado de experiencias ambientales, el organismo sea capaz de recuperar la información almacenada y responder de forma apropiada de acuerdo a la experiencia[16].

1.2 Fases de la Memoria

La función de memoria puede ser abordada desde el punto de vista de la teoría del procesamiento de la información que asume que las capacidades mentales superiores pueden subdividirse en distintos procesos fundamentales[17]. Cualquier sistema de almacenaje de información, sea biológico o artificial, precisa de un nivel mínimo de atención, de capacidad para codificar o registrar la información, de almacenarla y, consecuentemente, poder recuperarla o acceder a esa información.

Atención: la memoria está íntimamente ligada a la atención que, en su nivel más fundamental, requiere alerta y activación. En niveles superiores es preciso mantener la concentración en el tiempo (atención sostenida), resistir a la interferencia (atención selectiva) y ser capaz de focalizar los recursos atencionales (atención dividida y alternante). La atención permite inicialmente la entrada de información[18].

Las fases de memorización están íntimamente ligadas, haciendo difícil determinar la ocurrencia exclusiva de un fenómeno en una simple fase. Aun así, esta división en estadios de procesamiento es útil para ayudar a comprender el funcionamiento de los sistemas de memoria.

Codificación o registro: Es el proceso inicial por el que la información se transforma en una representación mental almacenada[8] o, lo que es lo mismo, el proceso por el que las características de un estímulo o de un hecho son tratadas y convertidas en una huella mnésica[19]. Un elemento bien codificado puede conducir a un nivel de recuerdo estable a lo largo del tiempo. La codificación enriquecida lleva a una huella bien integrada que almacena la información en más de una dimensión, haciéndola así resistente al olvido. Además, al contar con varias dimensiones, se incrementa el número de posibles rutas de evocación. Craik y Lockhart generalizaron y relacionaron estos resultados con su hipótesis de los *niveles de procesamiento*, que sugiere que, a mayor profundidad en la codificación de un elemento, mejor recuerdo. Esta profundidad implica la creación de relaciones semánticas ricas que permitan codificar el material a través de más dimensiones que las que proporciona la codificación fonológica o visual[20].

Almacenamiento: Se refiere al mantenimiento de la información para poder acceder a ella cuando se requiera. Supone una transferencia de una memoria transitoria a una forma permanente a través de un proceso de retención que permite acceder a ella posteriormente. Milner describió este fenómeno como un proceso posterior a la codificación que, presumiblemente, media en la transición de la memoria del almacén a corto plazo a un almacén más permanente y estable a largo plazo. A este paso lo llamó *consolidación.* La duración del proceso de consolidación es variable, pudiendo durar hasta meses o años, en función del tipo y la complejidad de la información. La consolidación es entendida a menudo como sinónimo de una huella mnésica duradera. Ésta es formada a partir de la canalización automática de la información al hipocampo, donde presuntamente es integrada con los registros perceptivos y semánticos pertinentes. Una vez completada la consolidación ya no se precisa de la mediación del hipocampo; la huella de memoria es almacenada y se torna accesible a través de otras estructuras cerebrales[21].

Evocación: Representa el proceso consciente de acceso a la información almacenada[8]. El fracaso en la recuperación de información no necesariamente implica que haya desaparecido la huella mnésica, también puede representar una dificultad en el acceso o en la recuperación de la misma. Esta interpretación se apoya en la evidencia proporcionada en casos de amnesia retrógrada, que tiende a irse reduciendo, desde la memoria para los sucesos más lejanos hasta los más cercanos al punto de la lesión. Esto sugiere que las memorias más remotas se tornan inaccesibles por algún problema de evocación, mientras que los sucesos inmediatamente precedentes a la lesión pueden perderse por no haber llegado nunca a consolidarse y, consecuentemente, nunca haber sido almacenados[4].

Otra fuente de evidencia para esta teoría procede de la observación de los rendimientos en tareas de reconocimiento en las que, normalmente, se consiguen mayores tasas de respuestas correctas que en evocación. El hecho de presentar una palabra que ha sido aprendida facilita el acceso a su huella mnésica. Por ello, a menudo se emplea el contraste entre evocación y reconocimiento para tratar de evidenciar si un deterioro de memoria es consecuencia de un fracaso en la evocación o en la codificación, puesto que el déficit de evocación suele verse minimizados en la tarea de reconocimiento[4].

En la tabla 1 se resume la integración entre los tipos de memoria y las fases del proceso de memorización.

Tabla 1. Integración entre los tipos de memoria y las fases del proceso de memorización.

	Procesos	**Función**	**Terminología conceptual**
Entrada	Procesamiento sensorial	Mantener los estímulos para su posterior procesamiento	•Atención •Memoria a Corto Plazo •Memoria Primaria
	Adquisición/ Codificación	Asimilar los estímulos Realizar asociaciones con conocimientos previos	•Aprendizaje •Episódica / Semántica •Declarativa / Procedimental
Almacenamiento	Retención	Mantenimiento	•Memoria a Largo Plazo •Memoria Secundaria
Salida	Evocación	Recuerdo	•Implícita / Explícita •Priming •Episódica / Semántica •Declarativa / Procedimental

Adaptado de Petersen (1991)

1.3 Modelos y sistemas de memoria

La idea de la memoria como un sistema unitario ha sido rechazada a partir de los estudios en los que pacientes con síndrome amnésico rendían de forma netamente diferente en distintas tareas de memoria[22,23]. A partir de estos y otros datos empíricos, los teóricos empezaron a asumir la existencia de dos o más "memorias".

Modelo Modal:

Este modelo propuesto por Atkinson y Shiffrin se centra en la codificación y el almacenaje de la información, aunque especifica poco los mecanismos de evocación[24]. Se asume que la información del entorno provoca una serie de registros sensoriales breves que, posteriormente pasarán a ser información en un almacén a corto plazo, imprescindible para la transferencia de información al almacén a largo plazo. Se postula que el aprendizaje a largo plazo ocurre, únicamente, cuando la información es transferida de esta forma. Se demostró que este modelo es inviable a partir de estudios que evidenciaban un aprendizaje normal en pacientes con deterioro en el almacén a corto plazo[23].

El modelo de la Memoria de Trabajo:

El término de memoria de trabajo hace referencia a un sistema de capacidad limitada que permite el almacenamiento temporal y la manipulación de la información necesaria para la realización de tareas complejas, como la comprensión, el aprendizaje o el razonamiento[25].

El modelo de Baddeley y Hitch consta de un controlador atencional, al que llamaron el ejecutivo central, que funciona como enlace entre la memoria a largo plazo y dos sistemas esclavos. Estos sistemas combinan la capacidad de almacenamiento temporal de información con un grupo activo de procesos de control que permite que la información sea registrada intencionalmente y mantenida dentro del subsistema. Uno de estos es el *registro visuoespacial*; el otro, es el *bucle fonológico o articulatorio*, que proporcionan el mantenimiento de información visuoespacial y

verbal respectivamente. Estos subsistemas equivalen a sistemas de memoria a corto plazo en cada una de sus modalidades[26].

El *ejecutivo* central sería el responsable de la selección y el funcionamiento de estrategias, así como del mantenimiento y alternancia de la atención de forma proporcional a la necesidad. Baddeley propuso adoptar el concepto de un *sistema atencional supervisor* (SAS), propuesto por Norman y Shallice como la base del ejecutivo central. En este modelo se entiende que la conducta habitual es controlada por esquemas o estructuras bien aprendidas[27]. Cuando se requiere de una acción novedosa, como puede ser en el momento de tener que enfrentarse con un problema inesperado, el SAS se sobrepone a los esquemas. El SAS también es responsable de la planificación y la coordinación de actividades.

Según el modelo de Baddeley y Hitch, el *Bucle Fonológico* es el componente más desarrollado del modelo de memoria de trabajo. Se asume que comprende un almacén fonológico temporal en el que las huellas mnésicas decaen a los pocos segundos, salvo que se refuerce mediante la práctica articulatoria[25]. Se adapta, particularmente, a la retención de información secuencial y su función se refleja muy claramente en la tarea del *span* de memoria, en la que una secuencia de elementos debe repetirse en el mismo orden, inmediatamente tras su presentación.

Los planteamientos posteriores de Baddeley apuntan que, aunque los sistemas esclavos, verbal y visual, del convencional modelo de memoria de trabajo, pueden explicar muchos datos, la evidencia derivada de pacientes con deterioro de MCP, o con resistencia en recuerdo seriado a la supresión articulatoria, así como del recuerdo de prosa (con un *span* verbal muy superior al de palabras aisladas), lleva a presuponer la existencia de un almacén de apoyo adicional[28]. Se evidencia la necesidad, pues, de asumir un nuevo mecanismo que combine la información de varios subsistemas en una forma de representación temporal. Para esta nueva representación,

Baddeley propone el término de *buffer episódico*. El *buffer episódico* es, pues, un sistema de almacenamiento temporal capaz de integrar información de distintas fuentes, probablemente controlado por el ejecutivo central. Es episódico en el sentido de que sostiene episodios en los que la información es integrada a través del espacio y potencialmente mantenida en el tiempo. Puede estar preservado en pacientes con densa amnesia y grave alteración de la memoria episódica a largo plazo.

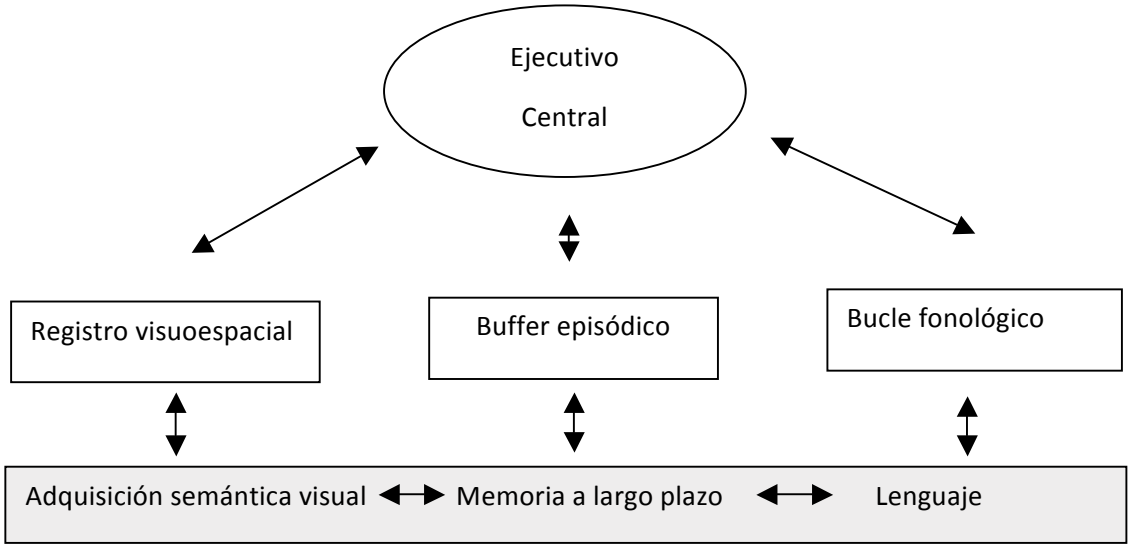


Figura 2. Modelo de Baddeley de la memoria de trabajo.
Versión del modelo de memoria de trabajo de componentes múltiples (Baddeley, 2000). Se considera que el *buffer* episódico puede almacenar información en un código multidimensional, como estación temporal entre los sistemas esclavos y la memoria a largo plazo. A su vez, se cree que lo controla el ejecutivo central, que sería el responsable de ligar información de diferentes fuentes en episodios coherentes, que se considera que se pueden recuperar conscientemente. Las áreas sombreadas representan sistemas cognitivos "cristalizados", capaces de acumular conocimiento a largo plazo, mientras que, las áreas blancas representan capacidades "fluidas" (como la atención y el registro temporal), que no varían con el aprendizaje.

Los Modelos de Procesamiento

La adquisición de información se define en niveles o tipos de procesamiento cualitativamente diferentes[6], siendo el contexto el determinante del modo de codificación[29]. La recuperación de información se entiende como la recapitulación de las operaciones de codificación[30]. Las ideas de este modelo son bastante genéricas, conduciendo a la formación de principios de operación. Debido a que son difíciles de confirmar mediante experimentos, muchos investigadores recurren a los sistemas de memoria, que suponen un retorno parcial a la concepción de las estructuras mentales, distinguiéndolas de los procesos. Aun así, una de las ventajas de esta aproximación es

que permite la descripción de las actividades de memorización y aprendizaje de forma homóloga a como se describen otras capacidades mentales, como la percepción o la atención[24].

Los Sistemas de Memoria

Los sistemas de memoria y las formas o tipos de memoria no son conceptos equivalentes. Los sistemas de memoria incluyen las formas y tipos de memoria, pero no a la inversa. Por ejemplo, aunque la memoria verbal, espacial, olfativa o de reconocimiento son distintas formas de memoria y pueden ayudar a organizar hechos empíricos, no constituyen sistemas de memoria.

Los defensores de esta postura se manifiestan a favor de la existencia de cinco sistemas principales de memoria, que son: la memoria episódica, la semántica, la procedimental, la primaria y un sistema de representación perceptiva[31]. Los dos primeros sistemas forman parte de la memoria declarativa o explícita, mientras que los otros tres se engloban en la memoria no declarativa o implícita.

La memoria episódica es la que recoge el recuerdo para sucesos específicos, normalmente autobiográficos, que son únicos para un individuo y están definidos por contextos espaciales y temporales concretos. La memoria semántica recoge el conocimiento general del mundo, es decir, datos sobre hechos, vocabulario, normas entre otros, que no se ubican en un marco espacial ni temporal. La memoria procedimental subyace en la ejecución de diversas habilidades cognitivas y motoras, sin conciencia del momento ni del lugar de adquisición. La memoria primaria (o a corto plazo) es un sistema con una capacidad limitada para información de varios tipos durante un breve periodo de tiempo. Por último, el sistema representativo perceptivo, propuesto por Tulvin y Schacter[32], se caracteriza por ser presemántico, es decir, sin acceso al significado de lo que se procesa. Este sistema subyace al fenómeno del *priming* y está implicado en la adquisición y el mantenimiento del conocimiento relativo a la forma y la estructura de las palabras, objetos, etc.[19]. Sus localizaciones cerebrales suelen corresponder a las regiones asociadas con el procesamiento temprano de modalidad específica y su función es analizar,

integrar y retener brevemente los datos sensoriales entrantes. Consiste en una serie de subsistemas en el que cada uno maneja información sensorial y perceptiva procedentes de distintas modalidades[33,34].

1.4 Alteraciones en el procesamiento de la información de los síndromes amnésicos.

Las explicaciones de la amnesia según el procesamiento de la información pueden agruparse en tres tipos generales, según los procesos subyacentes afectados: 1) aquellas que caracterizan el defecto como una alteración de la *adquisición o codificación* de nueva información, 2) un defecto en el *mantenimiento y almacenamiento* de la información durante el intervalo de retención, 3) una alteración en la capacidad de *evocación* de la información, constatado con una evaluación formal[35].

Amnesia como déficit de codificación: Esta idea deriva de estudios que muestran cómo ciertos pacientes amnésicos no organizan o codifican la información adecuadamente; esto ocurre en el síndrome de Korsakov, en el que hay una dificultad para alcanzar niveles profundos y elaborados de procesamiento de la información, resultando en un análisis pobre del estímulo[36]. Estudios de imagen funcional de sujetos normales mientras realizan tareas episódicas de codificación, evocación y reconocimiento, apoyan la importancia del circuito de Papez y del lóbulo frontal en la memorización[37], a la vez que confirman la implicación temporal medial en el proceso de codificación.

Amnesia como déficit de retención: Se basa en teorías que proponen que existe un déficit, posterior a la codificación, por el que las representaciones mnésicas se mantienen pobremente o son escasamente elaboradas con el paso del tiempo[36.] Milner describió este proceso de post-codificación, al que llamó *consolidación*, como el que mediaba la transición de la memoria de un almacén inestable a corto plazo a uno más permanente y estable a largo plazo. Las teorías sobre un déficit de retención se basan en dos hallazgos principales: 1) En algunas formas de amnesia se observa una tasa de olvido anormalmente rápida en paradigmas de reconocimiento,

2) los mismos pacientes tienden a mostrar un déficit retrógrado limitado temporalmente que afecta sólo a los periodos de tiempo inmediatamente precedentes al inicio de la amnesia. El apoyo a la teoría del déficit de retención se basa, básicamente, en la investigación en pacientes con lesión en las estructuras temporales mediales[36].

Amnesia como déficit de evocación: Esta perspectiva refleja un déficit en la recuperación de la información y se basa en dos hallazgos fundamentales: 1) la facilitación de ayudas (claves o pistas) en la evocación, puede mejorar el rendimiento de algunos pacientes amnésicos, 2) todos los pacientes amnésicos muestran alguna forma de pérdida de memoria remota. La idea de que formas más extensas de amnesia retrógrada pueden implicar un déficit de evocación surge de la asunción de que, previamente al inicio de la enfermedad, las memorias remotas se deben haber codificado y almacenado de forma normal[38]. La alteración de la evocación se demuestra por el reconocimiento de información como correcta cuando no se ha podido recordar espontáneamente. La superioridad de la memoria de reconocimiento sobre el recuerdo es evidente en sujetos normales, que obtienen mejores resultados en pruebas de múltiple selección (por reconocimiento) que en tareas que requieren el recuerdo de material sin la ayuda de pistas. La Tabla 2 resume las diferencias principales entre la amnesia y el síndrome de déficit de evocación. Mientras que la codificación es adecuada y la evocación está alterada en ambos casos, la capacidad de reconocimiento y la respuesta a pistas para facilitar el recuerdo son inútiles en los casos de amnesia, no así en el síndrome de déficit de evocación, donde suelen contribuir a la recuperación de la información codificada.

Tabla 2. Diferencias principales entre la amnesia y el síndrome de déficit de evocación.

Rasgo	Amnesia	Síndrome de Déficit de Evocación
Codificación	**Intacta**	**Intacta (si atención intacta)**
Evocación	**Alterada**	**Alterada**
Reconocimiento	**Alterado**	**Intacto**
Respuesta a pistas	**Alterada**	**Intacta**
Anatomía	**Circuito hipocampo-mamilo-talámico**	**Circuito fronto-subcortical**

Adaptado de Cummings y Mega (2003).

2.- Circuitos neuronales

2.1 Neuroanatomía funcional de la memoria

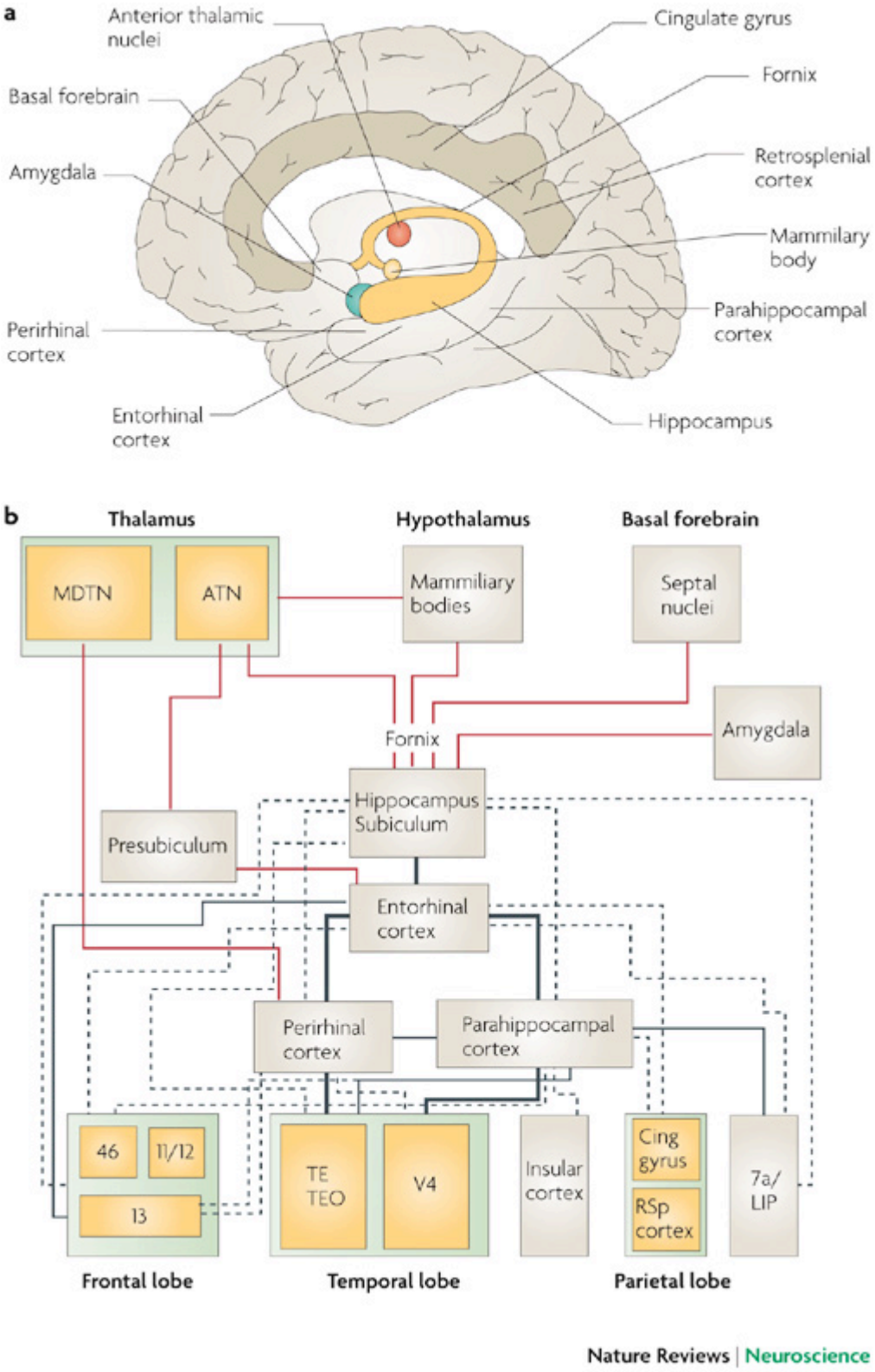


Figura 3. Neuroanatomía funcional de la memoria. Tomado de Nature Reviews

2.2 Circuitos neuronales de la memoria episódica

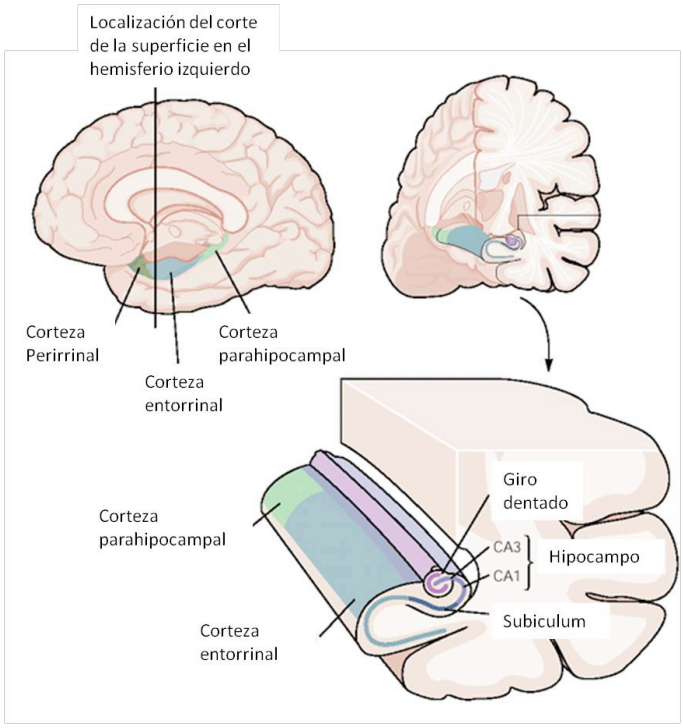
La memoria episódica está sustentada por una amplia red neuronal que incluyen extensas áreas corticales de asociación y componentes del LTM que incluyen tanto áreas corticales parahipocámpicas como el hipocampo. La organización anatómica de las grandes vías de interacción entre el neocórtex y las áreas temporales mediales, así como la organización de los LTM en sí mismos, está ampliamente conservada a través de los mamíferos, desde los roedores hasta los primates[39].

En la organización general de este sistema virtualmente todas las áreas neocorticales de asociación envían proyecciones que convergen en las áreas corticales parahipocámpicas las cuales, a su vez, entran en cada subdivisión del hipocampo.

Las subdivisiones del hipocampo están internamente conectadas por una vía unidireccional que comienza con el giro dentado y pasa sucesivamente a través de CA3 y CA1 para alcanzar el subículo. La salida del procesamiento hipocámpico, en CA1 y subículo tiene conexiones de retroalimentación que regresan a las regiones parahipocámpicas que, a su vez, se proyectan a las áreas corticales de asociación, donde se originó la entrada al área temporal medial. Esta organización parece ser crucial para la forma de organizar y aumentar la persistencia de las representaciones corticales[40]. Figuras 4 y 5.

Las áreas neocorticales contribuyen a la elaboración de la memoria declarativa a través de diversos aspectos del procesamiento perceptivo y cognitivo, y la plasticidad asociada a la memoria en estas áreas probablemente contribuye a formar el almacén permanente de las memorias declarativas. A diferencia de las áreas neocorticales, el LTM es altamente selectivo para la memoria y no para otras funciones perceptivas o cognitivas.

Fígura 4. Organización anatómica de la formación del hipocampo. Tomado de Kandel y col (2000).



2.2.1 Áreas neocorticales

Las áreas neocorticales que participan en la memoria episódica incluyen la corteza prefrontal y otras áreas que median la memoria de trabajo, el recuerdo consciente y la monitorización de otras funciones cognitivas que son esenciales para la recolección consciente[41,42]. Además, las áreas corticales parietales y temporales participan en el procesamiento perceptivo complejo que juegan un papel fundamental para el contenido de la información que está sujeta a la recolección.

Existen grandes diferencias entre el neocórtex de mamíferos de cerebro pequeño y los de cerebro grande, tales como el tamaño de la corteza, la estratificación laminar, el número de áreas de asociación polimodal y el tamaño de las áreas dedicadas a cada modalidad sensorial[43]. Sin embargo, a pesar de estas diferencias, existe una notable similitud entre las vías e interacciones de las áreas corticales de asociación con el LTM. En todas las especies mamíferas, las proyecciones de todas las áreas de asociación convergen en el LTM los cuales, a su vez, envían proyecciones que regresan a las mismas áreas.

2.2.2 Región parahipocámpica:

Las proyecciones provenientes de las áreas de asociación son canalizadas por una zona interconectada del LTM, que rodea al hipocampo. Está formada por las cortezas perirrinal (CPR), parahipocámpica (CPH) y entorrinal (CER). La CPR recibe proyecciones de áreas relacionadas con la identificación no espacial de los estímulos, mientras que la CPH recibe las provenientes de muchas áreas involucradas en el procesamiento del contenido espacial de la información sensorial. Las cortezas perirrinal y parahipocámpica se dirigen al hipocampo por canales parcialmente distintos, conformando vías paralelas de información[42] y la separación de la información espacial y no espacial es mantenida parcialmente dentro de la región parahipocámpica hasta que se combina en el hipocampo.

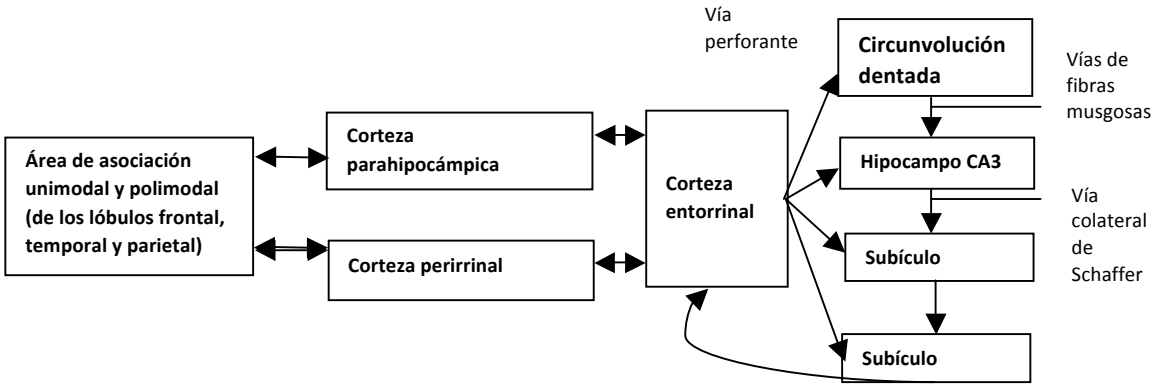


Figura 5. Las vías de entrada y de salida de estímulos en la formación del hipocampo. Tomado de Kandel y col 2000.

2.3 Actividad neuronal relacionada a la memoria episódica

2.3.1 Estudio de neuroimágenes funcionales en sujetos sanos:

Las bases neuroanatómicas de la memoria también han sido estudiadas mediante el registro de la actividad neuronal cuando el sujeto evaluado ejecuta diversas tareas de memoria mientras se realiza una Resonancia Magnética Nuclear (RMN) cerebral. Al igual que los estudios de lesiones, los estudios de RMN funcional (RMN-f) también han conllevado a un largo debate acerca de los sistemas en los cuales se sustenta la memoria humana y de la forma de participación de los componentes del LTM, si estos componentes son los únicos del sistema o,

si por el contrario, tienen funciones compartidas e, incluso, si participan en diferentes formas de memoria.

Aunque se conoce el papel fundamental del LTM en la memoria, son motivo de controversia la contribución precisa que hace cada una de sus regiones en el recuerdo de detalles asociados con un suceso aprendido (recolección) y en el sentido de ocurrencia pasada desprovista de información contextual (familiaridad). Algunos estudios de RMN-f en individuos sanos apoyan la idea de que el hipocampo se activa selectivamente para la recolección y que la CPR o la CER se activan para la familiaridad.

Hay estudios que se oponen a la separación de los conceptos en recolección y familiaridad apoyando, por el contrario, un modelo continuo de la memoria de reconocimiento. Estos estudios argumentan que el hipocampo más bien sirve de soporte a un proceso de "memorias fuertes" que a memorias basadas en recolección y familiaridad[44,45]. Uno de los estudios en sujetos sanos demuestra que el hipocampo soporta tanto a la recolección como a la familiaridad cuando las memorias son fuertes[46]. Los autores encuentran que cuando la exactitud y seguridad de los ítems recolectados y familiares fueron emparejadas, la actividad hipocámpica fue similar en ambos. Un metanálisis reciente también mostró que la tasa de respuestas relacionadas tanto con familiaridad como con recolección se puede predecir a partir de la fortaleza de la memoria[47].

El modelo de la memoria como un proceso continuo no está exento de controversias. En un estudio se analizó una serie de 8 casos basados en RMN-f y los autores proponen que la cantidad de información asociativa acerca del episodio aprendido, y no la fortaleza de la memoria, está relacionada a la actividad en el hipocampo[48]. Otros autores sostienen que las funciones del LTM se pueden comprender mejor en función de los atributos de la experiencia que en él se procesan más que en la recolección y familiaridad[49]. Un ejemplo sería el hecho de que la CPR podría ser particularmente importante para el recuerdo de los atributos visuales y

que el hipocampo combina una amplia variedad de atributos (visual, espacial, temporal, táctil, emocional, etc.) asociados con una experiencia particular para formar una huella de memoria integrada.

2.3.2 Estudio de neuroimágenes funcionales en pacientes

La memoria ha sido estudiada mediante neuroimágenes funcionales en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (ELT). Se ha propuesto que la función del LTM indemne, contralateral a la resección en pacientes con ELT unilateral, juega un papel primordial en la memoria de estos pacientes, ya que se ha encontrado una asociación entre sus rendimientos mnemónicos y la activación del lóbulo sano en el postoperatorio.

En pacientes con ELT unilateral sometidos a cirugía, el rendimiento en pruebas de memoria está asociado a la activación funcional del lado contralateral a la resección[50]. Los autores concluyen que el LTM contralateral es necesario para la recuperación. Sin embargo, en un estudio, otros autores sugieren que es la función del remanente del hipocampo ipsilateral la que se asocia a los rendimientos en pruebas de memoria y no la del hipocampo contralateral[51]. Los autores reportan que los mejores rendimientos en la memoria verbal, tras la resección, se relacionan mejor con la activación preoperatoria que con la postoperatoria en el LTM posterior del mismo lado, mientras que en el postoperatorio un peor rendimiento está relacionado a una mayor activación en el mismo lado en este periodo. Otro estudio en pacientes con ELT y esclerosis mesial mostró alteraciones en las redes relacionadas a la fase de registro o codificación y una reducida activación funcional en el hemisferio ipsilateral[52]. En este estudio encontraron que los pacientes con mejores rendimientos en las tareas de memoria tenían un reclutamiento efectivo del LTM contralesional durante la fase de registro.

2.4 Memoria y conectividad funcional relacionada con la ejecución de tareas

El análisis de la actividad cerebral de todo el cerebro en los estudios de RMN-f muestra que muchas regiones corticales tienen un papel específico en la memoria episódica. Un meta-

análisis sobre los procesos de registro y recuperación de la información en sujetos jóvenes sanos, mostró que estos procesos estaban asociados a una activación ampliamente distribuida en el LTM, la corteza prefrontal (CPF) y regiones parietales[53].

2.4.1 Medidas de conectividad funcional en RMN-f

La conectividad funcional (CF) se define como la dependencia temporal de los patrones de actividad neuronal de regiones cerebrales anatómicamente separadas[54].

La CF es la correlación entre las actividades en regiones de interés (ROI *Regions of Interest*) y las actividades cerebrales en reposo, medidas mediante neuroimagen. En diversas investigaciones se han evaluado las fluctuaciones de señales de baja frecuencia en RMN-f para establecer la interrelación entre las regiones cerebrales relacionadas con la memoria. Más recientemente, los métodos de estadística multivariada son cada vez más usados en el análisis de series temporales tomando en cuenta patrones de distribución de actividad (*multivoxel*) en lugar de centrar el análisis en *voxels* individuales. Los métodos de patrones *multivoxel* permiten la detección de efectos sutiles que pueden ser indetectables en estadística univariada[49].

2.4.2 Red neuronal de memoria en la fase de codificación o registro

Algunos estudios han investigado el papel de las regiones del LTM en la fase de registro mediante RMN-f. En uno de los primeros estudios, los autores reportan que la actividad durante el registro era mayor en las regiones anteriores del LTM bilateral cuando el reconocimiento de palabras asociadas era correcto[55]. En otro estudio se reportan resultados similares cuando comparan asociaciones recordadas con las olvidadas[49]. Estos estudios proveen evidencia de que el LTM anterior sirve de soporte a la fijación de la información a las redes de memoria, proceso que se denomina registro o codificación.

Estudios más recientes se han centrado en la contribución del hipocampo al registro y a la preservación del orden temporal de las experiencias[56]. Los autores encuentran que, mediante el

análisis de patrones de similitud, los patrones *multivoxels* hipocámpicos desde un primer a un segundo ítem estaban positivamente relacionados a la exactitud en el juicio de discriminación de la recencia. Éstos y otros resultados sugieren que el proceso para lograr la estabilidad de las representaciones en el hipocampo a través del tiempo puede ser un mecanismo para la memoria ordenada[49].

Otras regiones distintas al LTM han sido consideradas como parte secundaria en el proceso de memoria, a través de sus efectos sobre otras funciones como la atención, organización y la motivación[49]. Sin embargo, algunos investigadores han sugerido que diferentes regiones corticales, tales como subregiones del lóbulo frontal y parietal, juegan un papel primario en la memoria episódica, incluyendo el aprendizaje asociativo, la familiaridad y la recolección[42]. Basados en los hallazgos utilizando patrones de análisis *multi-voxel*, un grupo sugiere que la activación de la CPF rostrolateral contribuye, en parte, a la fijación contexto temporal[49].

Algunos investigadores han examinado la influencia de la edad en la CF durante la fase de codificación[49]. Uno de los estudios encontró una correlación de la actividad temporal con la activación de la corteza prefrontal ventrolateral (CPFVL) y en regiones occipitotemporales en adultos jóvenes. En contraste, los adultos mayores mostraron correlaciones entre la actividad hipocámpica y la de la corteza prefrontal dorsolateral (CPFDL) y regiones parietales. Otro estudio muestra que la respuesta del LTM disminuye con la edad mientras que su conectividad con la CPFDL se incrementa[49].

Las alteraciones en la CF también han sido descritas en la fase de fijación/codificación en estudios de pacientes con Enfermedad de Alzheimer (EA). Los patrones de conectividad funcional hipocámpica en RMN-f relacionada con la memoria fueron estudiados en pacientes con demencia leve y los autores encontraron que las interrelaciones del hipocampo con la totalidad del cerebro en estos pacientes, no era a través de redes únicas sino que participaban varias redes neuronales[57].

En otro estudio combinaron la RMN-f con la detección de la carga de depósito de beta amiloide (ßA) mediante tomografía por emisión de positrones (PET) [58]. Las personas mayores sin depósitos de ßA mostraron una reducción de la activación cerebral con una CF más intensa entre la CPH y la CPF que los adultos jóvenes y que las personas mayores con depósitos de ßA en la fase de fijación. Además, una conectividad más fuerte estuvo relacionada con un mayor rendimiento en las tareas de reconocimiento. Los pacientes con depósitos de ßA no mostraron dicho incremento regional sino, por el contrario, mostraron una activación de regiones no relacionadas a la tarea. Estos hallazgos sugieren que hay una actividad compensatoria para la CF disminuida en la fase de codificación en estos pacientes. Más recientemente los mismos autores encontraron que la edad y los depósitos de ßA estaban independientemente asociados a la hiperactivación frontoparietal dependiente de la carga, mientras que una hiperactividad compensatoria estaba relacionada con ßA en otras áreas más allá de la corteza frontoparietal (la corteza frontal medial, el cíngulo posterior y el hipocampo posterior). Los autores concluyen que la hiperactividad relacionada a ßA no es específica para los sistemas de la memoria episódica[59].

2.4.3 Red neuronal de la consolidación de la memoria

Hay autores que centran el estudio de la memoria en términos de la consolidación, después de que ocurre la fase de codificación. Uno de estos estudios basado en modelos de asociación, encuentra que, tras la reevaluación a corto y largo plazo, hay un aumento significativo de la conectividad funcional entre la corteza perirrinal e hipocampo y que esto predice una reducción del olvido de las asociaciones basadas en objetos, lo cual provee evidencia del papel que juega la interacción de estas estructuras a la consolidación de este tipo de memoria asociativa[49].

Otros estudios sobre la consolidación han investigado la CF entre el LTM y otras áreas corticales. Uno de ellos encontró que un aumento entre el hipocampo y el complejo occipital lateral, durante el reposo posterior a la codificación, comparado con el reposo previo a la tarea,

estuvo relacionado a un mayor rendimiento en las tareas de memoria asociativa y que las diferencias individuales podían predecirse por la magnitud de esta CF durante el reposo posterior a la tarea[49].

En un estudio sobre la CF entre diferentes regiones del LTM y el área tegmental ventral (ATV) durante la consolidación de tareas previas, asociativas y no asociativas, se encontró que la fortaleza de la CF en el periodo post registro entre ATV y CA1 se relacionaba con la memoria asociativa a largo plazo (24 horas) y la de ATV-CPR con la memoria no asociativa a largo plazo[60].

En otras investigaciones se ha aplicado el análisis *multivoxel* para el estudio de la consolidación de la memoria. Un grupo se planteó si la persistencia de los patrones de registro hipocámpico *multivoxel* en los periodos de reposo posteriores a la fase de registro estaba relacionada con la memoria[61]. Encontraron que la estructura *multivoxel* hipocámpica para dos tareas distintas era más parecida a la estructura encontrada en los periodos de reposo del post registro inmediato que a la encontrada en el pre registro correspondiente al periodo de reposo basal. También encontraron que la intensidad más fuerte de los patrones de registro mostraba una persistencia preferencial en el periodo post registro inmediato que correlacionaba significativamente con los rendimientos posteriores de la memoria. Concluyen que sus resultados proveen evidencia para la reactivación hipocámpica además de establecer un posible vínculo entre la persistencia encontrada y la consolidación de la memoria.

2.4.4 Red neuronal de memoria en la fase de recuperación

Diversos estudios de RMN-f muestran que hay regiones del LTM y otras áreas corticales que están interconectadas con el LTM para lograr la recuperación de las memorias episódicas. Este proceso de recuperación se ha estudiado desde diferentes aspectos: redes generales de recolección, redes de dominio específico y diferencias regionales cerebrales de acuerdo a diferentes tiempos de retención.

En algunos edtudios se ha descrito que las áreas que están más asociadas a la recolección son el hipocampo, la CPH, la retroesplénica/cíngulo posterior, la corteza parietal lateral y, en estudios previos, la CPF[62]. Estudios más recientes proponen la existencia de especificidad de dominio de los procesos de recuperación[63,64]. Estos estudios sugieren que el precuneo y el giro angular están asociados a los aspectos relacionados al tiempo, la red frontoparietal para la recuperación de la información espacial y las regiones anteromediales del lóbulo temporal se activan en la recuperación relacionada a objetos. En el más reciente de estos estudios se encontró una nueva especificidad de dominio: la recuperación espacial asociada a la corteza parietal superior y la recuperación de información durante el reconocimiento de lugares se asoció a la CPF. Según los autores, esta disociación estuvo presente independiente de la duración de la retención, a pesar de que hasta ahora se habían propuesto mecanismos diferentes para estas dos modalidades[23].

En un estudio de la fase de recuperación en un paciente con lesión hipocámpica bilateral, con antecdente de hipoxia neonatal, se encontró el mismo patrón de activación en los hipocampos que los controles durante la recuperación de información de la memoria autobiográfica. Este patrón está sustentado en la interacción entre hipocampo y la corteza retroesplénica y también entre esta última y el córtex frontal medial. Sin embargo, en los controles hubo un aumento de conectividad entre la CPH y el hipocampo que no fue observada en el paciente. Esto demostró que había una alteración en las conexiones intrínsecas del LTM de este paciente[65].

Algunos estudios han examinado la influencia del desarrollo en la CF. En uno de ellos se recogieron las imágenes durante la fase de recuperación y durante la supresión de asociaciones aprendidas previamente en niños y adultos jóvenes. Se encontró que la supresión está relacionada la red neuronal: CFDL derecha-cíngulo-parieto-hipocámpica y se determinó que la fortaleza de la CF de esta red predice las diferencias individuales de los rendimientos[66]. Otro estudio con niños, adolescentes y adultos jóvenes encontró que la memoria de reconocimiento mejoraba con la edad y que el éxito de la recuperación estaba asociada a la activación de la

corteza frontal, la corteza parietal y el LTM. También se reporta en este estudio que la CF entre el LTM y la CPF aumentaba con la edad[67]. La CF en el reconocimiento de la dicotomía verdadero-falso reveló diferentes intensidades entre niños y adultos[68]. En los adultos el acoplamiento hipocámpico-parietal e hipocámpico-CFDL era mayor durante el reconocimiento de "verdadero" mientras que los niños mostraron un acoplamiento mayor en la red: hipocámpica-CPFVL y el LTM bilateral-CPFVL. Durante el reconocimiento "falso" hubo una conectividad de distribución más amplia: hipocámpica-temporal-parietal-frontal.

2.5 Combinación de redes neuronales en estado de reposo y redes relacionadas a tareas

La actividad cerebral intrínseca ha sido investigada midiendo la actividad cerebral espontánea en estado de reposo, en ausencia de tareas. Las fluctuaciones espontáneas en las señales dependientes de oxigenación sanguínea (BOLD), medidas en reposo muestran una correlación temporal considerada como un reflejo de redes relacionadas funcionalmente. Recientemente se ha comenzado a investigar el significado de estas fluctuaciones coherentes espontáneas en la memoria episódica. Un estudio sugiere que están relacionadas con la conducta y con patrones de coactivación durante la realización de una tarea[69]. Muchos estudios de la activación en reposo han examinado la CF de la memoria. Algunos de ellos se han centrado en investigar la CF de las estructuras intrínsecas del LTM, otros en la CF de regiones relacionadas con una red neuronal por defecto comparando grupos de personas sanas y pacientes con deterioro de memoria y otros estudios examinan sistemas distintos del LTM.

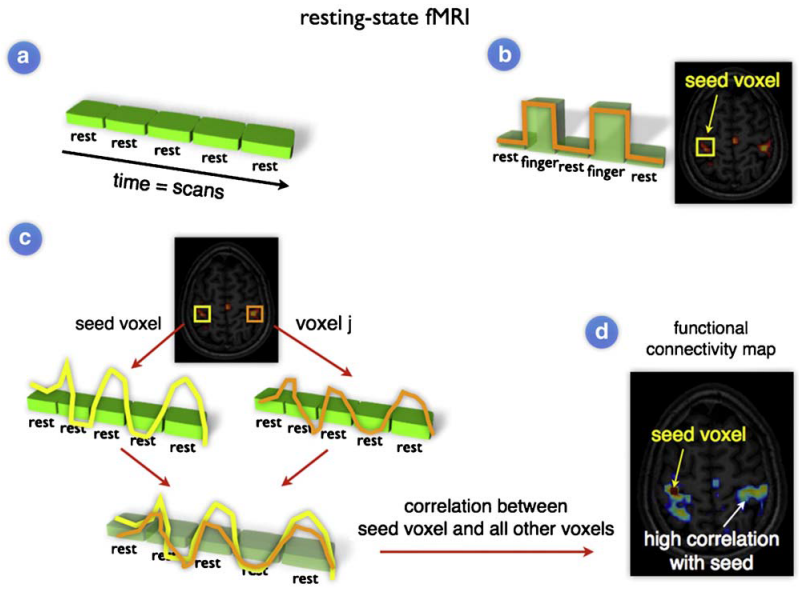


Figura 6. Los estudios de RMf en estado de reposo se centran en la medición de la correlación entre los patrones de activación espontáneos de distintas regiones cerebrales. En un experimento realizado en estado de reposo, se coloca a los sujetos en el escáner y se les indica que cierren los ojos y no piensen en nada en particular, sin quedarse dormidos. De manera similar a la RMf convencional relacionada con tareas, se mide la señal de RMf BOLD durante todo el experimento (panel a). Puede usarse la RMf convencional dependiente de tareas para seleccionar una región de interés como semilla (panel b). Para examinar el nivel de conectividad funcional entre el voxel de semilla seleccionado i, y una segunda región cerebral j (por ejemplo, una región de la corteza motora contralateral), las series temporales en estado de reposo del voxel de semilla se correlacionan con las series temporales en estado de reposo de la región j (panel c). Una correlación elevada entre las series temporales del voxel i y el voxel j refleja un alto nivel de conectividad funcional entre esas regiones. Además, para cartografiar todas las conexiones funcionales de la región semilla elegida, pueden correlacionarse las series temporales del voxel semilla i con las de todos los demás voxeles del cerebro, para dar lugar a un mapa de conectividad funcional que refleja las regiones que muestran un nivel elevado de conectividad funcional con la región semilla (panel d). Tomado de Martjin y col 2011.

2.5.1 Conectividad funcional intrínseca en estado de reposo del lóbulo temporal medial

Algunos estudios de CF durante el reposo se han centrado en las estructuras anteromediales del lóbulo temporal por ser consideradas como puntos críticos para la memoria episódica y el sitio de inicio de los cambios patológicos en la EA[70]. En estos estudios, las señales son extraídas de la red temporal anterior (RTA): polo temporal, amígdala, CER, hipocampo anterior y el hipocampo posterior.

En un estudio se incluyeron pacientes con quejas de memoria, deterioro cognitivo leve (DCL) de tipo amnésico y EA con demencia leve[71]. Los pacientes mostraron un incremento significativo de la CF en la RTA comparados con los controles y hubo una correlación positiva entre los valores de conectividad y los rendimientos en las tareas de memoria. Se consideró que estas correlaciones eran específicas de la RTA, ya que no se encontró esta correlación entre otras áreas y los rendimientos en la memoria ni con los controles en tareas ejecutivas.

En otro estudio se encontró una disminución de la CF intrínseca de la RTA ipsilateral con un aumento concomitante en la conectividad contralateral[70].

Estos estudios sugieren que el aumento de la actividad en reposo dentro de la RTA pueda ser el reflejo de mecanismos compensatorios en respuesta a los cambios patológicos muy precoces en la EA.

2.5.2 Red neuronal por defecto en relación a la memoria

Aunque los estudios previos no mostraron una relación entre los rendimientos en la memoria y redes neuronales en estado de reposo aparte de la RTA, otros estudios más recientes han sugerido que la memoria está sustentada por un conjunto de redes distribuidas, que incluyen el sistema del LTM y un grupo de redes corticales colectivamente llamadas Red Neuronal por Defecto (DMN, default-mode network). Las regiones de DMN incluyen la CPF anteromedial, el cíngulo posterior, el precuneo, el giro angular y el LTM[70].

En un meta-análisis se compara el reconocimiento correcto si un ítem fue presentado previamente y el rechazo correcto si el ítem no fue presentado previamente. Los autores encontraron que la asociación con los componentes de la DMN era mayor con el reconocimiento correcto del ítem previamente aprendido que con el correctamente rechazado[72]. En un estudio se encontró que las regiones parietales que están dentro de la DMN se activan antes que las que están fuera de la DMN durante la fase de recuperación. Los autores sugieren que las regiones parietales que están dentro forman parte directa de la estructura subyacente de la recuperación, mientras que las regiones no-DMN están más relacionadas con procesos posteriores a la recuperación, como es el caso de la toma de decisión basada en la memoria. También encontraron una disociación dentro de la DMN: durante la fase de recuperación se activaron significativamente el giro angular y el complejo cíngulo posterior/precúneo, mientras que un nodo DMN anterior en la CPF estuvo fuertemente desactivado.

En un estudio de pacientes con EA el hipocampo se caracterizó como un nodo prominente dentro de la DMN y mostró una conectividad reducida con otras regiones DMN[49,73]. Ward en 2015, encontró que una reducida conectividad de la DMN estaba asociada con deterioro de memoria en personas mayores[74].

Damoiseaux y cols. en 2012, investigaron los cambios en la CF en pacientes con EA a medida que la enfermedad progresa[75]. Encontraron que la CF en la DMN posterior estaba reducida mientras que la anterior y la ventral estaba aumentada en los estadios tempranos de la enfermedad. Finalmente, a medida que la enfermedad progresa, la CF de todo el sistema decae.

La corteza posteromedial (CPM) es un complejo de regiones específicas de la DMN que incluye al precúneo y la corteza del cíngulo posterior (CCP), que tiene una conexión funcional con el LTM y se considera que juega un papel central en los procesos de memoria[76,77]. Un estudio encontró que esta conectividad predice las diferencias individuales en los rendimientos de memoria asociativa en personas mayores sin alteraciones cognitivas[78]. A mayor fortaleza de la CF entre el hipocampo y la CMP durante el reposo pre registro hubo un mayor rendimiento en las tareas de memoria medido mediante los test neuropsicológicos, pero no se correlacionó con los rendimientos en dominios distintos a la memoria.

En pacientes con deterioro cognitivo leve se ha encontrado una CF anormal de la CPM en estado de reposo. En un estudio se reporta que la CF entre hipocampo y la CCP, dentro de la DMN, estaba presente en los controles sanos y ausente en los pacientes[79]. En otro estudio se encontró que los controles tenían una mayor CF en la DMN durante el reposo que durante la tarea, mientras que los pacientes con EA no mostraron cambios[80]. Los pacientes mostraron un déficit en la CPH y la CCP en el estado de reposo. Los autores encontraron que a mayor incremento de la CF en el complejo precúneo/CCP durante el reposo era mayor el rendimiento en los test neuropsicológicos. Estos estudio, tomados en conjunto, nos muestran que una fuerte

conectividad entre el hipocampo y la CPM predice un mejor rendimiento en los test de memoria y que hay una alteración de la conectividad de estas redes en pacientes con deterioro de memoria.

La alteración de la DMN no está restringida al hipocampo y/o CPM en los pacientes con alteraciones de memoria. Un meta-análisis reciente muestra los cambios regionales de la DMN y la actividad relacionada a tareas en pacientes con EA y DCL[81]. Los autores reportan una reducción de la conectividad de la DMN en áreas temporales y parietales laterales en el grupo de pacientes pero un aumento de actividad relacionada a la ejecución de tareas. Otro estudio, en el que se seleccionó la amígdala para valorar la CF en pacientes con EA, DCL y controles sanos, se encontró una disminución de la CF en los pacientes con EA, principalmente entre la amígdala y las regiones que son incluidas en la DMN. Además, la CF entre la amígdala y algunas de las regiones que mostraron una actividad disminuida en la EA (giro temporal superior derecho y el precentral izquierdo), estuvo positivamente correlacionada con el recuerdo diferido en los test neuropsicológicos[49]. También ha sido encontrada una correlación positiva entre los puntajes de memoria y la actividad de la DMN (CPF, LTM izquierdo, giro angular derecho) en un estudio de DCL[82].

En resumen, estudios recientes de neuroimagen funcional sugieren que la memoria está sustentada no solo por el LTM sino por una red cerebral distribuida, especialmente la DMN. Las anormalidades en la CF entre el LTM y otros componentes de la DMN son más severas en los pacientes que tienen mayores alteraciones de memoria. De las regiones que conforman la DMN, la CPM es la más reportada como alterada en los pacientes con deterioro de memoria. Los estudios sugieren también que en vez de homogeneidad, hay una heterogeneidad funcional dentro de la DMN durante los procesos de memoria. Un estrecho diálogo entre el los LTM y la DMN parece ser esencial para mantener la función de la memoria episódica[49].

2.6 Red de memoria cerebral global

Aparte de los sistemas del LTM y la DMN, algunos estudios se han dirigido a redes neuronales en estado de reposo (RSN, resting-state network) más amplias. Castellazzi en el 2014, estudió pacientes con deterioro de memoria y encontró alteraciones prominentes en 6 RSN en pacientes con DCL y EA: DMN, la red cortical frontal, la red visual lateral, la red de los ganglios basales, la red cerebelosa y la red de la ínsula anterior. Los nodos con alteraciones estaban mayoritariamente localizados en la CPF y el LTM y las alteraciones de la CF mostraron una fuerte correlación con las tareas de memoria[83].

Otros estudios de pacientes con deterioro de memoria han investigado la CF a través del cerebro completo. En 2007, Wang y cols. estudiaron 116 regiones cerebrales encontrando que había bajas correlaciones positivas entre las regiones prefrontales y parietales mientras que las correlaciones aumentaban dentro de las áreas prefrontal, parietal y occipital en pacientes con EA en estadios iniciales con respecto a los controles sanos[84].

En 2011, Chen y cols. realizaron un análisis de redes neuronales a gran escala, con 116 regiones para clasificar sujetos con EA con demencia, DCL amnésico (DCLa) y controles sanos. En un primer paso, se utilizaron los patrones de conectividad cerebral para clasificar la presencia o no de EA con demencia del resto de los otros grupos, encontrando una sensibilidad de 85% y una especificidad de 80%. En un segundo paso, la clasificación entre DCLa y los controles mostró una sensibilidad de 93% y una especificidad de 90% [85].

Un estudio de seguimiento de pacientes con DCL y controles, mediante RMN-f en RSN, reporta patrones de correlación interregionales en áreas cerebrales ampliamente dispersas en los pacientes respecto a los controles; esta dispersión, a su vez, cambia en la medida en que la enfermedad progresa. En los pacientes, la CF positiva entre estructuras subcorticales y la corteza frontal estaba reducida y la CF negativa frontotemporal/cerebelo estaba disminuida. Los autores concluyen, que tras un seguimiento de una media de 20 meses, una disminución

significativa de la CF puede ser específicamente relacionada a la conversión de DCLa a demencia[49].

Recientemente se ha cambiado el enfoque de las conexiones funcionales específicas mediante la introducción de técnicas de análisis del estado de reposo, que permiten examinar la estructura global de la red cerebral manteniendo, al mismo tiempo, un alto grado de detalle espacial, mediante el empleo de métodos de análisis de grafos. Estos estudios han mostrado que, además de la formación de múltiples redes en estado de reposo, el cerebro humano forma una red compleja integrada, que relaciona todas las regiones cerebrales y subredes combinándolas en un único sistema complejo. Figura 7.

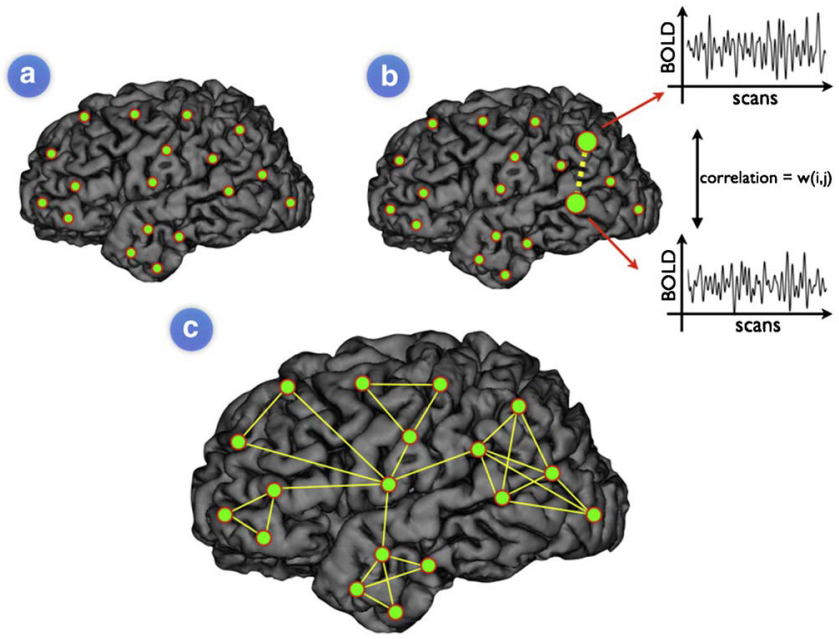


Figura 7. Modelo de la red funcional cerebral. La red cerebral conectada funcionalmente puede representarse con un grafo, formado por nodos y aristas (o conexiones) entre las regiones que están relacionadas funcionalmente. En primer lugar, se define el conjunto de nodos. Éstos pueden ser regiones cerebrales, definidas mediante una plantilla de regiones cerebrales preseleccionadas, por ejemplo las áreas de Brodmann (panel a). En segundo lugar, es preciso definir la existencia de conexiones funcionales entre los nodos de la red, que indicarán el nivel de interacción entre los nodos de ésta. En los estudios de RMf en estado de reposo se utiliza el nivel de coactivación entre las regiones cerebrales como medida de la conectividad, definida por el nivel de correlación entre las series temporales de la RMf en estado de reposo. En un método de grafo, se calcula el nivel de conectividad funcional entre cada posible par de nodos de la red (es decir, entre todos los pares de regiones o de voxeles posibles), con lo que se obtiene una matriz de conectividad (panel b). Finalmente, la existencia de una conexión entre dos puntos puede definirse por el hecho de que su nivel de conectividad funcional supere un determinado umbral predefinido. Esto da lugar a un modelo del cerebro como una red funcional con conexiones entre las regiones que están funcionalmente relacionadas (panel c).Tomado de Martijn P y col (2011).

La teoría de grafos aporta un marco de referencia teórico en el que puede examinarse la topología de las redes complejas, y puede aportar información importante acerca de la organización tanto local como global de las redes funcionales del cerebro[86]. Con el empleo de la

teoría de grafos, las redes cerebrales funcionales pueden definirse como un grafo G= (V,E), en donde V es la colección de nodos que corresponden a las regiones cerebrales y E son las conexiones funcionales entre esas regiones cerebrales. En dicha teoría existen diferentes formas de organización. "Mundo pequeño" es una forma de organización que combina un nivel elevado de agrupamiento local con una distancia a recorrer que es corta; tiene una topología especial: los "mundos pequeños" son muy robustos y combinan un nivel elevado de eficiencia local y global, un nivel elevado de segregación con un nivel alto de integración de la información global.

Un estudio basado en el análisis de la teoría de los grafos, reveló que los pacientes con EA tenían una pérdida de las propiedades de "mundo pequeño", caracterizado por un coeficiente de ramificación significativamente más pequeño, indicativo de una interrupción de la conectividad local[87].

3 Diagnóstico diferencial de los trastornos de memoria

3.1 Aspectos clínicos

En el contexto clínico, los trastornos de memoria pueden clasificarse de diversas formas, según los parámetros de interés. Por el tiempo de evolución: los de corta duración (normalmente inferior a 24-48 horas); los prolongados (con una duración superior a las 48 horas). Por su forma de evolución: estables, reversibles y progresivos. Por el sustrato anatómico-funcional pueden dividirse en corticales y subcorticales. En la tabla 3 se resume la clasificación según el tiempo de evolución propuesta por Cummings y Mega[88].

Tabla 3. Diagnóstico diferencial de los trastornos de memoria.

Episodios transitorios de pérdida de memoria (< de 48 horas)
Amnesias (funciones distintas de la memoria, intactas)
Amnesia global transitoria
Amnesia psicógena
Amnesia post-traumática
Lagunas mnésicas con alteración de la atención
Crisis epilépticas
Lagunas alcohólicas
Migraña
Estados confusionales tóxico-metabólicas
Periodos prolongados de pérdida de memoria (> de 48 horas)
Síndromes amnésicos
Estados disociativos
Deterioro progresivo de la memoria
Demencias corticales
Demencias fronto-subcorticales
Deterioro cognitivo leve

Adaptado de Cummings y Mega (2003).

Los episodios breves de pérdida de memoria, incluyen la amnesia psicógena, algunos casos de amnesia post-traumática y la amnesia global transitoria. Estos episodios deben distinguirse de interrupciones breves de la conciencia con lagunas mnésicas, como crisis epilépticas parciales complejas, las lagunas alcohólicas o estados confusionales agudos. Las alteraciones de memoria más duraderas incluyen los síndromes amnésicos, los estados disociativos y el deterioro progresivo de la memoria, característico de los síndromes demenciales. En las demencias, ocurren dos tipos principales de alteraciones mnésicas: un trastorno amnésico caracterizado tanto por alteración de la evocación como del reconocimiento, y un síndrome de déficit de evocación, caracterizado por disminución de la evocación con preservación de la capacidad de reconocimiento.

El trastorno amnésico es característico de la EA y de otras enfermedades cuyas lesiones están localizadas en las regiones temporales mediales. El síndrome del déficit de evocación es propio de enfermedades que afectan al lóbulo frontal y los circuitos fronto-subcorticales. Para tratar de distinguir estos dos trastornos es necesario que se lleve a cabo el registro de la información por lo cual es esencial que el paciente tenga un nivel de atención suficiente.

En la práctica clínica es, pues, muy importante recoger la información respecto a la alteración de memoria de forma sistematizada, atendiendo, básicamente, a la forma de presentación de la amnesia, a la intensidad del trastorno, a los síntomas acompañantes y a la forma de evolución[89].

3.2 La Memoria en el envejecimiento

El envejecimiento es el resultado de un proceso de acumulación de errores moleculares, propagados y acumulados por el paso del tiempo. Estos errores moleculares consisten en los cambios en la estructura de una molécula biológica, ya sea por un error no reparado en la replicación o transcripción genética o por la acción de agentes externos tóxicos. Los radicales libres o, más correctamente, especies reactivas de oxígeno (ERO) parecen ser los principales agentes causantes de esos errores moleculares. Conforme avanza la edad, la liberación lenta, pero continua, de radicales libres, acaba desequilibrando el sistema, y se produce un daño progresivo de distintas moléculas biológicas: ADN nuclear y mitocondrial, lípidos de membrana proteínas estructurales y enzimas. El punto final parece ser la muerte celular por fragmentación del ADN nuclear o apoptosis[90].

Uno de los procesos biológicos implicado en el envejecimiento celular tiene que ver con el acortamiento de los telómeros. Estas estructuras conforman las regiones extremas de los cromosomas y están formados por secuencias muy repetitivas y no codificadas de ADN. La longitud de los telómeros tiende a acortarse durante cada división mitótica celular hasta un punto donde se pierde la capacidad de replicación por deleción de genes subteloméricos.

En las células de división rápida este proceso se compensa con la acción de la enzima telomerasa. El envejecimiento y muerte celular se asocian a una reducción progresiva de la longitud de los telómeros y a una muy baja expresión de telomerasa. El sistema nervioso debe ser tan susceptible a este proceso como el resto de los órganos, y aún más si tomamos en cuenta que los elementos celulares del tejido nervioso son células posmitóticas y que su capacidad de replicación, aunque presente, es limitada[90].

Los individuos ancianos sanos o sin enfermedad específica demostrable pueden presentar cambios neurológicos entre los cuales se encuentran los trastornos cognitivos, que pueden ser de tres tipos: alteraciones de la memoria; alteraciones de las capacidades ejecutivas y alteraciones de la rapidez del pensamiento y del razonamiento. La alta prevalencia de estos síndromes en la senectud plantea la disyuntiva entre la posibilidad de que sean manifestaciones de una enfermedad específica que se desarrolla en este grupo de edad o de un fenómeno auténticamente degenerativo, relacionado exclusivamente con las alteraciones morfofuncionales y moleculares propias del envejecimiento.

Hacia los 50 ó 60 años de edad, muchas personas perciben dificultades en el recuerdo de nueva información o en la evocación de palabras o nombres familiares. A partir de los 70 años estas quejas se tornan mucho más frecuentes y son un habitual motivo de solicitud de atención médica[91]. Sin embargo, la memoria no es una entidad única y unitaria, sino que existen varios tipos disociables de memoria mediados por distintas estructuras y subsistemas neuronales. Los estudios sobre la influencia del envejecimiento en la memoria muestran que las diferencias por edad son mínimas en tareas de memoria procedimental o implícita, leves en tareas de memoria semántica y más acentuada en tareas de memoria episódica[24].

3.3 Envejecimiento y sistemas de memoria

3.3.1 Diferencias por edad en la memoria implícita

El término de *memoria implícita* engloba todas aquellas tareas que no requieren de recolección consciente de la información, en oposición a la *memoria explícita,* que sí la precisa. De forma genérica, este término hace referencia a aspectos relacionados con la memoria procedimental, con el *priming* y con el sistema de representación perceptiva.

La literatura aporta pruebas consistentes de la ausencia de efectos relacionados con la edad en pruebas de memoria implícita[92,93]. Uno de los frecuentes hallazgos de estos estudios es la preservación, en los pacientes amnésicos, de la memoria implícita, contrastando con una grave alteración en la memoria explícita. Los estudios que más específicamente apuntan al análisis de la posible influencia de la edad en las tareas de memoria implícita, demuestran que las diferencias, cuando las hay, son mínimas[94].

Los test de memoria por *priming*, que evalúan la integridad del sistema de representación perceptiva, son aquellos en los que no es necesario referirse intencionadamente al pasado durante su ejecución; la memoria se infiere de los efectos de la experiencia en la práctica. Unas de las tareas más comúnmente empleadas son las de completamiento de una cadena o de un fragmento de palabra. Normalmente, se muestra a los sujetos una lista de palabras, seguida de una tarea en la que se les da, o bien las primeras letras de una palabra (completamiento de una cadena), o bien algunas de las letras de la palabra, intercaladas con espacios en blanco (fragmentos de palabra). Aunque muchos de los elementos a completar provienen de la lista previa, a los sujetos se les indica que deben completar el ítem con la primera palabra que se les ocurra. La memoria implícita se evidencia en la tendencia de los sujetos a completar los elementos con palabras que han visto. Los ancianos no rinden de forma significativamente diferente a los jóvenes[94,95]. Tampoco se han hallado diferencias significativas secundarias al envejecimiento en tareas de memoria procedimental. Dalla Barba y Rieu sugieren que la memoria procedimental (o al menos algunos de sus subsistemas) se nutre del sistema córtico-estriado, que se deteriora menos por la edad en comparación con el sistema córtico-límbico[14].

Como conclusión general, no hay diferencias significativas en la capacidad de memoria implícita.

3.3.2 Diferencias por edad en memoria a corto plazo (MCP)

Una de las variables consideradas como reflejo de la capacidad de la MCP es el efecto de recencia (el recuerdo de los últimos elementos presentados). Se ha descrito una disminución del efecto de recencia en adultos mayores[96]; este decremento era tan acusado en la última porción de la lista como en la inicial (efecto de primacía), por lo que finalmente se concluyó que tanto la MCP como la MLP están afectadas por la edad. Sin embargo, en otro estudio concluyó que la edad no influía en la memoria a corto plazo. Tal discrepancia entre estas investigaciones puede explicarse porque, los primeros autores, emplearon una tarea que implicaba tanto a la MCP como a la MLP, mientras que los segundos emplearon medidas relativamente puras de MCP. Si se emplean este tipo de medidas, las diferencias por edad son mínimas o inexistentes. Finalmente encontraron que si Existe una ligera pero consistente evidencia de decremento relacionado con la edad tanto en el *span* de dígitos como en el de palabras[97].

Respecto a la memoria de trabajo, existe acuerdo general de que las personas mayores suelen realizar peor estas tareas, y que las diferencias pueden extraerse de una variedad de deterioro relacionado con la edad en el rendimiento cognitivo[24]. La memoria de trabajo no cumple una función simple de almacenamiento, sino que realiza una función de tratamiento y manipulación de la información. La interpretación más frecuente acerca de la influencia de la edad es que los adultos mayores disponen de menos recursos para el tratamiento y el almacenamiento temporal de la información (atención selectiva, atención dividida, función ejecutiva, resistencia a la interferencia[19,98,99].

3.3.3 Diferencias por edad en memoria semántica

La memoria semántica se mantiene relativamente intacta en el anciano sano[100]. El conocimiento sobre el vocabulario, y la memoria sobre conocimientos generales, medida por test de

inteligencia, apenas varía en las personas mayores[101]. No obstante, sí que es frecuente que los adultos mayores, en comparación a los jóvenes, muestren más dificultades en encontrar las palabras exactas, en denominación o en tareas de juicio de similitud entre conceptos[102], pero parece que tales problemas están más relacionados con alteración en el acceso al léxico que con la memoria semántica en sí misma[14].

3.3.4 Diferencias por edad en memoria episódica

Es el sistema de memoria filogenética y ontogenéticamente más reciente y el más afectado por el envejecimiento y por el curso de enfermedades neurodegenerativas[14]. Muchos estudios han documentado una reducción de la capacidad de memoria episódica en el envejecimiento normal[103,104]. De hecho, cuando las personas mayores se quejan de su mala memoria, normalmente se refieren a un declive en la memoria episódica para hechos sucedidos de forma relativamente reciente (de minutos a días antes). Gran parte de los estudios muestran que la capacidad de almacenamiento está relativamente preservada, mientras que los puntos clave para las pérdidas relacionadas con la edad están, bien en los procesos de codificación, bien en los procesos de evocación, o en ambos[105].

Nota del autor: Por la colaboración en el desarrollo de este estudio y los años de trayectoria compartida, una parte de revisión conceptual de la memoria y del deterioro cognitivo del marco teórico de este trabajo fue realizada por la Dra. Gramunt en su tesis doctoral. La adecuación de la revisión de algunos conceptos a este trabajo y, con su consentimiento, se han incorporado algunas partes a este texto[6].

4. Cambios cognitivos en el envejecimiento sin demencia

4.1 Terminología

En el intento de definir los síntomas precoces de la EA previos a la demencia, desde hace años se han empleado diferentes términos que van desde los que hacen énfasis en los síntomas del envejecimiento normal hasta los que se centran en el diagnóstico de la EA mediante biomarcadores, aún en fases asintomáticas. A continuación se definen los diferentes conceptos utilizados para describir los cambios cognitivos que ocurren en el envejecimiento no asociado a demencia:

Olvido benigno asociado a la edad (Kral, 1962)[106]: término acuñado con el propósito de definir las variaciones no evolutivas en la capacidad de memoria propias del envejecimiento normal.

AMAE (Crook, 1986)[107]: Alteración de la memoria asociada a la edad. Con este término se hace referencia a quejas subjetivas de memoria en personas ancianas, confirmadas por un decremento de, al menos, una desviación estándar en un test formal de memoria en comparación con la media para adultos jóvenes.

DECAE (Levy, 1994)[108]: Deterioro cognitivo asociado a la edad. Se refiere a un abanico más amplio de funciones cognitivas, en contraposición a AMAE al cual el autor considera restrictivo por tomar en cuenta solo la memoria. Se diagnostica por referencia a los datos normativos adecuados a los factores sociodemográficos de los sujetos, como edad, escolaridad o género. Los propios autores del concepto de DECAE apuntan que es una entidad que precisa de amplia investigación evolutiva para poder determinar la condición de estabilidad o de progresión del cuadro.

Trastorno amnésico sin especificar (APA, 1994)[109]: Este término que aparece en el DSM-IV se refiere a quejas acerca de dificultades en el recuerdo de nombres y citas o en la resolución de

problemas, sin poderse relacionar con un problema mental concreto o una alteración neurológica

Trastorno Cognitivo Leve (CIE-10) (WHO, 1992)[110]: se refiere a alteraciones de la memoria, el aprendizaje y la concentración, a menudo acompañados de fatiga, que debe ser demostrable por algún test neuropsicológico y atribuible a lesión o enfermedad cerebral o a enfermedad sistémica que se sepa pueda causar disfunción. Se excluye la posibilidad de demencia, síndrome amnésico, conmoción cerebral o síndrome postencefalítico. Además, es aplicable a todas las edades.

Alteración Cognitiva No Demencia (Estudio Canadiense de Salud y Envejecimiento)[111]: hace referencia a las alteraciones que se identifican en base a la evaluación neuropsicológica y clínica. En este caso la alteración también es atribuible a un trastorno físico subyacente y circunscrito a la memoria, lo que constituye una forma modificada de AMAE. En la "Alteración Cognitiva No Demencia" se incluye un amplio rango de anormalidades subyacentes que son excluidas en los anteriores conceptos, como el *delirium*, el abuso de sustancias y enfermedades psiquiátricas.

Deterioro Cognitivo Leve (DCL) (Petersen, 1997)[112]: en el concepto original, el autor propone la presencia de un continuum cognitivo entre la normalidad y la demencia por enfermedad de Alzheimer[112-115]. El síntoma cardinal en esta definición es la queja de memoria con preservación global de las actividades de la vida diaria (AVD). En la tabla 4 se presentan los criterios diagnósticos de DCL originales.

Tabla 4. Criterios diagnósticos para el deterioro cognitivo. **Petersen y cols. (1997, 1999)**

1. Quejas de memoria, preferiblemente corroboradas por un informador
2. Alteración objetiva de memoria según edad y escolaridad del sujeto
3. Función cognitiva general preservada
4. Preservación global de las actividades de la vida diaria
5. Ausencia de demencia

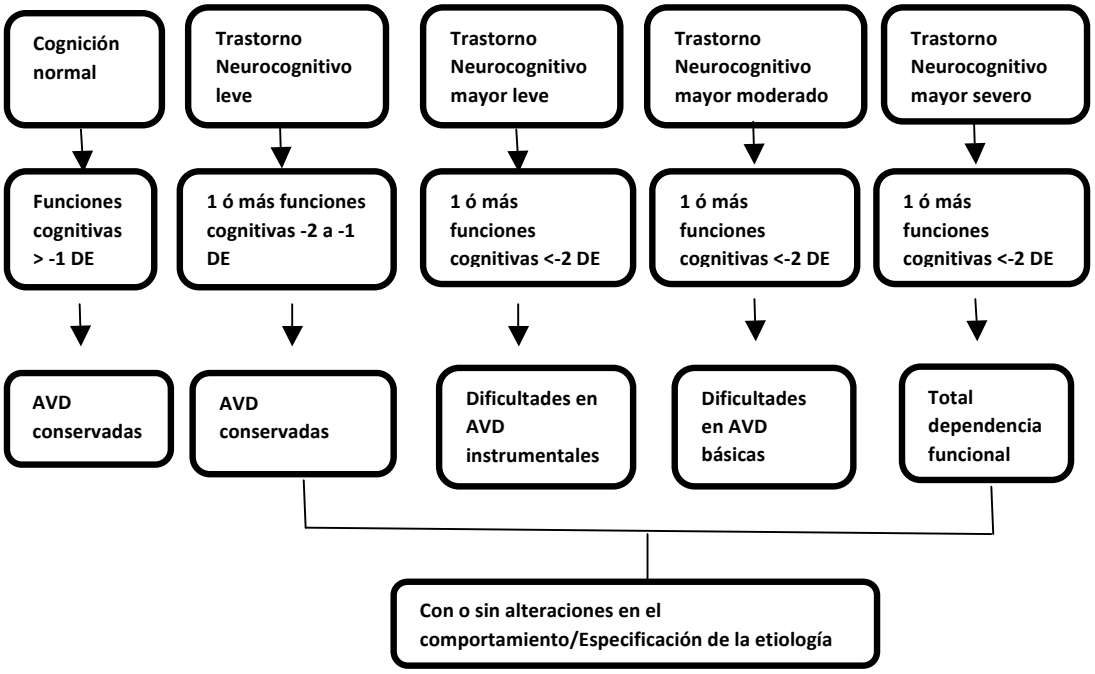


Figura 8. Criterios diagnósticos del trastorno neurocognitivo leve y mayor DSMV. Modificado de González-Palau y col (2015).

Trastorno Neurocognitivo Leve (TNC leve) (DSM-V) (APA, 2013)[116]: En esta edición del DSM, los TNC se refieren a aquellos cuyas características esenciales son cognitivas y en los que esa disfunción no ha estado presente desde el nacimiento o la infancia temprana y, por tanto, representa un declive desde un nivel de funcionamiento adquirido previamente. Los TNC son considerados aquí como síndromes cuya patología subyacente, y a menudo también la etiología, podría en principio determinarse. Además de las alteraciones de memoria y aprendizaje, toma en cuenta otros aspectos. El término Trastorno cognitivo no especificado ha sido sustituido por TNC leve y las demencias por TNC mayor. Se diferencian aquí por la afectación o no de las AVD[116]. El DSM-V remarca el concepto de organicidad de los TNC y hace énfasis en la continuidad de la evolución de los procesos subyacentes. Los autores fundamentan el nuevo concepto en la posibilidad de diagnosticar enfermedades tempranamente y especifican 6 dominios principales a considerar en la evaluación neurocognitiva: la atención compleja; las funciones ejecutivas; el aprendizaje y la memoria; el lenguaje; las habilidades perceptuales motoras (incluye percepción visual,

habilidades visoconstructivas, habilidades perceptuales motoras, praxis y gnosis) y el reconocimiento social (reconocimiento de emociones, teoría de la mente).

4.2 Evolución del concepto de deterioro cognitivo leve

En el apartado anterior se hizo referencia al DCL según los criterios originales basados en el concepto de continuidad haciendo que esta entidad sea vista como una expresión temprana de la EA en el paciente que la presenta. Más adelante, otros autores se plantean la duda de si el DCL es ya la fase inicial de una demencia o si, por el contrario, existen formas benignas[117,118]. La tabla 5 resume las diferentes modificaciones y la incorporación de otros parámetros que han ocurrido en los últimos años.

Tabla 5. Criterios diagnósticos iniciales para el deterioro cognitivo leve y propuestas posteriores

	Criterios diagnósticos iniciales (1999)	**Grupo de Trabajo Internacional en Deterioro Cognitivo Leve en conjunto con la Clínica Mayo (2004) a**	**Instituto Nacional de Envejecimiento y Asociación del Alzheimer (2011) b**	***Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*, quinta edición (2013)**
Aportes y/o modificación al concepto	Criterio inicial	Diferenciación de distintos tipos de deterioro leve según: 1) afectación mnésica o no mnésica; 2) afectación de dominio cognitivo único o de varios dominios cognitivos	Introducción del término «deterioro cognitivo leve debido a la demencia tipo Alzheimer». Criterios clínicos y criterios para investigación	Inclusión del término «trastorno neurocognitivo menor y mayor». Abarca diversas etiologías y engloba todo grupo de edades
Quejas subjetivas	Quejas de pérdida de Memoria	Quejas subjetivas de memoria y/o reportadas por un informante	Preocupación respecto a un cambio en la cognición, en comparación con el estado previo del paciente	Preocupación respecto a un cambio en la cognición procedente del paciente o su familia, o mediante observaciones de seguimiento clínico
Funciones alteradas/punto de corte	Alteración objetiva de la memoria, ajustada a edad y educación de la persona. Desviación estándar de 1,5 de la media. Función cognitiva general conservada	Alteraciones objetivas en pruebas cognitivas y/o evidencias de deterioro en el tiempo, medido por pruebas neuropsicológicas. Desviación estándar de 1,5 de la media	Presentar alteración en una o más funciones cognitivas, representado por 1,5 DE de la media en pruebas neuropsicológicas	Alteraciones en uno o 2 dominios cognitivos en un rango entre 1 y 2 DE de la media
Actividades de la vida diaria	Actividades de la vida diaria preservadas	Las actividades funcionales están preservadas o mínimamente afectadas	Preservar la independencia en las habilidades funcionales, aunque presente errores o le cueste más tiempo realizar las tareas más complejas	Preservación de las AVD básicas e instrumentales. Se puede observar esfuerzo o utilización de estrategias compensatorias para mantener las AVD instrumentales
Criterios de demencia	Ausencia de criterios diagnósticos para la demencia	Ausencia de criterios diagnósticos (DSM-IV o CIE-10) para la demencia	Ausencia de demencia	Ausencia de demencia

Modificado de González-Palau y cols. (2015)
AVD: actividades de la vida diaria; CIE: *Clasificación Internacional de Enfermedades*; DE: desviación estándar; DSM: *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*.
a Nombre original en inglés: International Working Group on Mild Cognitive Impairment.
b Nombre original en inglés: National Institute on Aging and the Alzheimer's Association.

Delimitar el DCL como una entidad específica se ha convertido en un reto por la carencia de un "*gold standard*" tanto desde el punto de vista clínico como el biológico[119]. La diversidad de fenotipos clínicos y su intensidad así como sus combinaciones y la existencia de múltiples test neuropsicológicos que, en teoría, miden las mismas funciones, han sido la base para la dificultad de lograr un consenso generalizado para el diagnóstico del DCL; sin embargo, la aceptación de que hay varios tipos de DCL y, entre ellos, que la forma amnésica es la que más se asocia a la EA, ha sido un gran avance en el consenso respecto a los aspectos clínicos. El uso de biomarcadores para el diagnóstico etiológico subyacente al DCL tampoco ha estado exento de controversias, pero los avances tecnológicos han permitido su incorporación frecuente, al menos en el ámbito de la investigación y ensayos clínicos.

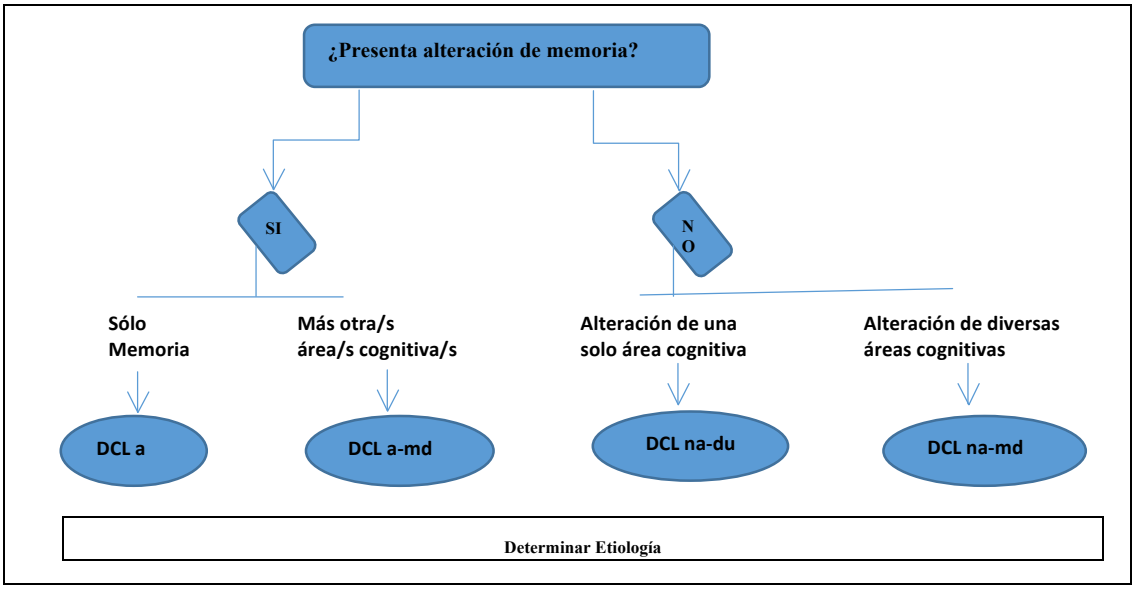


Figura 9. Algoritmo para los subtipos de Deterioro Cognitivo Leve según el consenso de Winblad y col. 2004.

DCL a: Deterioro Cognitivo leve amnésico; **DCL a-md**: Deterioro Cognitivo leve amnésico de múltiples dominios; **DCL na-du**: Deterioro Cognitivo leve no amnésico de dominio único; **DCL na-md**: Deterioro Cognitivo leve no amnésico de múltiples dominios.

El Grupo Internacional de Trabajo sobre DCL[120] propone un modelo que integra muchos de los puntos clave de cada uno de los subtipos que se han definido en un único marco diagnóstico y de clasificación aplicado clínicamente. Se especifica que los sujetos con DCL ni son normales ni padecen demencia. Existe una queja, ya sea autorreferida o referida por un informador, acerca de un declive cognitivo, respaldado por pruebas cognitivas objetivas

con evidencia de progresión. Las actividades funcionales están esencialmente preservadas, con tal vez sólo una mínima alteración de las más complejas. En torno a la presencia o ausencia de alteración de memoria se realiza una clasificación en tipos de DCL, como se refleja en la Figura 9, que culmina en la necesidad de determinar la etiología del deterioro para poder promover una atención médica adecuada[121]. En la figura 10 se muestran los posibles sustratos etiológicos, de acuerdo al tipo de DCL.

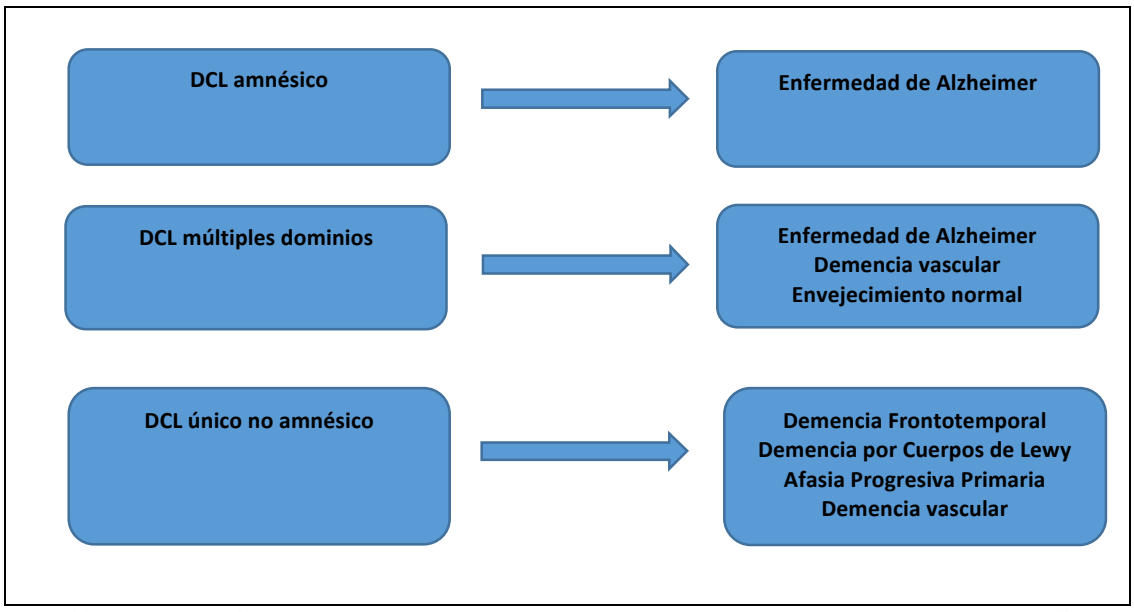


Figura 10. Tipos de DCL y su progresión. Heterogeneidad clínica y etiológica de los tipos de DCL y su progresión. Tomado de Petersen y cols. (2001); Petersen (2003).

El Grupo de DCL del Consorcio Europeo de la Enfermedad de Alzheimer, genera un proceso diagnóstico para identificar a pacientes con alto riesgo de desarrollar demencia[122]. Estos criterios son similares a los del grupo previo, pero incorpora elementos como el tiempo de evolución para poder establecer el diagnóstico (tabla 6). Además de los criterios, el grupo identifica tres etapas separadas del proceso diagnóstico (tabla 7) y establece que su aplicación hará posible la identificación de pacientes con alto riesgo de progresión a demencia. Pero también puntualizan que, debido a la heterogeneidad del DCL son necesarias otras pruebas (como el análisis de LCR y neuroimágenes) para determinar las causas subyacentes.

Tabla 6. Criterios de DCL para el EADC.

Criterios para la identificación de deterioro cognitivo leve (DCL), dado por el Grupo de trabajo del DCL del Consorcio Europeo para la Enfermedad de Alzheimer EADC. Reunión de Brescia, Italia, Junio 2005.
• Quejas cognitivas procedentes del paciente o sus familiares • El sujeto y/o el informador refieren un declive en el funcionamiento cognitivo en relación a las capacidades previas en los últimos doce meses • Trastornos cognitivos evidenciados mediante evaluación clínica: deterioro de la memoria u otro dominio • Ausencia de repercusión importante en las actividades de la vida diaria (el paciente puede, sin embargo, referir dificultades concernientes a las actividades complejas del día a día) • Ausencia de demencia

Tomado de Portet y cols. (2006.)

Tabla 7. Diferentes pasos para el procedimiento diagnóstico de DCL dados por el EADC

Primer paso
Médicos generales
neurólogos y geriatras

Síndrome MCI?

- Quejas cognitivas procedentes del paciente o sus familiares
- El sujeto y/o el informador refieren un declive en el funcionamiento cognitivo en relación a las capacidades previas en los últimos doce meses
- Trastornos cognitivos evidenciados mediante evaluación clínica: deterioro de la memoria u otro dominio
- Ausencia de repercusión importante en las actividades de la vida diaria (el paciente puede, sin embargo, referir dificultades concernientes a las actividades complejas del día a día)
- Ausencia de demencia

Segundo paso
Neurólogos y geriatras
Clínicas de memoria

¿Cuáles subtipos del síndrome de MCI?

Tercer paso

Clínicas de memoria
Síndrome MCI

¿Cuál subtipo etiopatogénico subyace?

Tomado de Portet y cols (2006.)

En 2010 un grupo internacional de expertos (International Working Group-IWG), dirigido por Dubois, publicó un artículo sobre el nuevo lexicón para la EA[123]. Los autores conciben la EA como un continuum, con una fase de demencia y otra fase de predemencia o enfermedad de EA prodrómica (EAP), en la cual la amnesia de tipo hipocámpica está presente pero no de suficiente intensidad para afectar las actividades instrumentales de la vida diaria. Aquí el término DCL es considerado como una condición heterogénea

caracterizada por cambios cognitivos leves asociados a diversas etiologías subyacentes, restringida a individuos en los que no hay afectación de las actividades instrumentales de la vida diaria y agregan que esta etiqueta diagnóstica es aplicable si no hay una enfermedad para la cual el DCL pueda ser atribuido. Según los autores, el DCL es un término de exclusión aplicable a sujetos en los cuales se sospecha que tienen EA, pero que no llenan los criterios de investigación que ellos proponen para el diagnóstico de EA, que se desvían del fenotipo clínico-patológico de la enfermedad de Alzheimer prodrómica, con síntomas nemónicos que no son característicos de la EA o cuyos biomarcadores son negativos. Proponen que en ausencia de cualquier especificación del perfil de memoria o de cualquier referencia a los biomarcadores específicos, el DCL o el DCL de tipo amnésico siguen siendo una clasificación sindromática que no puede ser usada para el diagnóstico de EAP. En una publicación previa de este grupo, en 2007, se incluye la queja subjetiva de memoria como parte del DCL[124].

En las recomendaciones para el diagnóstico de DCL debido a EA de los grupos de trabajo del Instituto Nacional del envejecimiento (NIA) y la asociación de Alzheimer (AA) de EEUU en 2011, los autores presentan una división de criterios basados en la presencia o no de test y procedimientos altamente especializados: Proponen, por una parte, el diagnóstico de DCL basado en criterios clínicos que puedan ser usados ampliamente en cualquier contexto y sin la necesidad de grandes recursos; por otra parte, el diagnóstico de DCL incorporando los biomarcadores que, para el momento de la publicación de las guías, era recomendado para el ámbito de la investigación. Las razones para esta restricción son: consideran que se debe hacer una mayor investigación para asegurar que los criterios que incluyen los biomarcadores hayan sido apropiadamente diseñados; hay una limitada estandarización de los biomarcadores de un lugar a otro; hay una experiencia limitada de los puntos de corte para el diagnóstico, y el acceso a los biomarcadores pueden ser limitados en diferentes ámbitos[125].

Los autores emplean el término DCL debido a EA para reflejar el hecho de que el objetivo último de los criterios que proponen es identificar aquellos pacientes sintomáticos pero sin demencia y cuyo sustrato fisiopatológico corresponde a la EA. Sostienen que, al igual que la EA con demencia, el DCL debido a EA no puede ser diagnosticado mediante test de laboratorio sino que requiere del juicio del clínico. También hacen referencia a la coexistencia de otras etiologías además de la EA en un individuo que llene los criterios de DCL. Concluyen que los criterios propuestos permiten asumir que es posible identificar aquellos individuos con procesos fisiopatológicos de EA subyacentes como la causa primaria probable de su disfunción cognitiva progresiva[125].

En las tablas 8 y 9 se expone los criterios clínicos y de biomarcadores para el diagnóstico de DCL.

Tabla 8. Resumen de la evaluación clínica de DCL debido a Alzheimer

Criterios clínicos y cognitivos establecidos
• Preocupación por los cambios cognitivos informados por el paciente, un informante o un clínico (historial o declive cognitivo observado a través del tiempo) • Evidencia objetiva del déficit en uno o más dominios cognitivos, típicamente incluyendo memoria (p.e. pruebas formales o al lado de la cama del paciente para establecer el nivel de funcionamiento cognitivo en múltiples dominios). • Capacidad funcional preservada • No se cumplen los criterios para demencia
Examinar la etiología del DCL consistentes con el proceso patofisiológico de EA.
• Descartar causas vasculares, traumáticas o médicas de declive cognitivo, donde sea posible • Proveer evidencia del declive cognitivo de forma longitudinal, cuando sea posible • Historia coherente con factores genéticos de EA, cuando relevantes

Tomado de Albert y Cols. (2011).

Tabla 9. Criterios de DCL incorporando biomarcadores

Categoría Diagnóstica	**Etiología probable biomarcadores EA**	**Aβ (PET or CSF)**	**Daño neuronal (tau, FDG, sMRI)**
DCL Criterios clínicos centrales	Sin información	Conflictivos/ Indeterminados/ sin probar	Conflictivos/ Indeterminados/ sin probar
DCL debido a EA probabilidad intermedia	Intermedia	Positiva	Sin probar
DCL debido a EA Probabilidad alta	La más alta	Positiva	Positiva
DCL poco probable Debido a EA	La más baja	Negativa	Negativa

Tomado de Albert y cols. (2011).

5. Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad degenerativa del sistema nervioso central que, hasta ahora, se ha delimitado conceptualmente a una alteración progresiva de la memoria y al menos otra función cognitiva o ejecutiva que interfieren con las actividades cotidianas, relaciones interpersonales o laborales del individuo que la padece. El síntoma cardinal de la EA es la amnesia, que inicialmente es de predominio para información reciente y, en la medida que progresa la enfermedad y hay otras alteraciones cognitivas, se produce un síndrome demencial.

Según el "*National Institute of Neurological and Communicative Disorders and* Stroke (NINCDS)" [126], la demencia no es una enfermedad específica. Es un término descriptivo para un conjunto de síntomas que pueden ser causados por una gran cantidad de condiciones que afectan el cerebro. Las personas con demencia tienen un deterioro intelectual tal que interfiere significativamente con sus actividades y relaciones personales. También pierden su capacidad para resolver problemas y para mantener el control emocional. Pueden experimentar cambios de personalidad y problemas de conducta, ideas delirantes y alucinaciones. El hecho de que una persona tenga pérdida de memoria no significa que tenga demencia (http://www.ninds.nih.gov/disorders/dementias/dementia.htm). Los criterios diagnósticos más empleados son los del DSM (Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, siglas en inglés) [109] y NINCDS/ADRDA (NINCDS/ *Alzheimer Disease's and Related Disorders Association*) [126]. Tablas 10 y 11.

Tabla 10. Criterios diagnósticos DSM-IV para la Enfermedad de Alzheimer.

A. Desarrollo de múltiples deterioro cognoscitivos que se manifiestan por ambos: 1. Deterioro de la memoria (deterioro de la capacidad para aprender nueva información o recordar información aprendida previamente) 2. Una (o más) de las siguientes alteraciones cognoscitivas: (a) afasia (alteración del lenguaje) (b) apraxia (deterioro de la capacidad para realizar actividades motoras, estando intacta la función motora) (c) agnosia (fallo en el reconocimiento o identificación de objetos, estando intacta la función sensorial) (d) alteración de la ejecución (p. ej., planificación, organización, secuenciación y abstracción)
B. Los deterioros cognoscitivos en cada uno de los criterios A1 y A2 provocan 1. Un deterioro significativo de la actividad laboral o social y 2. Que represente una merma importante del nivel previo de actividad.
C. El curso se caracteriza por un inicio gradual y un deterioro cognoscitivo continuo.
D. Los deterioro cognoscitivos de los Criterios A1 y A2 no se deben a ninguno de los siguientes factores: 1. Otras enfermedades del sistema nervioso central que provocan deterioro de memoria y cognoscitivos (p. ej., enfermedad cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, hematoma subdural, hidrocefalia normotensiva, tumor cerebral) 2. Enfermedades sistémicas que pueden provocar demencia (p. ej., hipotiroidismo, deficiencia de ácido fólico, vitamina B12 y niacina, hipercalcemia, neurosífilis, infección por VIH) 3. Enfermedades inducidas por sustancia
E. Los deterioros no aparecen exclusivamente en el transcurso de un delirium.
F. La alteración no se explica por la presencia de otro trastorno del Eje I del DSM IV (p.ej., trastorno depresivo mayor, esquizofrenia...).

Tabla 11. Criterios NINCDS-ADRDA para la Enfermedad de Alzheimer.

I. Criterios para el diagnóstico de enfermedad de ALZHEIMER PROBABLE 1. Demencia establecida por examen clínico y documentada por el MMSE, la escala de Blessed o alguna prueba similar, y confirmada por test neuropsicológicos 2. Deterioro en dos o más áreas de la cognición 3. Empeoramiento progresivo de la memoria o de otras funciones cognitivas 4. Ausencia de alteraciones de la conciencia 5. Inicio entre los 40 y 90 años, más frecuentemente después de los 65 años de edad 6. Ausencia de alteraciones sistémicas u otras enfermedades cerebrales que por ellas mismas pudieran dar cuenta de los trastornos progresivos en la memoria y la cognición.
II. El diagnóstico de enfermedad de ALZHEIMER PROBABLE está apoyado por: 1. Deterioro progresivo de funciones cognitivas específicas como el lenguaje (afasia), las habilidades motoras (apraxia), y la percepción (agnosia). 2. Alteración de las actividades de la vida diaria y patrones de conducta alterados 3. Historia familiar de trastornos similares, particularmente si están confirmados neuropatológicamente. 4. Exploraciones de laboratorio que muestran: punción lumbar evaluada mediante técnicas estándar normal, patrón normal o incremento de actividad lenta en el EEG, evidencia de atrofia cerebral en la TAC o la RM y progresión documentada mediante observaciones seriadas.
III. Otros rasgos clínicos consistentes con el diagnóstico de enfermedad de ALZHEIMER PROBABLE, tras la exclusión de otras causas de demencia distintas de la enfermedad de Alzheimer: 1. Mesetas en el curso de progresión de la enfermedad 2. Síntomas asociados de depresión, insomnio, incontinencia, delirios, ilusiones, alucinaciones, reacciones catastróficas verbales, emocionales o físicas, alteraciones sexuales y pérdida de peso. 3. Otras alteraciones neurológicas en ciertos pacientes, especialmente en las fases más avanzadas de la enfermedad, incluyendo signos motores (incremento del tono muscular, mioclonias o trastornos marcha)
IV. Rasgos que hacen incierto el diagnóstico de enfermedad de ALZHEIMER PROBABLE 1.Inicio brusco, apoplético 2. Hallazgos neurológicos focales como hemiparesia, trastornos sensoriales, defectos de campos visuales e incoordinación en fases tempranas del curso de la enfermedad. 3. Crisis o trastornos de la marcha en el inicio o muy al principio del curso de la enfermedad.
V. Diagnóstico de enfermedad de ALZHEIMER POSIBLE 1. Se puede realizar en base del síndrome demencia, en ausencia de otras alteraciones neurológicas, psiquiátricas o sistémicas suficientes para causar demencia, y en la presencia de variaciones en el inicio, la presentación y el curso clínico. 2. Se puede realizar en presencia de una segunda enfermedad sistémica o enfermedad cerebral suficiente para producir demencia, que no se considera ser la causa de la demencia. 3. Debería usarse en estudios de investigación cuando se identifica un único trastorno cognitivo grave en ausencia de otra causa identificable

Con la incorporación de diferentes parámetros biológicos medibles en vivo se ha producido un cambio radical en el concepto, terminología y delimitación temporal tanto en la fase de demencia como del DCL, al menos en el ámbito de la investigación y, en espera de mayor evidencia, en el contexto clínico[124]. Tabla 12.

Tabla 12. Criterios del IWG-2 para EA típica y estadios preclínicos de EA

PANEL 1: criterios del IWG-2 para EA típica (A+B en cualquier estadio)
A **Fenotipo clínico específico** • Presencia de un deterioro inicial y significativo de la memoria episódica (aislada o no) que incluyen las siguientes características: o Cambio graduales progresivos en la memoria de más de 6 meses de evolución, reportada por el paciente o un informante o Evidencia objetiva de un síndrome amnésico tipo hipocámpico B **Evidencia en vivo de patología Alzheimer (uno de los siguientes):** • Disminución de **A**β 42 y aumento de t-tau o p-tau en LCR • Aumento de retención de trazadores en PET de amiloide • Presencia de una mutación autosómica dominante para EA
PANEL 4: criterios del IWG-2 para los estadios preclínicos de la EA
Criterios del IWG-2 para los pacientes asintomáticos en riesgo de EA (A+B) A **Ausencia de fenotípico clínico específico (ambos son requeridos)** • Ausencia de síndrome amnésico de tipo hipocámpico • Ausencia de cualquier fenotipo clínico de EA atípica B **Evidencia en vivo de patología Alzheimer (uno de los siguientes):** • Disminución de **A**β 1-42 y aumento de t-tau o p-tau en LCR • Aumento de retención de trazadores en PET de amiloide Criterios del IWG-2 para EA presintomáticos (A+B) A **Ausencia de fenotípico clínico específico (ambos son requeridos)** • Ausencia de síndrome amnésico de tipo hipocámpico • Ausencia de cualquier fenotipo clínico de EA atípica B **Presencia de una mutación autosómica dominante para EA, incluyendo la trisomía 21 del síndrome de Down**

5.1 Genética de la EA

5.1.1 Riesgo genético para la EA de inicio tardío o esporádico

La etiología de la EA esporádica es desconocida, aunque hay un consenso general en destacar la susceptibilidad genética con una heredabilidad estimada entre el 58 y 79%[127]. Tras la edad, el principal factor de riesgo para padecer EA es la historia familiar de la enfermedad con un 40% de los casos de EA con antecedentes familiares.

La mayoría de los genes de riesgo asociados con la susceptibilidad a EA juegan algún papel en el procesamiento de los lípidos, en el sistema inmune, la endocitosis o en la integridad sináptica.

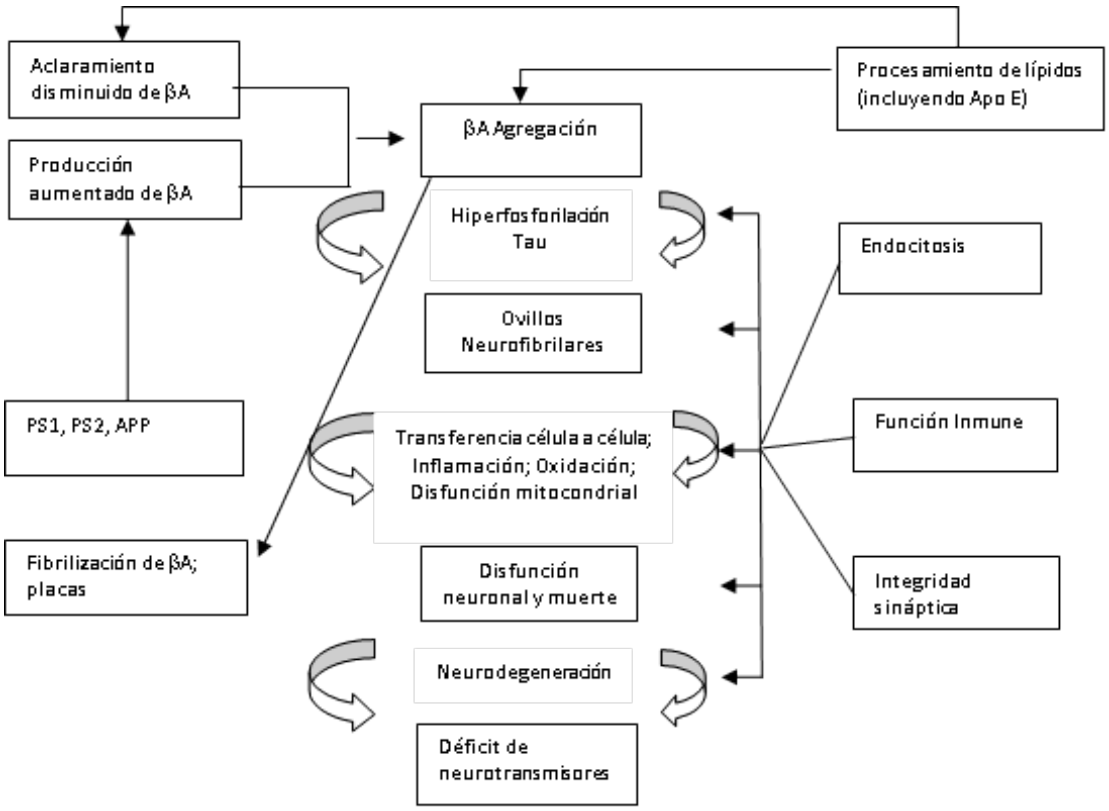


Figura 11. Integración de los aspectos genéticos y patológicos de la EA. Modificado de Raskin y cols. (2015).

La Apolipoproteína E (ApoE) está involucrada en el transporte de colesterol en el LCR, pero también en la unión y aclarado de βA cerebral[128]. El alelo ε4 confiere un riego más elevado para desarrollar EA de inicio tardío, familiar o esporádico, que los alelos ε2 y ε3. De éstos, el alelo ε2 parece conceder protección para la EA. Es probable que la reducción del paso de colesterol al exterior de las neuronas y astrocitos la unión y deposición de amiloide sean los mecanismos por lo cual la ApoE participa como factor de riesgo para estas formas de EA. La prevalencia de ApoE4 en la población general es de 15% y de un 40% en los pacientes con EA[129].

Tabla 13. Otros genes de riesgo asociados a lípidos

ABCA7, que codifica un transportador de casete de unión a ATP que participa en múltiples funciones, como sustrato en el transporte a través de la membrana celular, en la regulación del procesamiento de la PPA y en la inhibición de la secreción del βA.
CLU, codifica la clusterina (ApoJ), la apolipoproteína más abundante en el cerebro, que se une a βA en forma específica y reversible, y parece actuar como una chaperona influyendo en su conformación, agregación, deposición y toxicidad.
SORL1, codifica el receptor neuronal relacionado con la sortilina tipo 1, que participa en el tráfico vesicular desde la superficie celular al retículo endoplasmático de Golgi. Dirige la PPA a las vías endocíticas para el reciclaje y juega un importante papel en la generación de βA.
PICALM, fosfatidil-inocitol de unión a la clatrina de ensamblaje proteico. Están involucradas en la comunicación intercelular y la transducción de moléculas a través de la membrana. El gen BIN1 (bridging integrator 1) tiene un efecto similar.
CD33, miembro de la familia de las lectinas similares a inmunoglobulinas unidas a ácido siálico. Se piensa que participa en las interacciones entre células y en la regulación de funciones en los sistemas inmunológicos, innato y adaptativo.
TREM2, receptor activador expresado sobre células mieloides 2. Es un receptor inmunológico de la respuesta innata que se expresa en la superficie celular de la microglía, macrófagos, osteoclastos y células dendríticas inmaduras, que tiene un papel importante en la modulación del riesgo para la EA de inicio tardío. El TREM2 se acopla con una proteína adaptadora para atenuar la activación inflamatoria y aumentar la eliminación fagocítica de residuos celulares. Existen variantes heterocigotas raras asociadas a un aumento del riesgo de EA. Estudios recientes han revelado el potente efecto destructivo de la variante R47H en el dominio V de la Inmunoglobulina del TREM2 en la susceptibilidad de la EA. Recientemente se ha descubierto que una variante del TREM2, rs7759295[c], está asociada con aumento de la patología relacionada con tau y un incremento de la tasa de deterioro cognitivo[130].
TREM1, receptor activador expresado sobre células mieloides 1. Recientemente se ha descrito

una variante genética intrónica, rs6910730^{G}, localiza en el TREM1 aumenta la carga de placas neuríticas y aumenta la tasa de deterioro cognitivo.
PROTEÍNA ASOCIADA A CD2: se asocia a proteínas involucradas a la endocitosis mediada por receptores.
EPHA1, miembro de la subfamilia de receptores de efrina y una proteína de unión a membrana. Participa en la guía de axones, morfología y movilidad celular, apoptosis e inflamación.
CR1: Codifica una glicoproteína transmembrana que funciona en el sistema inmune innato, receptores para los componentes C3b y C4b; es expresada en células sanguíneas y microglía
Micro ARNs (miARNs): ácidos ribonucléicos monocatenarios que tienen la capacidad de regular la expresión de genes mediante diversos procesos. Recientes hallazgos sugieren que los miRNA están directamente relacionados con la EA. La disregulación de los miRNA produce una alteración del metabolismo de aminoácidos en el cerebro. Se están investigando los miARN como potenciales biomarcadores periféricos de la EA.

5.1.2 Riesgo genético para la EA de inicio temprano

Los genes familiares dominantes relacionados con el procesamiento del βA son causas genéticas de la EA de inicio temprano.

PSEN1, Gen de la presenilina 1. Está localizado en el brazo largo del cromosoma 14 (14q23.3), se han descrito más de 150 mutaciones diferentes de PSE1. La mayoría de las mutaciones consisten en la sustitución de un único nucleótido, aunque también se han descrito pequeñas deleciones e inserciones. Estas mutaciones alteran el procesamiento de la APP, teniendo como resultado un aumento de la proporción βA 42/βA 40, bien por un aumento de βA 42 o bien por un descenso de A βA 40. En gran parte, las características clínicas y neuropatológicas de la EA relacionada con PSEN1 son mucho más severas que las de la EA esporádica. La edad de inicio de la enfermedad puede ser muy temprana. Habitualmente tiene una progresión más rápida de lo

que normalmente se ve en la EA de inicio tardío, y como hallazgos neuropatológicos, una gran cantidad de depósitos de amiloide y de ovillos neurofibrilares.

PSEN2. Gen de la presenilina 2. Está localizado en el brazo largo del cromosoma 1 (1q31-42). Hasta el momento se han identificado alrededor de una veintena de familias con 14 mutaciones en su secuencia. Cuantitativamente es el menos importante de los tres genes implicados en la EA monogénica, y sus efectos fisiopatogénicos son similares a los descritos para el gen de la PSEN1.

Las PSN1 y PSN2 son componentes de la ϒ-secretasa. Este complejo multiproteico, requerido para la producción de βA, consiste de 4 subunidades esenciales: PSEN, *nicastrina*, *anterior pharinx defective y presenilin enhancer 2* (PEN2).

5.2 Bases neuropatológicas de la EA

Desde el punto de vista neuropatológico la EA se caracteriza por atrofia debida a una pérdida neuronal, placas seniles (PS) y la presencia de ovillos neurofibrilares, aunque algunos autores sostienen que existen formas polares de la enfermedad, en las cuales se presenta, prácticamente en exclusividad, el componente de amiloide[131]. Las placas seniles son depósitos extracelulares compuestos principalmente por el péptido βA, un producto derivado del metabolismo de la proteína precursora del amiloide (PPA). Entre las placas de amiloide se encuentran las llamadas placas compactas las cuales se consideran tóxicas y más específicas de EA; suelen contener o están rodeadas de neuropilo, astrocitos reactivos y microglía activada. Los ovillos neurofibrilares (ONF) son depósitos intraneuronales compuestos de la proteína tau, asociada a microtúbulos, anormalmente plegada e hiperfosforilada. En la EA esta proteína se agrega formando filamentos helicoidales apareados.

Existen otros cambios neuropatológicos en los cerebros de pacientes con EA: pérdida sináptica, pérdida neuronal, gliosis, cambios degenerativos en la sustancia blanca, degeneración gránulo-vascular, angiopatía amiloidea cerebral y otros agregados proteicos[132].

5.2.1 Hipótesis de la cascada amiloide

La hipótesis de la cascada amiloide (HCA) postula que el depósito de βA es el desencadenante de una secuencia de eventos adversos que incluyen disfunción sináptica, inflamación glial, hiperfosforilación y agregación de tau en ONF[133.134]. Esta hipótesis se basa en que las escasas mutaciones relacionadas con la generación de ßA están asociadas a EA autosómica dominante mientras que las mutaciones en el gen que codifica la proteína tau (MAPT) no causan EA sino otra forma de demencia (demencia frontotemporal con parkinsonismo ligada al cromosoma 17, DFT-17).

La HBA propone que la EA es causada por un desequilibrio entre la producción y el aclaramiento del βA, resultando en un aumento de la cantidad de monómeros, oligómeros, fibrillas insolubles y placas[135]. A pesar de la acumulación de βA como explicación causal de la HBA tiene una amplia aceptación, también se ha sugerido que la acumulación del amiloide en fibrillas y, finalmente, en placas son una consecuencia de otros mecanismos primarios y éstos acúmulos podrían considerarse una respuesta neuroprotectora[136-138].

Durante el tráfico normal, la PPA se produce en las neuronas en grandes cantidades y luego es metabolizada rápidamente por una vía amiolidogénica y otra no amiolidogénica[139]. La PPA puede ser transportada por la red trans-Golgi ya sea a la membrana plasmática o directamente a un endosoma[139]. Inicialmente la PPA es cortada en el dominio luminal por la α-secretasa ó por la β-secretasa en la membrana plasmática. La PPA puede ser metabolizada por una secuencia α-secretasa-ϒ-secretasa en la membrana plasmática liberándose una porción secretada soluble de PPA (PPAs) α y un péptido (p3) en el espacio extracelular[139]. Por otra parte, la PPA puede ser

metabolizada en la secuencia β-secretasa (BACE1) -ϒ-secretasa en los endosomas conduciendo a la liberación de βA al espacio extracelular o a su degradación por lisozimas. Una porción de PPA liberada al espacio extracelular puede reinternalizarse rápidamente por un mecanismo mediado por clatrina y metabolizarse en el Golgi, la red trans-Golgi o en endosomas por la BACE y la ϒ-secretasa[129]. Figura 12 y 13.

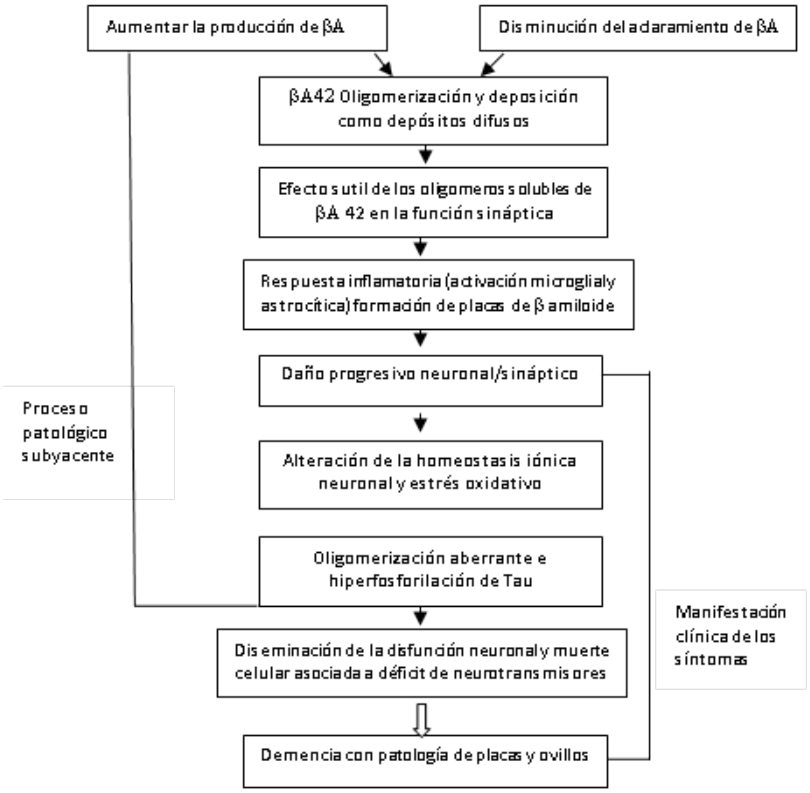


Figura 12. Hipótesis de la cascada amiloide como modelo de eventos patológicos en la EA precipitados por los cambios en el metabolismo de βA. Modificado de Raskin y col (2015).

La eliminación del βA del sistema nervioso central es llevado a cabo por diversos mecanismos, incluyendo fagocitosis por la microglía, mecanismos vasculares y ruptura enzimática. El βA puede depositarse en las áreas perivasculares y afectar las vías normales de drenaje de líquidos intersticiales, solutos y del propio βA en los cerebros afectados por EA. Según la HCB, los cambios graduales en la homeostasis del βA cerebral inicia una cascada de eventos patológicos en la EA que conducen a una disfunción neuronal hasta la muerte celular que se expresan clínicamente por un deterioro cognitivo progresivo hasta la demencia[135]. Los niveles de βA cerebral pueden elevarse por un aumento en su producción y/o una disminución de su aclaramiento. PSN1 y PSN2 están asociadas con un aumento en la producción de βA en formas

hereditarias dominantes de EA. La mayoría de los casos de inicio temprano están asociados a una sobreproducción, mientras que las forma de aparición tardía de la enfermedad está asociada a una disminución del aclaramiento del βA.

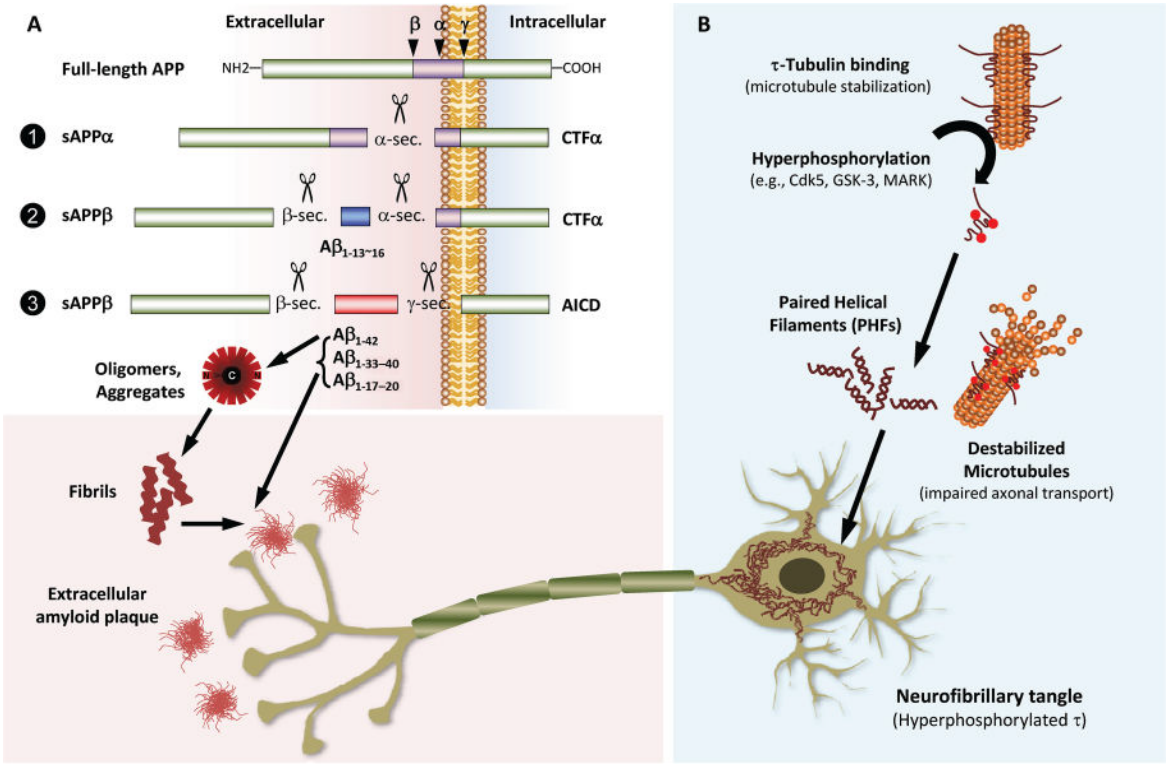


Figura 13.Proceso patogénico de las proteínas βA y tau asociadas a la patogénesis de EA. Tomado de Kahn JH y cols (2013).

Las isoformas βA40 y βA42 son las principales formas tóxicas de βA; de éstas, βA42 es más hidrofóbica, más tóxica y con más propensión a la agregación formando oligómeros, fibrillas y placas amiloides que la isoforma βA40 y otros fragmentos más cortos. Aunque aún requieren confirmación, se ha encontrado que el 30% de los casos de EA de inicio tardío está asociado a una disminución del aclaramiento de βA40 y βA42[140].

Existen microdominios de membrana, conocido como *lipid-rafts*, cuya composición rica en colesterol, esfingolípidos y gangliósidos tipo 1 (GM1) le confiere una fluidez particular a las regiones de membrana en las que se encuentran. Los *lipid-rafts* constituyen plataformas para diferentes interacciones macromoleculares y participan en funciones normales como tráfico

transmembrana, unión a *ligandos* (incluyendo virus), desarrollo axonal y mantenimiento de la integridad de las sinapsis. Los lipid-rafts también han sido implicados en la 1atogénesis de algunas enfermedades degenerativas, entre las cuales se encuentra la EA[140]. Entre otras observaciones se ha encontrado una composición lipídica aberrante de los ácidos grasos polinsaturados en tejidos provenientes de pacientes con EA[142]. En un estudio, a partir de tejido cerebral de pacientes con EA, los autores demuestran que hay una diferencia en las propiedades biofísicas de los *lipid-rafts* dependientes del estadio de la enfermedad y que esas alteraciones se correlacionan con la reducción de insaturaciones en las cadenas acílicas de los fosfolípidos[143].

De manera interesante, investigaciones recientes en áreas corticales e hipocámpicas de humanos han demostrado que las alteraciones en la composición lipídica de los microdominios de membrana se detectan desde los primeros estadios de la EA. Este fenómeno induce consecuencias patofisiológicas en el desarrollo y progreso de la enfermedad, observándose un aumento de la acumulación de β-secretasa así como un aumento de la interacción de esta enzima con la PPA, indicativo de un incremento en la producción del amiloide[144].

Tanto la segregación de la PPA como de β-secretasa en los *lipid-rafts* en el aparato de Golgi y endosomas podrían constituir un paso crucial en la vía amiloidogénica. Aunque la PPA dentro de los conglomerados de *lipid-rafts* parece ser cortada por la de β-secretasa, la PPA fuera de estos dominios es procesada por α-secretasa. Por lo tanto, la generación de βA podría estar determinada por las interacciones dinámicas de la PPA con los *lipid-rafts.* De hecho, en un estudio reciente se demuestra que las interacciones β-secretasa/ PPA y la microviscosidad en los *lipid-rafts* presentan una fuerte correlación positiva, concluyendo que estos microdominios modulan la convergencia de la maquinaria amioidogénica hacia los *lipid-rafts*[143].

En la figura 12 se muestra un modelo de los eventos patológicos en la EA según la hipótesis de βA.

5.3 Bases neuropatológicas de los síntomas y evolución de la EA

Aunque hay evidencia de casos de EA con inicio en regiones frontotemporales o parietooccipitales[124] en la mayoría de los casos la EA se inicia en los LTM, considerados áreas críticas para la información exteroceptiva y memoria.

La patología asociada a tau comienza en las regiones hipocámpica y transentorrinal y eventualmente se disemina a través de redes neuronales siguiendo una progresión espacial de ONF que se extienden hacia la corteza superolateral[145]. Basados en estudios de autopsias, la cantidad y localización de los ONF se correlaciona con la severidad de la enfermedad[144].Se están iniciando estudios de PET con trazadores que se unen a la proteína tau de los ONF y podrían, en el futuro, ser de utilidad en el diagnóstico de la EA y en la monitorización de la progresión. Aunque la cantidad de ONF, la pérdida neuronal y de sinapsis se correlacionan significativamente con la gravedad de la demencia[147,148], no ocurre lo mismo con la carga de amiloide que no se correlaciona con la gravedad.

En procesos degenerativos como la EA hay una pérdida de conexiones y del número de neuronas. Pero también se ponen en marcha algunos procesos que en condiciones normales pueden producir una fase inicial de hipertrofia cortical y aumentar el número y tamaño de las prolongaciones dendríticas por acción de neurotrofinas en receptores p75, tanto en hipocampo como en el neocortex, aunque estos mismos mecanismos contribuyan, posteriormente, al proceso degenerativo por estrés oxidativo, tal como predice el estudio de tetraploides[149].

5.4 Conversión a demencia

Se puede afirmar que prácticamente todos los pacientes con EA grave han pasado por los cambios secuenciales neuropatológicos descritos previamente. Sin embargo, las manifestaciones clínicas iniciales de la EA tienen un alto nivel de solapamiento con las características cognitivas propias del envejecimiento normal. Inicialmente suelen haber quejas subjetivas de memoria no evidenciadas en los test neuropsicológicos y un periodo correspondiente al DCL, en el cual se

detectan ciertos cambios en los rendimientos neuropsicológicos pero cuya intensidad no produce un impacto significativo en las actividades habituales ni en las relaciones interpersonales del paciente.

La tasa de conversión del DCL a demencia es muy variable, dependiendo de los criterios utilizados, los grupos etarios, y de si se trata de estudios de series de casos en consultas hospitalarias o estudios poblacionales, siendo de 10-15% en los primeros y 0,5 a 10% en los epidemiológicos[113,150,151].

La detección de factores de riesgo para la conversión a demencia ha sido el centro de atención de muchos investigadores en busca de marcadores séricos, de imágenes, LCR y cognitivos[125].

Los estudios secuenciales de atrofia (neuropatológicos, tomográficos y RMN) y de neuroimágenes funcionales (SPECT de perfusión, f-RMN y PET con 2-[F-18] fluoro-2-desoxi-D-glucosa y los estudios de conectividad funcional) muestran variaciones cronológicas que se relacionan con los cambios temporales en los test neuropsicológicos, escalas funcionales globales, de actividades cotidianas y de habilidades instrumentales[152-156]. Pero los estudios de detección de la carga de amiloide (PIB-PET, florbetapir, florbetaben) correlacionan sólo con los estadios iniciales hasta alcanzar un "platou" lo cual concuerda con la HCA propia de esta etapa[156].

La disminución de ßA42 y el aumento de la forma ßA40 y la proteína tau (total y fosforilada) en LCR se han propuesto como biomarcadores para el diagnóstico de EA[157-160], ya que estos cambios son significativos respecto a los controles, pero la sensibilidad y especificidad en fases tempranas aún es motivo de controversias. Respecto a los puntos de corte, existe gran variabilidad, sobre todo para los niveles de ßA, aunque los estudios de seguimiento desde la normalidad psicométrica podrían contribuir a delimitar los puntos de inflexión en fases muy

precoces de la enfermedad en sujetos cuyos rendimientos cognitivos no alcanzan el umbral detectable por los test neuropsicológicos de uso habitual[161,162]. Ver tabla 14.

Tabla 14. Valores basales en sujetos que permanecieron normales vs sujetos que desarrollaron síntomas clínicos de DCL o Demencia debida a EA

Medida de LCR	Permanecen normales	Progresan a DCL o EA
ßA 1-42, pg/mL	414.99 (92.5)	339.40 (114.8)
t-tau, pg/mL	64.86 (25.92)	94.63 (48.0)
p-tau, pg/mL	34.79 (13.44)	49.54 (23.79)
t-tau/ ßA 1-42	0.17(0.13)	0.34 (0.27)
p-tau/ ßA 1-42	0.09 (0.09)	0.19(0.16)

Tomado de Moghekar y cols. (2013).

En plasma se ha propuesto la enzima GSK3b[164,165], el aumento de clusterina, (Apo J), que aumenta en plasma a medida que la enfermedad progresa[145,165-168], un set de lípidos[169], un panel de algunas proteínas[170] y, más recientemente, la detección de péptidos próximos a βA (AβAPs)[171].

5.5 Neuropsicología y conversión a demencia

Desde el punto de vista cognitivo la forma amnésica, detectada mediante los test neuropsicológicos, conforma el grupo de mayor riesgo para la conversión a demencia. Se sabe, además, que al inicio de la enfermedad hay alteraciones en la capacidad de organización de la información (funciones ejecutivas) y dificultades para procesar información simultánea[172-174] pero que, por ahora, no constituyen un marcador neuropsicológico predictivo de conversión y es una característica que comparte con otras situaciones clínicas tales como la depresión, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple y encefalopatía isquémica. Se ha diseñado una gran cantidad de test para valorar la memoria (Weschler, aprendizaje verbal de Rey, test de aprendizaje verbal California –CVLT, Test del recuerdo libre y selectivamente facilitado, entre muchos) y otro tanto para las funciones ejecutivas (Battery for assessment of disexecutive

syndrom -BADS, Torre de Londres, Stroop, Trail Making Test -TMT, etc.). Estos test han sido diseñados para valorar estas funciones en pacientes con déficit específicos debidos a lesiones cerebrales discretas bajo la premisa de una división entre áreas funcionales: exclusivamente ejecutivas (predominantemente frontales) o exclusivamente mnemónicas (temporales mediales). También existen test de cribado y baterías de complejidad variable para valorar múltiples dominios cognitivos para el diagnóstico de demencia (Minimental State Examination, MoCa, Camdex, Test Barcelona) que valoran diferentes funciones específicas por separado, aunque luego son integradas en un puntaje general.

5.6 Tareas duales o *dual-tasks*

La capacidad para realizar más de una cosa a la vez ha sido foco de estudio en la literatura sobre memoria y atención en humanos. La evidencia a partir de estudios en voluntarios sanos sugiere que puede haber una función cognitiva identificable que sea responsable de la coordinación de una tarea tipo "dual" o "multitask" para su ejecución como una tarea global[25,174]. Aunque hay estudios que concluyen que las tareas simultáneas y la alteración de cada uno de sus componentes por separado, están en relación a la suma de áreas cerebrales involucradas en cada una en forma independiente, estudios más recientes sugieren que la simultaneidad de tareas puede relacionarse a áreas específicas como una función cerebral discreta[175,176].

La alteración en esta capacidad de coordinación ha sido reportada en EA, incluyendo la afectación de la memoria de trabajo[177].y tareas simultáneas como "talking while wallking" [178]. Este déficit aumenta a medida que la enfermedad progresa[179] pero, hasta ahora, no se ha logrado separar los individuos con quejas de memoria sin EA de aquellos que sí la tienen en la fase pre-demencia de la enfermedad, mostrando un alto nivel de solapamiento en los resultados, incluso con los rendimientos del envejecimiento normal.

Aunque se ha reportado la relación entre la alteración en dual-tasks y memoria en pacientes con DCL, hasta nuestro conocimiento, solo se han incluido la memoria inmediata y la memoria de

trabajo en la investigación del proceso de codificación y recuperación de la información en este tipo de paradigma, a pesar de que la memoria episódica es considerada la más relevante en la EA, tanto para el diagnóstico de demencia como para predecir la conversión a demencia. Más recientemente, se ha reportado la ausencia de diferencias significativas entre los pacientes ancianos con DCL y ancianos sanos cuando se ajustan los rendimientos a las capacidades individuales[180].

6.- Sistemas de compensación en las fases pre-demencia de la EA

Los estudios de neuroimágenes funcionales y de carga de ßA por PET[181] en pacientes con DCL que posteriormente convierten a EA establecida (demencia) muestran una alteración en otras áreas distintas de las temporales mediales, sobre todo a nivel frontal y parietal, las cuales pueden mostrar hiperactivación como se ha demostrado recientemente[73,156,174,182-185] y, previamente, mediante MEG[186-189].Es posible que esta hiperactividad se inicie en los mismos hipocampos en estadios muy tempranos de DCL, cuando estas estructuras tienen lesiones parciales[190-192].

Estos hallazgos apoyan la idea de que las alteraciones en la EA debidas a las lesiones iniciales, restringidas a los hipocampos, podrían estar compensadas por un periodo prolongado en la fase preclínica de la enfermedad por otras áreas que, en condiciones normales, juegan un papel preponderante en funciones cognitivas no mnemónicas. Esto explicaría el hecho de que los test de memoria y los de funciones ejecutivas, valorados por separado, no muestran una clara diferencia respecto a los controles, en la fase pre-demencia de la EA.

7.- DCL: integrando la información de las neurociencias al ámbito clínico

El hecho de que los test de memoria y los de funciones ejecutivas, valorados por separado, no muestren una diferencia significativa respecto a los controles en el periodo prodrómico de la EA apoyan la idea de que las lesiones iniciales, restringidas a los hipocampos, podrían estar compensadas por un periodo largo de tiempo por otras áreas que, en condiciones normales, juegan un papel preponderante en funciones cognitivas no mnésicas.

Las alteraciones de memoria para material reciente, ligadas a lesiones temporales mediales, por una parte y el síndrome disejecutivo por lesiones frontales, por la otra, son consistentes con el modelo de doble disociación de Teuber, presentes en las demencias por EA y la degeneración lobar frontal y temporal (DLFT) respectivamente. Sin embargo, si en los estadios iniciales de la EA se ponen en marcha mecanismos compensatorios, como podría inferirse de la hiperactividad en estudios funcionales de neuroimágenes, los test basados en el modelo de doble disociación, que intentan separar funciones imbricadas, pueden carecer del poder suficiente para diferenciar a estos pacientes de los que tienen síntomas similares en otras condiciones como en el envejecimiento normal.

Durante este periodo muchos individuos tienen conciencia de su déficit incluso durante el lapso correspondiente a quejas subjetivas de memoria, en las cuales no hay alteraciones neuropsicológicas objetivas, es frecuente que refieran expresiones como: “salgo bien en los tests pero no estoy funcionando bien en la vida real y ya no puedo hacer varias cosas a la vez como antes”; “tengo la cabeza en otra parte y pierdo el hilo de la conversación”; “voy a decir algo y, si me interrumpen, se me olvida lo que era”.

Si tal como se propone en las nuevas teorías compensatorias cerebrales, parte de las redes que habitualmente participan en otras funciones deben tomar el “comando” de la memoria durante la EA prodrómica, se puede predecir que dichas redes sean menos eficientes en estos individuos, con estructuras mediales temporales ya debilitadas o ausentes, que en aquellos que presentan las

mismas quejas de memoria, pero que no tienen la enfermedad y, por lo tanto, con hipocampos, parahipocampos y corteza entorrinal indemnes y que no necesitan redes auxiliares.

En este trabajo se presenta el desarrollo un nuevo paradigma que valora la memoria mientras el paciente debe realizar una tarea simultánea de categorización con cada uno de los elementos que debe memorizar (*In-out-test*). Se pretende así, diferenciar al grupo de individuos con quejas subjetivas de memoria o con déficit cognitivo leve que no harán la conversión a demencia respecto al grupo de características similares que sí harán tal conversión[193].

Según este modelo, el déficit de memoria en estadio prodrómico de la EA puede ser desenmascarado cuando dichas redes son saturadas por una actividad predominantemente ejecutiva sin poder compensar la actividad mnésica ya defectuosa por las lesiones temporales mediales a pesar de que la función cerebral "multitask" esté aún preservada según los resultados previos.

En el *In-out-test* se le pide al paciente que memorice una serie de 6 palabras en el mismo orden dichas por el evaluador. Cada palabra corresponde a un objeto que, a su vez tiene una de dos categorías opuestas: habitualmente se encuentra dentro de una casa o fuera de una casa. Cada vez que el paciente repite una de las palabras debe señalar el recuadro correspondiente según la categoría que corresponda: el dibujo de la casa si la categoría es "dentro" o el recuadro negro si es "fuera". Después el paciente debe realizar la tarea por sí mismo. Hay una curva de aprendizaje, una tarea de interferencia y finalmente se valora la memoria.

En un estudio reciente se valoraron pacientes con DCL y controles, encontrando diferencias significativas entre ambos grupos, siendo mayores estas diferencias en *In-out-test* que en los sub-test de una batería de cribado, el test de los 7 Minutos[194]

.

En resumen, la EA en la fase prodrómica no ha podido ser diagnosticada clínicamente de manera fiable hasta ahora. El paradigma "multitasking" es un modelo de investigación que ha aumentado la diferenciación de grupos de individuos con demencia de los individuos sanos, pero con un alto nivel de solapamiento con los rendimientos de personas mayores sanas en fases iniciales y, por lo tanto, los resultados no son aplicables al diagnóstico individual en la práctica clínica. Este paradigma ha logrado incorporar la memoria inmediata como uno de sus componentes, pero no la memoria a corto y largo plazo.

MARCO EMPÍRICO

II PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS

Las manifestaciones clínicas iniciales de la EA tienen un alto nivel de solapamiento con las características cognitivas propias del envejecimiento normal. Inicialmente suelen haber quejas subjetivas de memoria no evidenciadas en los test neuropsicológicos, pero luego van secundadas por un periodo denominado deterioro cognitivo leve (DCL) en el cual se detectan ciertos cambios en los rendimientos neuropsicológicos, pero cuya intensidad no produce un impacto significativo en las actividades habituales ni en las relaciones interpersonales del paciente.

La tasa de conversión del DCL a demencia es muy variable, dependiendo de los criterios utilizados, los grupos etarios y de si se trata de estudios de series de casos en consultas hospitalarias o estudios poblacionales[113,150,151]. Un meta-análisis concluye que la tasa de conversión a demencia en la población no hospitalaria está entre 5 y 10% aproximadamente y que la mayoría de los individuos con DCL no progresará a demencia aún después de 10 años de seguimiento[182].

La detección de factores de riesgo para la conversión a demencia ha sido el centro de atención de muchos investigadores en busca de indicadores cognitivos y biomarcadores[125]. En una revisión reciente se concluye que los marcadores de neuroimagen y de LCR demuestran su utilidad en predecir la progresión de la EA y en la determinación de la etiología. No obstante, es necesaria una estandarización antes de formar una base sólida para criterios diagnósticos fundamentada en este tipo de biomarcadores. Por otra parte, estos mismos autores señalan que aunque los marcadores en sangre tienen un enorme potencial, aún no satisfacen los criterios como biomarcadores efectivos en el diagnóstico de la EA.

En procesos degenerativos como la EA se produce una disminución del número de neuornas y una pérdida de conexiones entre ellas, pero también se ponen en marcha algunos procesos que pueden producir una fase inicial de hipertrofia cortical y aumentar el número y tamaño de las prolongaciones dendríticas, tanto en el hipocampo como en el neocórtex. Los estudios de

neuroimagen funcional[181] y de carga de ßA por PET[156] en pacientes con DCL que posteriormente convierten a demencia, evidencian una alteración en otras áreas distintas del LTM, sobre todo a nivel frontal y parietal, las cuales pueden mostrar hiperactivación[73,181-186]. Esta hiperactividad se inicia en los propios hipocampos en estadios muy tempranos del DCL, cuando las lesiones en estas estructuras aún son parciales[155,192,194-197].

Desde el punto de vista cognitivo se sabe que la forma amnésica, detectada mediante los test neuropsicológicos, conforma el grupo de mayor riesgo para la conversión a demencia. Se sabe, además, que al inicio de la enfermedad hay alteraciones en la capacidad de organización de la información (funciones ejecutivas) y dificultades para procesar información simultánea[172-174,194] pero que, por ahora, no constituyen un indicador neuropsicológico predictivo de conversión y es una característica que comparte con otras situaciones clínicas tales como depresión, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, encefalopatía isquémica e incluso envejecimiento normal.

Se ha desarrollado una gran cantidad de test para valorar la memoria y otro tanto para las funciones ejecutivas. Estos test han sido diseñados para estudiar estas funciones en pacientes con deterioro específicos, debidos a lesiones cerebrales discretas, bajo la premisa de una división entre áreas funcionales: exclusivamente ejecutivas (predominantemente frontales) o exclusivamente mnemónicas (temporales mediales). También existen test de cribado y baterías de complejidad variable para el diagnóstico de demencia, que están dirigidos a valorar diferentes funciones específicas, pero por separado, que luego son integradas en una puntuación general.

El ***In-out-test*** evalúa la memoria mientras el paciente realiza una tarea simultánea de categorización con cada uno de los elementos que debe memorizar. Esto constituye un método basado en un sistema tipo *"dual task",* una de cuyas partes es el recuerdo ordenado de una lista de palabras y la otra tarea es una categorización dicotómica según la pertenencia de los elementos a su ubicación "*dentro-fuera*" de la casa. De esta manera, se predice que las redes

neuronales que participan en el componente ejecutivo, tengan menor probabilidad de participar en el componente mnemónico de la tarea. El test fue diseñado con el propósito de detectar la susceptibilidad de conversión a demencia en aquellos pacientes que aún están en fase pre-demencia.

En el presente trabajo se utiliza el *In-out-test* en el contexto del estudio PROA (CEIC HUGCDN 130004) para la valoración de pacientes en fase pre-demencia, estudio de potenciales biomarcadores e investigar las características relevantes que permitan el diagnóstico precoz de la EA.

La presente tesis está conformada por dos partes:

1) Un estudio preliminar para valorar la capacidad del *In-out-test* para detectar la EA en fase pre-demencia en el ámbito de la consulta de Neurología general.

2) Un estudio comparativo de los rendimientos cognitivos obtenidos en el *In-out-test* con los obtenidos en diferentes test que conforman una batería neuropsicológica y con biomarcadores en LCR.

Se pretende así, diferenciar al grupo de individuos con quejas subjetivas de memoria o con deterioro cognitivo leve que no harán la conversión a demencia respecto al grupo de características similares que sí harán tal conversión.

Por lo tanto, el **objetivo general** de la presente tesis consiste en determinar si el ***In-out-test*** predice la conversión a demencia en pacientes con quejas de memoria y pacientes con deterioro cognitivo leve. Partiendo de este punto, se definen las hipótesis planteadas y los objetivos concretos de cada etapa del presente estudio.

Hipótesis:

1.- Los rendimientos en memoria episódica de pacientes con quejas subjetivas de memoria o deterioro cognitivo leve, evaluados mediante el ***In-out-test***, serán inferiores en el grupo que hará la conversión a demencia.

2.- Los rendimientos en el ***In-out-test*** están menos influidos por la edad y los años de educación formal que otros test neuropsicológicos de uso habitual.

3.- Los resultados obtenidos en el ***In-out-test***, definirán, de forma estadísticamente significativa, los grupos diagnósticos estudiados: individuos con rendimientos cognitivos normales, con deterioro cognitivo leve y con demencia.

4.- La elevación de la proteína tau fosforilada y la disminución de proteína Aß42 en LCR se asocian a bajos rendimientos en el ***In-out-test***.

Objetivos:

1.- Obtener los datos sobre la presencia o no de conversión a demencia dentro de los 3 años siguientes de la valoración basal.

2.- Estudiar la posible influencia de la edad y los años de educación formal en los rendimientos del ***In-out-test*** y compararlos con los rendimientos de otros test neuropsicológicos de uso habitual, como son el Test de Recuerdo Libre y Selectivamente Facilitado (FCSRT siglas en inglés) y la Figura Compleja de Rey.

3.- Comprobar la validez convergente y discriminante del *In-out-test* con respecto a otros test neuropsicológicos y escalas instrumentales y de actividades de la vida diaria, de uso habitual en el diagnóstico de deterioro cognitivo leve y demencia.

III MÉTODOS

1. Participantes

En el presente trabajo se evaluó a 215 sujetos en dos momentos distintos, correspondientes a las dos etapas que lo conforman, según se muestra a continuación:

En la primera etapa, diseñada para valorar la capacidad de predecir la conversión de DCL a demencia a través del tiempo, inicialmente se evaluaron 121 personas de ambos géneros, con educación formal entre los 0 y los 20 años de educación, siempre y cuando supieran leer. Debido a que el objetivo general es valorar el potencial de conversión a demencia, se seleccionaron los pacientes mayores de 59 años de edad. La muestra estudiada es de 13 controles, 43 pacientes con QSM, 54 pacientes con DCL y 11 pacientes con EA. En el estudio de conversión a demencia, dentro de los siguientes tres años, la muestra se redujo a 89 pacientes, ya que algunos fallecieron, otros se negaron a realizar las pruebas de seguimiento y algunos no pudieron ser localizados.

En la segunda etapa, para el estudio comparativo de los rendimientos en *In-out-test* con los obtenidos en una batería neuropsicológica y con los biomarcadores para EA, la muestra quedó conformada por 94 participantes, distribuidos de la siguiente manera: 32 sujetos con rendimientos cognitivos normales, 32 con deterioro cognitivo leve y 30 con demencia leve a moderada.

El reclutamiento se realizó de forma incidental, mediante la difusión del proyecto PROA (HUGCDN CEIC 13004), de viva voz y mediante la información a familiares de pacientes visitados en la consulta de neurología del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. La participación fue siempre voluntaria, no remunerada y requirió de la lectura y aprobación de una

---

Nota Aclaratoria: *Debido a que el presente trabajo consta de dos etapas con características particulares, se explicarán los métodos generales del estudio y, a continuación, se detallan los métodos, resultados y conclusiones de cada una de las etapas para, finalmente, realizar un apartado de conclusiones generales.*

hoja de información y la firma de un consentimiento informado por parte del participante y de un allegado en caso de que el participante sea un paciente (Anexo 1). La participación estuvo sujeta a los criterios de inclusión, exclusión y permanencia, que se detallan, respectivamente, en las Tablas 15, 16 y 17.

Tabla 15. Criterios de inclusión

1. Personas mayores de 59 años y que sepan leer.
2. Pacientes que acuden a Consultas Externas de Neurología por quejas de memoria o personas de la comunidad sin quejas de memoria que acepten participar en el estudio como parte del grupo control.
3. Firma del participante y del allegado del consentimiento informado.
4. Destrezas académicas mínimas: pacientes que sepan leer.

Tabla 16. Criterios de exclusión

1. Presencia de demencia con GDS> 4.
2. Trastornos sensitivos, motores y/o cognitivos sugerentes de lesiones cerebrales discretas (apraxia, agnosia, afasia) en la evaluación de cribado.
3. Antecedentes de retraso mental y trastornos mentales graves.
4. Historia de lesiones cerebrales o traumatismos craneales graves.
5. Enfermedades sistémicas descompensadas y/o delirium en los últimos 30 días para el momento de la valoración de cribado (visita 0).
6. Enfermedades graves que supongan una esperanza de vida inferior a 5 años.
7. Historia de alcoholismo o de consumo perjudicial de alcohol o adicciones a drogas.
8. Tratamiento con anticolinesterásicos y/o.
9. Tratamientos en los 30 días previos a la visita de cribado con más de un antidepresivo o uso de benzodiacepinas, excepto en dosis única nocturna.
10. Participación en otros estudios No EPA o EPA.
11. Trastornos perceptivos visuales o auditivos que, a juicio del clínico, puedan interferir en los resultados de los test.
12. Falta de voluntad o incapacidad del participante, allegado o ambos, para colaborar adecuadamente en el estudio.
13. Sospecha de otras causas de demencia distintas a Enfermedad de Alzheimer, ya sea por impresión clínica o por hallazgos de laboratorio o de

neuroimagen.

14. Limitaciones funcionales en el momento de la evaluación de cribado, tales como disnea, hipofonia severa, dolor continuo que requiera movilización frecuente, limitaciones mecánicas graves de extremidades superiores, intolerancia a la sedestación (motoras, mareos, vértigos).

15. Infecciones crónicas conocidas, tales como: VIH, Lúes terciaria, tuberculosis activa.

Tabla 17. Criterios de permanencia o retirada del estudio

1.- Los participantes que, con posterioridad a la visita de cribado e inclusión en el estudio, presentaran alteraciones de la conciencia y/o delirium, serán evaluados neuropsicológicamente al menos un mes después del episodio o del alta hospitalaria.

2.- El participante podrá retirarse voluntariamente, en cualquier fase del estudio

2. Instrumento: *In-out-test* *

2.1 Antecedentes y diseño

Para el diseño del *In-out-test* se han tomado en cuenta las recientes teorías compensatorias cerebrales. Si parte de las redes que habitualmente participan en otras funciones deben tomar el "comando" de la memoria durante la EA en fases iniciales, se puede predecir que dichas redes sean menos eficientes en estos individuos, con estructuras mediales temporales ya debilitadas o ausentes, que en aquellos que presentan las mismas quejas de memoria, pero que no tienen la enfermedad y, por lo tanto, con LTM indemnes que no requieren redes auxiliares para la memoria. Bajo esta premisa, se desarrolló este paradigma que valora la memoria mientras el paciente debe realizar una tarea simultánea de categorización y memorización. La idea es saturar las posibles redes auxiliares con una tarea no mnemónica y lograr así una interferencia en el proceso de codificación, debilitando la huella mnésica. De esta manera se pretende diferenciar al grupo de individuos con quejas subjetivas de memoria o con déficit cognitivo leve que no harán la conversión a demencia respecto al grupo con características similares que sí harán tal conversión[193].

En el *In-out-test* se escogieron 6 palabras de uso común correspondiente a objetos que pueden ser clasificados como habitualmente *dentro de una casa* o *fuera de una casa*, esta categorización se escogió por el bajo nivel de conocimiento requerido y así, en lo posible, evitar el impacto de la educación formal en los rendimientos del test. El número par de palabras permite que haya un número igual en ambas categorías. La escogencia de los objetos a memorizar se hizo de manera consensuada con cuatro neuropsicólogos, en base a experiencia personal y se tomaron en cuenta la frecuencia de uso, el conocimiento de estos objetos y posibles factores de confusión fono-semánticos, así como ambigüedades en las categorías.

---

*Nota del Autor: El ***In-out-test*** ha sido incluido en el Registro General de la Propiedad Intelectual bajo el número GC-173-12. Anexo 4.

Para la selección de las 6 palabras se realizaron 4 combinaciones con 24 palabras y se escogieron 6 de ellas. Se hizo especial énfasis en evitar que los objetos de la categoría *fuera de la casa* pertenecieran en algún otro contexto a la categoría *dentro de la casa.* El grupo de palabras quedó conformado por TAZA, AVIÓN, ESCOBA, SARTÉN, CARRETERA, IGLESIA.

2.2. Descripción

Para la realización del test, frente al individuo que va a ser evaluado se coloca una lámina con una imagen de 6 filas formadas por un par de cuadros cada una. Uno de los cuadros contiene el dibujo de una casa y el otro es un cuadro negro. Cada palabra corresponde a un objeto que, a su vez, pertenece a una de dos categorías opuestas según si habitualmente se encuentra "*Dentro de una casa*" o "*Fuera de una casa*". Cada vez que el paciente repite una de las palabras debe señalar, simultáneamente, el recuadro correspondiente a su categoría, es decir: el dibujo de la casa si la categoría es "*Dentro*" o el recuadro negro si es "*Fuera*". Después el paciente debe realizar la tarea por sí mismo. Hay 10 oportunidades para lograr el aprendizaje de la secuencia correcta. Hay una curva de aprendizaje, una tarea de interferencia y finalmente se valora la memoria. Anexo 2.

2.3 Instrucciones de administración.

Parte I (aprendizaje de la serie ordenada-ASO)

Para el paciente:

Le voy a decir seis palabras que quiero que memorice y que más tarde le pediré que las diga usted. Algunas corresponden a objetos que habitualmente están dentro de una casa y otras fuera. Cuando le mencione la primera palabra debe repetirla y señalar, en la primera fila, el recuadro de la casita si corresponde a "dentro de casa" o el otro recuadro si corresponde a "fuera de casa". Después haremos lo mismo con la segunda palabra en la segunda fila, luego lo mismo en la tercera… y así sucesivamente hasta la última fila con la última palabra. Cuando

terminemos la lista usted debe intentar repetir de memoria y en el mismo orden todas las palabras a la vez que señala en cada fila el recuadro correspondiente. Intente recordar el máximo número de palabras. Repetiremos el ejercicio varias veces. Anexo 3

Para el evaluador:

Se van diciendo las palabras una a una. Cada vez que mencione una palabra, el paciente debe repetirla mientras señala, simultáneamente, el recuadro correcto y en orden ascendente de la lámina de dibujos según corresponda hasta la fila número 6. Después se pide al paciente que diga todas las palabras en el mismo orden, mientras simultáneamente señala el cuadro (dentro o fuera) en la fila correspondiente, hasta donde recuerde. Solo son válidas las palabras encadenadas en el orden correcto; si el paciente menciona otra palabra fuera del orden establecido o una fabulación se le hace saber que es incorrecta y no se le permite que pase a la fila siguiente. Cuando se detenga se dan 10 segundos de espera antes de pasar al siguiente intento, anotando el número de aciertos. Se repite hasta que el paciente logre 3 columnas completas correctas en forma consecutiva o a los 10 intentos si no lo logra. Si no logra recordar la primera palabra en 5 intentos se suspende la curva de aprendizaje y se pasa a la siguiente fase.

Interferencia (de 2 minutos y medio a 3)

Durante este intervalo de tiempo se indica al evaluado que debe restar de 3 en 3 desde 30 y luego se le pide que cuente hasta 20 directa e inversamente. Si realiza estas tareas sin llegar al tiempo mínimo de interferencia, se emplean otras tareas con números como, por ejemplo, sumas y restas. La función principal de este periodo es evitar la repetición subvocal de las palabras a memorizar, sin importar la corrección en la ejecución de la tarea de interferencia.

Parte II (memoria ordenada de serie-MOS)

En esta parte el paciente debe recordar la serie de palabras que aprendió antes, en el mismo orden y señalando el recuadro correspondiente en cada fila. Cuando se detenga después de una

palabra se esperan 15 segundos y se pasa a la siguiente fase.

Parte III (memoria aleatoria de la serie-MAS)

Se retira la lámina de dibujos y se pide al paciente que diga todas las palabras que recuerde sin importar el orden. A estas se suman las que hayan sido nombradas adecuadamente en la parte II. Si ha recordado todas las palabras en la parte anterior se omite la parte III y se toman automáticamente como correctas las 6 palabras en esta parte.

2.4. Puntuación

En la hoja de registro se recogen los siguientes datos. Anexo 5:

Aprendizaje: 0,20 puntos por cada palabra correcta (máximo 12 puntos)

Memoria ordenada: 0,5 por cada palabra (máximo 3 puntos)

Memoria aleatoria: 0,5 por cada palabra (máximo 3 puntos)

Bonificación por lograr al menos una serie completa en aprendizaje (1 punto)

Bonificación por lograr al menos 3 series completas consecutivas en aprendizaje (1 punto)

Puntuación total: suma de todos los anteriores (máximo 20 puntos).

IV. PRIMERA ETAPA

Estudio preliminar

1. Participantes. Primera etapa

Se realizaron 121 evaluaciones iniciales con la siguiente distribución: 13 controles, 43 pacientes con QSM, 54 pacientes con DCL y 11 pacientes con EA; con una restricción a 110 individuos.

Dado que la población de riesgo para EA se ubica en rangos etarios mayores, se restringió la muestra a mayores de 59 años que, tras la muerte biológica y estadística, quedó finalmente formada por 89 sujetos para el estudio de conversión. El reclutamiento se realizó en 2008 con seguimiento dentro de los siguientes 3 años. Se utilizaron los criterios de inclusión y exclusión descritos anteriormente.

2. Instrumentos

In-out-test (descrito en el apartado de métodos, página 93).

MiniMental State Examination (MMSE) [198].

Global Deterioration Scale (GDS) [199].

Fluidez verbal de animales[200].

3. Procedimientos

Previamente a la administración de los instrumentos, se realizó una entrevista médica y examen neurológico; se recogieron los datos sociodemográficos, antecedentes médicos e historial de tratamientos. Además se comprueba si el paciente es apto según criterios de inclusión/exclusión.

Los sujetos del estudio fueron valorados mediante el *In-out-test,* una escala de estadiaje global de la demencia tipo Alzheimer (Global Dementia Scale -GDS-), el test de cribado cognitivo Mini Mental State Examination (MMSE) y la fluidez verbal semántica con la producción de animales en un minuto. Se realizaron evaluaciones periódicas desde 2008 a 2011.

En las visitas posteriores se valoró si se producía cambio de diagnóstico a demencia según la impresión clínica, empeoramiento de las actividades de la vida diaria mediante una entrevista semiestructurada, y disminución de la puntuación en MMSE por debajo de 24 puntos[201]. Para el diagnóstico de EA se tomaron en cuenta tanto al grupo de pacientes con diagnóstico clínico de EA, en el momento de la primera valoración, como a la posterior conversión a demencia en valoraciones posteriores. Esta última condición indica el diagnóstico de pre-demencia, es decir tenían EA sin cumplir aún criterios diagnósticos de demencia en la evaluación basal.

4. Resultados

La muestra basal quedó conformada por 110 participantes, (61 mujeres; 49 hombres). Edad media 72.70 años (45-89, SD 8.52). Años de educación formal media 6.09 años (0-18, SD 4.28), donde SD corresponde a la desviación estándar. Los estadísticos descriptivos con los rendimientos medios en MMSE y GDS se muestran en la tabla 18.

Tabla 18. Estadísticos descriptivos de la muestra de la primera etapa.

	N	Mínimo	Máximo	Media	SD
Años de edad	110	45,00	89,00	72,7000	8,51933
Educación formal	108	,00	18,00	6,0853	4,28250
MMSE	109	15,00	30,00	25,9303	3,49750
GDS basal	110	1,00	4,00	2,5545	,80806

MMSE: Minimental Estate Examination. GDS: Global Deterioration Scale

En la tabla 19 se muestran también los estadísticos descriptivos de los distintos rendimientos en el *In-out-test*.

Tabla 19. Estadísticos descriptivos de los rendimientos en *In-out-test* de la primera etapa

	N	Mínimo	Máximo	Media	SD
Columnas usadas	110	2,00	10,00	8,0364	2,53752
Cadena máxima de serie	110	,00	6,00	3,8909	2,17300
Memoria organizada de serie (MOS)	110	,00	6,00	2,2636	2,27341
Memoria aleatoria de serie (MAS)	110	,00	6,00	3,6909	2,04870
Puntuación total *In-out-test*	110	,00	194,00	82,8000	59,91045
Aprendizaje de serie ordenada (ASO)	110	,00	114,00	46,1909	33,65570

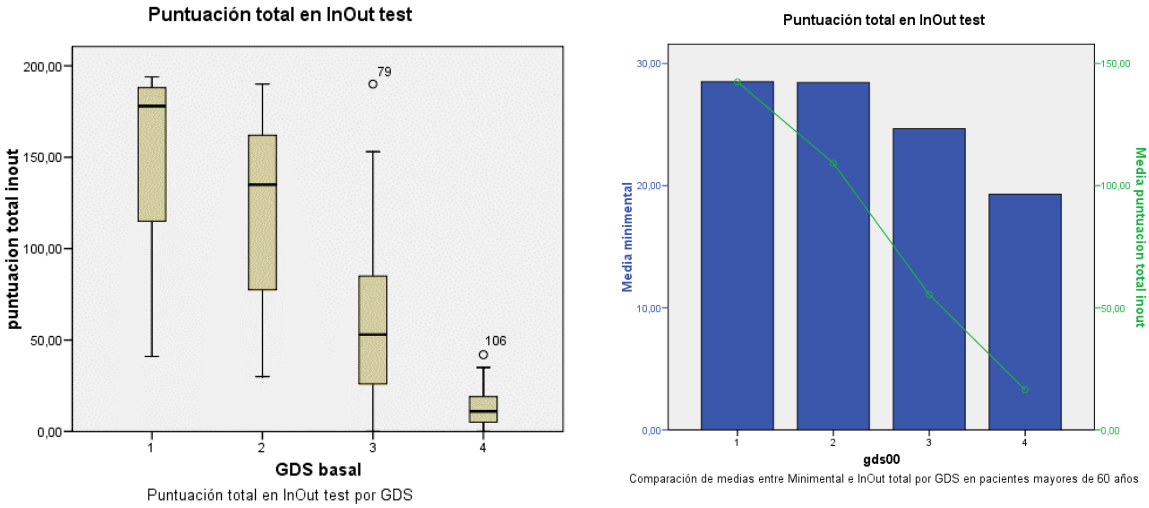
En la tabla 20, los descriptivos en MMSE, las puntuaciones en memoria aleatoria y puntuación total, del *In-out-test*, para cada grupo de GDS (1, 2, 3, y 4).

Tabla 20. Rendimientos en *In-out-test* y MMSE por GDS en la primera etapa

GDS basal		**Memoria aleatoria de serie (m2)**	**Puntuación total *In-out-test***	**MMSE**
1	Media	5,6154	153,0000	28,8538
	N	13	13	13
	SD	,65044	48,17157	2,01106
2	Media	4,7727	120,4545	28,4545
	N	44	44	44
	SD	1,55315	50,42307	1,69067
3	Media	3,1887	60,0755	24,7226
	N	53	53	53
	SD.	1,98123	44,34604	2,42484
4	Media	1,2727	14,9091	19,3000
	N	11	11	11
	SD	1,10371	13,83080	2,45176
Total	Media	3,8512	87,9091	26,0867
	N	121	121	121
	SD.	2,03986	60,73920	3,47468

En la figura 14 se muestran las diferencias entre grupos por GDS (1, 2, 3 y 4). Se calculó la U de Mann Whitney, y la W de Wilcoxon para las diferentes variables del *In-out-test*, así como para MMSE discriminando cada uno de los grupos ($p < 0.01$).

Figura 14. A la izquierda diagrama de cajas para la puntuación total del *In-out-test* según GDS, a la derecha las medias de la puntuación total del *In-out-test* y MMSE *según* GDS.



Los datos descriptivos para los rendimientos por GDS en las variables número de intentos, número máximo de palabras en la fase de aprendizaje, memoria organizada y memoria aleatoria de la serie se muestran en la Tabla 21.

Tabla 21. Datos descriptivos de distintos componentes del *In-out-test* por niveles de GDS.

GDS basal		Intentos columnas usadas	Máximo cadena máxima	MOS memoria organizada de serie (m1)	MAS memoria aleatoria de serie (m2)
1	Media	5,2308	5,3846	4,9231	5,6154
	SD	3,05924	1,55662	1,80100	,65044
	Mediana	4,0000	6,0000	6,0000	6,0000
2	Media	6,6136	5,2500	3,1591	4,7727
	SD	2,51707	1,36612	2,46787	1,55315
	Mediana	6,0000	6,0000	2,5000	5,0000
3	Media	8,9057	3,3962	1,6226	3,1887
	SD	1,87354	2,04130	1,74561	1,98123
	Mediana	10,0000	3,0000	1,0000	3,0000
4	Media	10,0000	,8182	,2727	1,2727
	SD	,00000	,98165	,46710	1,10371
	Mediana	10,0000	1,0000	,0000	1,0000

Diferencias significativas ($p<0.001$) en cada una de las 4 variables dependientes (contraste de linealidad).

En memoria organizada hubo diferencias significativas entre todos los grupos sin excepción (tabla 22). En la tabla 23 se muestran las diferencias respecto a memoria aleatoria de la serie que fueron significativas excepto para GDS 1 y 2.

Tabla 22. MOS basal. Variable dependiente: MOS basal (memoria organizada de serie)

GDS basal	(GDS basal	Diferencia entre medias	SEM	Significación	Intervalo de confianza al 95 % para la diferencia	
					Límite superior	Límite inferior
1	2	1,764(*)	,627	,006	,522	3,006
	3	3,300(*)	,615	,000	2,083	4,518
	4	4,650(*)	,814	,000	3,039	6,262
2	1	-1,764(*)	,627	,006	-3,006	-,522
	3	1,536(*)	,405	,000	,734	2,339
	4	2,886(*)	,669	,000	1,561	4,212
3	1	-3,300(*)	,615	,000	-4,518	-2,083
	2	-1,536(*)	,405	,000	-2,339	-,734
	4	1,350(*)	,658	,042	,047	2,653
4	1	-4,650(*)	,814	,000	-6,262	-3,039
	2	-2,886(*)	,669	,000	-4,212	-1,561
	3	-1,350(*)	,658	,042	-2,653	-,047

Diferencia significativas entre cada uno de los grupos. SEM: Error estándar de la media

Tabla 23. MAS basal. ***Variable dependiente: MAS memoria aleatoria de serie***

GDS basal	(GDS basal	Diferencia entre medias	SEM	Significación	Intervalo de confianza al 95% para la diferencia	
					Límite superior	Límite inferior
1	2	,843	,526	,112	-,199	1,885
	3	2,427(*)	,516	,000	1,405	3,448
	4	4,343(*)	,683	,000	2,990	5,695
2	1	-,843	,526	,112	-1,885	,199
	3	1,584(*)	,340	,000	,911	2,257
	4	3,500(*)	,562	,000	2,387	4,613
3	1	-2,427(*)	,516	,000	-3,448	-1,405
	2	-1,584(*)	,340	,000	-2,257	-,911
	4	1,916(*)	,552	,001	,822	3,010
4	1	-4,343(*)	,683	,000	-5,695	-2,990
	2	-3,500(*)	,562	,000	-4,613	-2,387
	3	-1,916(*)	,552	,001	-3,010	-,822

Diferencia significativas entre todos, a excepción de los grupos 1 y 2. SEM: Error estándar de la media

La sensibilidad y especificidad fue calculada en base a la variable Memoria aleatoria (MAS) tomándose como punto de corte el recuerdo de 3 palabras. Se encontró que la sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de EA, ya sea con demencia en la valoración basal (DTA) o con riesgo de conversión a demencia fueron 0,90 y 0,94 respectivamente; valor predictivo positivo 0,90; valor predictivo negativo 0,94 (tabla 24). Esta condición para MMSE fue: sensibilidad 0,83; especificidad 0,91. En la figura 15 se muestran las curvas ROC (*receiver operating characteristic*, siglas en inglés).

Tabla 24. Tabla de contingencia del diagnóstico de EA mediante *In-out-test* y método clínico habitual, seguimiento en tres años.

Valoración basal	Si	No	Total
Si	33	4	37
No	4	58	62
Total	37	62	99

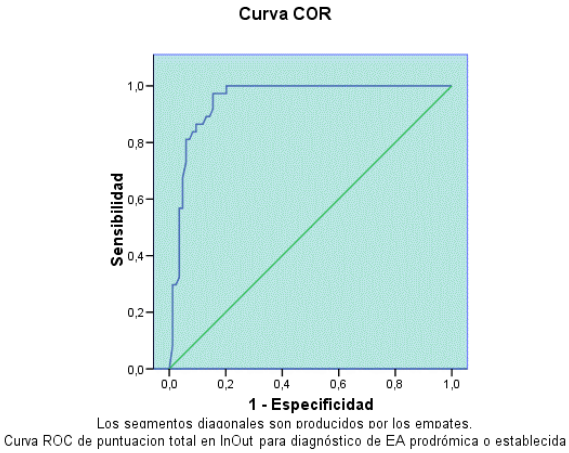
Sensibilidad 0,90. Especificidad 0,94 VPP 90%. VPN 0,94
Razón de Verosimilitud Positiva (RVP) 15
Razón de Verosimilitud Negativa (RVN) 0.11

Tabla 25. Tabla de contingencia del diagnóstico de EA Prodrómica diagnosticada por *In-out-test*

Valoración basal	Si	No	Total
Si	23	4	27
No	4	58	62
Total	27	62	89

Sensibilidad 0,85. Especificidad 0,93. VPP 0,85. VPN 0,93
RVP 12.14; RVN 0.6

Figura 15. Izquierda: curva ROC de puntuación total en el *In-out-test* para el diagnóstico de EA prodrómica o establecida. Derecha: Curva ROC en el MMSE para el diagnóstico de EA prodrómica o establecida.



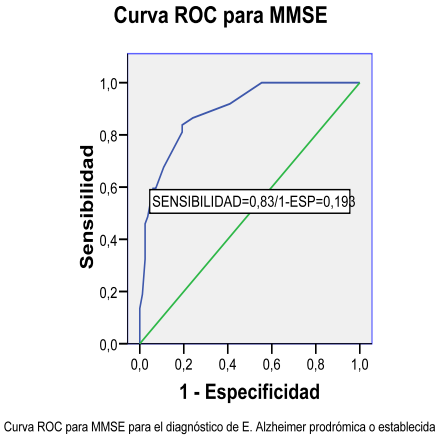


Tabla 26. Influencia de la edad y años de educación formal en pacientes con GDS 1 y 2

			Edad	Educ.	MMSE	MAS	*In-out-test*
Rho Spearman	**Edad**	***R***	1,000	-,136	-,102	-,419(**)	-,368(**)
		Sig. (bilat)	.	,323	,459	,001	,006
		N	55	55	55	55	55
	Educ.	***R***	-,136	1,000	,348(**)	-,016	,173
		Sig. (bilat)	,323	.	,009	,907	,204
		N	55	56	56	56	56
	MMSE	***R***	-,102	,348(**)	1,000	,434(**)	,338(*)
		Sig. (bilat)	,459	,009	.	,001	,010
		N	55	56	57	57	57
	MAS	***R***	-,419(**)	-,016	,434(**)	1,000	,815(**)
		Sig. (bilat.)	,001	,907	,001	.	,000
		N	55	56	57	57	57
	In-out-test	***R***	-,368(**)	,173	,338(*)	,815(**)	1,000
		Sig. (bilat)	,006	,204	,010	,000	.
		N	55	56	57	57	57

Rendimientos en MMSE y en In-out-test en GDS1 y GDS2.
*** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).*
** La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).*

La influencia de la edad y los años de educación formal se calcularon mediante el coeficiente de Rho de Spearman agrupando los GDS 1 y 2. Para la edad: MMSE: -0.102 (p=0.459); *In-out-test*: Memoria aleatoria 0.419 (p< 0.01) y puntuación total 0.368 (p< 0.01). Para educación: MMSE 0.348 (p< 0.01); *In-out-test*: memoria Aleatoria -0.016 (p=0.907); puntuación total

0.173 (p=0.204). Los resultados se muestran en la Tabla 26. El análisis de la influencia de la edad y la escolaridad en cada uno de los GDS en relación a las diferentes partes de *In-out-test* se muestran en la tabla 27.

Tabla 27. Influencia de la edad y educación en el *In-out-test* según GDS 1 al 4

GDS basal			Columnas usadas	Cadena máxima	MOS	MAS
1	**Edad**	C. correlación	,513	-,620	-,443	-,433
		Sig. (bilateral)	,073	,024	,130	,139
		N	13	13	13	13
	Educación	C. correlación	-,756	,127	,293	,340
		Sig. (bilateral)	,003	,679	,331	,256
		N	13	13	13	13
2	**Edad**	C. correlación	,414	-,345	-,225	-,410
		Sig. (bilateral)	,006	,025	,152	,007
		N	42	42	42	42
	Educación	C. correlación	-,143	,006	-,211	-,165
		Sig. (bilateral)	,360	,971	,175	,291
		N	43	43	43	43
3	**Edad**	C. correlación	-,157	,009	-,190	-,076
		Sig. (bilateral)	,276	,953	,187	,599
		N	50	50	50	50
	Educación	C. correlación	,258	-,010	,041	-,214
		Sig. (bilateral)	,070	,947	,779	,136
		N	50	50	50	50
4	**Edad**	C. correlación	.	,245	,522	,215
		Sig. (bilateral)	.	,468	,099	,526
		N	11	11	11	11
	Educación	C. correlación	.	,179	,805	,089
		Sig. (bilateral)	.	,620	,005	,806
		N	10	10	10	10

Cálculo realizado para cada uno de los niveles de GDS encontrados. Se presenta la correlación de Spearman.

5. Discusión y conclusiones de la primera parte

Los datos preliminares expuestos en el presente trabajo muestran que el *In-out-test* fue capaz de predecir cuáles individuos que tenían quejas subjetivas de memoria o deterioro cognitivo leve harían la conversión a demencia dentro de los 3 años siguientes. Es probable que la sensibilidad sea mayor en puntos de corte superiores a los 3 años y se revisarán probables factores concomitantes como ictus y traumatismos que hayan influido en los falsos negativos. Todas las partes que componen el *In-out-test* discriminaron adecuadamente cada uno de los GDS (1, 2, 3 y 4).

Los años de edad influyeron parcialmente en los rendimientos de *In-out-test* en este estudio. Los años de educación formal no influyeron en dichos rendimientos mientras que si lo hicieron en el MMSE, como cabía esperar por experiencias previas. Dada la relevancia de este dato se calculó la influencia en la muestra total y, debido al escaso número de controles, se agruparon los pacientes con GDS 1 y GDS 2 replicándose el hallazgo de no influencia de los años de educación formal en el amplio rango de 0 a 18 años. En el análisis por GDS se evidencia que no hay influencia significativa de la edad ni la educación formal en ninguno de los grupos con respecto a la variable "Memoria Aleatoria".

En los controles (GDS1) a mayor edad menor es la serie ordenada de palabras que obtienen por repetición (aprendizaje). A mayor educación menor número de intentos para alcanzar el máximo. En las QSM (GDS 2) a mayor edad mayor número de intentos y no hay influencia del nivel educativo.

El hecho de que los rendimientos en memoria aleatoria se asocian a la futura conversión a demencia, apoyan la hipótesis de que una tarea simultánea a la memorización puede tener un impacto en el proceso de codificación y así desenmascarar el déficit subyacente en fases muy tempranas de la EA en las cuales, probablemente, hay mecanismos compensatorios.

Esta etapa del presente estudio, corresponde a un estudio preliminar basado en impresión clínica más que a una valoración cognitiva exhaustiva y se requiere de mayores investigaciones para conclusiones más robustas.

V. SEGUNDA ETAPA

Estudio comparativo

1.- Datos preliminares

En la Unidad de Neurología Cognitiva y de la Conducta del Hospital Son Espase, Mallorca, se realizó un estudio en el cual se valoraron 40 individuos: 20 controles y 20 diagnosticados de DCL. Se aplicaron: el *In-out-test*; el MMSE; una batería neuropsicológica breve de cribado, el Test de los 7 minutos; serie dígitos directa; serie de dígitos inversa y fluencia semántica. Utilizando *t-test de Student,* se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuatro parámetros del *In-out-test*: puntuación total ($p< 0,001$); aprendizaje ($p< 0,001$); memoria ordenada ($p= 0,008$) y memoria aleatoria ($p= 0,018$) [195].

2.- Participantes. Segunda etapa

El tamaño de la muestra se calculó en base a los resultados previos de la Unidad de Neurología Cognitiva y de la Conducta del Hospital Son Espase, Mallorca. Para los cálculos hemos considerado que los controles tienen una media de 16.6±3 puntos de *In-out-test* total y los pacientes una media de 9.23±5.9 puntos. La potencia la hemos determinado en 90% y 0% de pérdida, con contraste bilateral y alfa del 5%. Se utilizó el test de Mann Whitney, dado que el valor de N sería previsiblemente muy bajo (N=11), aunque los resultados obtenidos son idénticos utilizando el *t-test*. Dada la pequeña muestra necesaria y que no tiene perjuicio para los pacientes, se recomienda intentar una N algo mayor (se sugiere de 15 a 20 pacientes por grupo).

Se valoraron 100 individuos, de los cuales 6 no completaron la valoración: Una persona sana decidió abandonar el estudio; 2 pacientes, con sospecha posterior de probable componente frontotemporal, se retiraron por intolerancia a la frustración e irritabilidad durante la evaluación mediante la batería neuropsicológica; 3 pacientes no asistieron para completar la valoración. La muestra quedó conformada por 94 participantes, de ambos géneros, con edad mínima de 60 años y con educación formal desde 0 a 20 años. Según las categorías diagnósticas, la muestra estudiada es de 32 individuos normales desde el punto de vista psicométrico; 32 pacientes con

DCL y 30 pacientes con EA en rango de demencia. En la tabla 28 y 29 se muestran las características sociodemográficas.

Tabla 28. Características demográficas de la muestra. Distribución por género y GDS

Variable	Niveles	Frecuencia absol	Porcentaje
Género (N= 94)			
	Mujer	64	68.1
	Hombre	30	31.9
GDS01.factor (N= 94)			
	GDS 1	16	17
	GDS 2	16	17
	GDS 3	32	34
	GDS 4	30	31.9

Tabla 29. Características demográficas de la muestra. Distribución edad, educación y MMSE

Variable	N	Media+- DT	Mediana (P25-P75)	Mínimo	Máximo	S-Wilks
edad	94	76.17±7.58	77(70-82)	60	92	0.04
educación	94	7.34±3.9	7(5-9)	0	20	0.014
mmseajust01	94	25.6±4.43	26(24-29)	15	32	<0.001
mmse01	94	24.35±4.69	25(22.2-28)	13	30	<0.001

3. Instrumentos

In-out-test

Como se ha descrito en el apartado de métodos, página 92, está prueba objeto del presente estudio, ha sido diseñada para valorar la memoria episódica en una tarea de categorización y memorización simultánea. Consta de una parte de aprendizaje, y luego de un periodo de interferencia, se valora la memoria de una serie de palabras, tanto en forma ordenada, como el recuerdo aleatorio de las mismas.

Batería neuropsicológica (hoja de recogida de datos, anexo 6)

Para la elaboración de esta batería neuropsicológica se tomaron en cuenta las sugerencias del DESCRIPA[202] y se agregaron otros test que se consideraron de relevancia. La batería neuropsicológica quedó conformada por las siguientes pruebas: Minimental Status Examination (MMSE) [198]; Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) [6]; Figura compleja de Rey

(copia, memoria inmediata y memoria diferida) [203]; Clave de números (WAIS III) [204]; Serie de dígitos directa (WAIS III) [204]; Serie de dígitos inversa (WAIS III) [204]; Test de Stroop de palabras y colores (P, C, PC) [205]; Test del reloj (versión del test de los 7 minutos) [206]; Ordenación de cuadrados (SCOPA) [207]; Puzzle (SCOPA) [207]; Token Test[208]; Test de evocación categorial semántica (animales en 1 minuto) [200]; Boston Naming Test de 15 palabras[209]; Test episódico[210].

Entre ellos especial mención merece el Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) versión española [6].

Escalas funcionales y de actividades de la vida diaria

Global Dementia Scale (GDS); Blessed Demencia Rating Scale; Instrumental Activities of Daly Living (IADL).

Escalas de ansiedad y depresión:

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).

Detección de Aß 42, TAU total y fosforilada en LCR

Innotest.

4. Procedimiento

Los pacientes que acuden a la consulta externa de neurología con sospecha de alteraciones cognitivas son valorados con los protocolos habituales propios de la condición de la queja de memoria, incluyendo la entrevista con el paciente y/o el cuidador, examen neurológico, MMSE y escalas de la vida diaria. Se recogen los datos sobre la medicación tanto para el deterioro cognitivo como para otras condiciones, así como los antecedentes, incluidas alergias y reacciones adversas conocidas. Se solicitan analíticas convencionales en las consultas especializadas en demencias (unidades y monográficas de demencias), que incluyen B12, ácido

fólico, TSH y serología para Lúes. Se indica una neuroimagen, habitualmente TAC de cráneo y. en los casos de duda diagnóstica, SPECT cerebral.

Esta se considera la visita cero (0) o basal, y se incluyen en el estudio aquellos pacientes que manifiestan su deseo de participar mediante consentimiento escrito y que cumplan todos los criterios de inclusión/exclusión.

Los pacientes seleccionados en la visita 0 son citados en el transcurso de la semana siguiente. Son valorados con la batería neuropsicológica seleccionada para este estudio por un miembro del equipo y, con una diferencia de ±1 a 7 días, valoración con *In-out-test* por otro miembro del equipo. Esta valoración se realiza en días diferentes con el propósito de evitar la interferencia entre dos pruebas que valoran la memoria con listas de palabras: el *In-out-test* y el FCSRT.

De las muestras tomadas para las analíticas rutinarias, se guardan 5 ml de sangre en tubo con EDTA para el estudio genético de ApoE. Paralelamente, se guardan a -20ºC otras alicuotas de 5 ml en el laboratorio de la Unidad de Investigación del HUGCDN hasta su procesamiento para estudios de biomarcadores periféricos *post hoc*. Las muestras serán destruidas al final del PROYECTO PROA, de acuerdo a los lineamientos del comité ético del HUGCDN.

Los pacientes que expresan su deseo de participar en el sub-estudio de biomarcadores en LCR son citados para realizar la punción lumbar dentro de los siguientes 7 a 30 días de la valoración cognitiva, por uno de los neurólogos participantes en el estudio, según horario establecido en la consulta externa de neurología y según acuerdo a conveniencia de cada paciente y familiares. Se extraen 6 ml de LCR, las muestras se centrifugan y los sobrenadantes se ultracongelan a -80ºC en la Unidad de Investigación del HUGCDN hasta su procesamiento.

Un subgrupo de individuos sin quejas cognitivas, que manifiesten su deseo de participar en el estudio mediante consentimiento firmado y son aptos para el estudio, según criterios de

inclusión/exclusión, está compuesto por pacientes del servicio de traumatología, en lista de espera para cirugía electiva de miembros inferiores, con el propósito de obtener una muestra de LCR durante el procedimiento de anestesia raquídea; son valorados desde el punto de vista cognitivo, con el protocolo establecido en la presente investigación, días antes según acuerdo con el paciente.

A continuación se describen las recomendaciones para el procesamiento pre-analítico de las muestras de LCR, de la Unidad de Demencias del Hospital Clinic, de Barcelona:

Tabla 30. Recomendaciones de las muestras de LCR del Hospital Clinic de Barcelona.

1. No es necesario que el paciente este en ayunas.
4. La punción lumbar se realizará de 9:00 a 12:00.
5. Avisar a todas las personas implicadas en el proceso del manejo de LCR antes de la punción lumbar.
6. Preparar e identificar los tubos
7. La punción lumbar se puede realizar en decúbito lateral o en sedestación. La punción lumbar se realizará en los espacios intervertebrales L3/L4 o L4/L5.
8. Se puede administrar anestesia local en la piel o subcutánea.
10. Utilizar agujas de diámetro pequeño (20-22 G).
11. La punción lumbar debería ser realizada por médicos con experiencia siguiendo los protocolos establecidos en cada centro:
1. Se descartará los primeros ½-1 mL de LCR. En caso de punción traumática el volumen que se descartará será superior.
2. Se obtendrá una muestra para el estudio básico del LCR (proteínas, glucosa, células)
3. Se obtendrán 8-10 ml de LCR en un tubo de polipropileno
4. Mezclar bien el LCR en el tubo para evitar efectos de gradiente.
12. El LCR será enviado al laboratorio local sin retraso
13. El LCR se centrifugará inmediatamente a 2000g/4°C/10 min
15. Los sobrenadantes se transferirán 500 µl en eppendorf de polipropileno de 1,5 ml
16. Congelar las alícuotas inmediatamente a -80C.
17. Es conveniente que el LCR estuviera ya procesado y congelado a -80°C en un tiempo inferior a los 120 minutos después de su obtención.

Innotest para β-amiloide.

La determinación cuantitativa de β-amiloide se llevó a cabo mediante Innotest β-amoloide $_{(1-42)}$ Fujirebio®, en un inmunoensayo en fase sólida en el que un primer anticuerpo monoclonal 21F12 (IgG2a) adherido a la placa captura el péptido amiloide. Para ello, se incubaron 25 µl de líquido cefalorraquídeo con el anticuerpo biotinilado 3D6 (IgG2b), y posteriormente el complejo antígeno-anticuerpo era detectado por la estreptavidina ligada a peroxidasa. Luego se añadieron 100 µl de tetrametilo de bencidina (TMB), el cual detecta la actividad peroxidasa produciendo un color azul. La reacción se detuvo añadiendo 50 µl de ácido sulfúrico 0.9 N, que produjo un cambio de color de azul a amarillo en el pocillo. Las mediciones de absorbancia se llevaron a cabo a λ=450 nm en un espectrofotómetro Perkin Elmer modelo VICTOR^{TM} *X*5 siendo la intensidad de color una medida proporcional a la cantidad de la proteína β-amiloide $_{(1-42)}$ en la muestra.

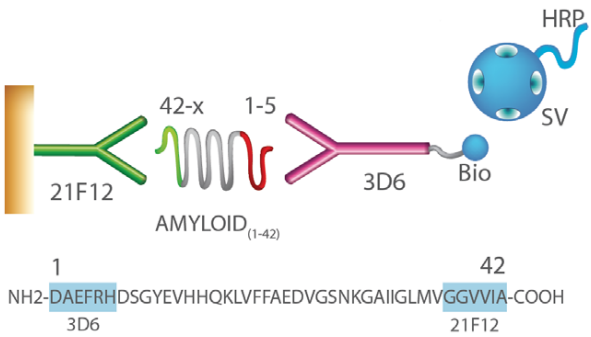


Figura 16. Principio del ensayo INNOTEST β-amiloide(1-42) y secuencia del péptido sintético (SV= estreptavidina; HRP= peroxidasa de rábano). Tomado de la ficha técnica de Innotest β-amiloide (Fujirebio®)

Innotest para Tau total.

La determinación cuantitativa de Tau total se llevó a cabo mediante Innotest hTAU Ag de Fujirebio®, un inmunoensayo en fase sólida en el que un primer anticuerpo monoclonal At120 (IgG1) adherido a la placa captura la proteína Tau o fragmentos de la misma. Para ello, se incubaron 25 µl de líquido cefalorraquídeo con el anticuerpo biotinilado HT7 (IgG1) y BT2 (IgG1). El complejo antígeno-anticuerpo fue detectado utilizando estreptavidina marcada con peroxidasa. Asi, una vez formado el complejo, se añadieron 100 µl tetrametilo de bencidina (TMB), el cual detecta la peroxidasa produciendo un color azul. La reacción se detuvo

añadiendo 50 µl de ácido sulfúrico 0.9 N que produjo un cambio de color de azul a amarillo en el pocillo. Las mediciones de absorbancia se llevaron a cabo a λ = 450 nm en un espectrofotómetro Perkin Elmer modelo VICTOR™ *X*5 siendo la intensidad de color una medida de la cantidad de la proteína Tau en la muestra.

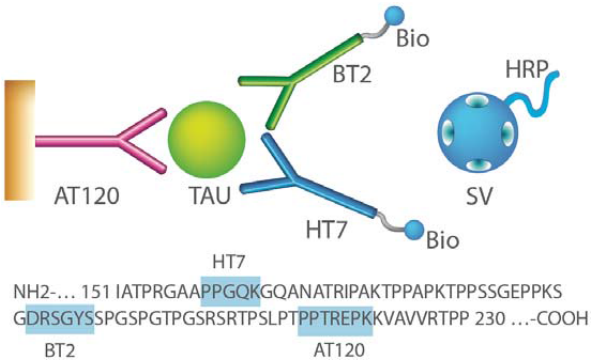


Figura 17. Principio del ensayo INNOTEST hTAU Ag y secuencia del péptido sintético (SV= estreptavidina; HRP= peroxidasa de rábano). Tomado de la ficha técnica de Innotest hTAU (Fujirebio®)

Innotest para Tau fosforilada

La determinación de la proteína phopho-Tau se llevó a cabo mediante el kit comercial Innnotest Phospho-Tau (181p) de Fujirebio®, un inmunoensayo enzimático en fase sólida en el que un anticuerpo monoclonal específico humano HT7 (IgG1) adherido a la placa captura la proteína Tau fosforilada o fragmentos de la misma. Se incubó 75 µl de líquido cefalorraquídeo humano con el anticuerpo biotinilado AT270 (IgG1), siendo posteriormente dicho complejo antígeno-anticuerpo detectado por estreptavidina marcada con peroxidasa. de la misma manera que ha descrito para los dos Innotests anteriores. Las mediciones de absorbancia se llevaron a cabo a λ = 450 nm en un espectrofotómetro Perkin Elmer modelo VICTOR™ *X*5 siendo la intensidad de color una medida de la cantidad de la proteína Tau fosforilada en la muestra.

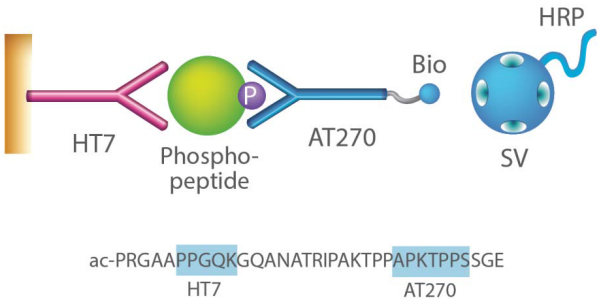


Figura 18. Principio del ensayo INNOTEST PHOSPHO-TAU(181P) y secuencia del péptido sintético (SV= estreptavidina; HRP= peroxidasa de rábano). Tomado de la ficha técnica de Innotest hTAU (Fujirebio®)

Las pruebas neuropsicológicas, así como las escalas de la vida diaria se le aplican tanto a pacientes como a los controles. Sin embargo las neuroimágenes solo se realizaron a los pacientes (GDS 2, 3 y 4).

El *In-out-test* es aplicado por personal entrenado específicamente para dicha tarea. El entrenamiento consta de: una parte teórica sobre las bases teóricas y objetivos del test; un entrenamiento de observación de la aplicación del test y un periodo práctico de aplicación supervisado. En forma independiente, se realiza la valoración mediante la batería neuropsicológica seleccionada, por personal con formación en neuropsicología. Los resultados se mantienen "ciegos" hasta que se realice el diagnóstico mediante la batería neuropsicológica.

El diagnóstico categórico entre rendimientos normales y deterioro cognitivo leve se establece mediante el punto de corte de 1,5 desviaciones estándar, o su equivalente en puntuaciones escalares ajustadas por edad y años de educación en el proyecto NEURONORMA[199], en una o más funciones cognitivas sin afectación en las actividades de la vida diaria y la presencia de demencia se establece si hay disminución de los rendimientos cognitivos por debajo del punto de corte y afectación de las actividades de la vida diaria. Para estas actividades se tomaron en cuenta tanto la afectación en la parte A de la BDRS, con punto de corte de 1,5[200] como en la IADL que, a su vez, es de 6 para mujeres y 5 para hombres Así, los grupos de estudio quedarán conformados como pueden observarse en la tabla 31.

Tabla 31. Grupos de estudio en el presente trabajo

Individuos psicométricamente normales (PsicN): sin quejas de memoria o quejas subjetivas de memoria, correspondientes a Global Scale Deterioration (GDS)= 1 y 2.
Individuos con deterioro cognitivo leve (DCL): con quejas de memoria y evidencia de bajo rendimiento cognitivo sin afectación de las actividades de la vida diaria (GDS = 3).
Individuos con demencia: con quejas de memoria, evidencia de bajo rendimiento cognitivo y afectación de las actividades de la vida diaria (GDS > 3).

5. Procesamiento y análisis estadístico de la muestra

Los datos serán analizados con el programa SPSS en entorno Windows. Un total de 11 variables del *In-out-test* serán sometidas al análisis estadístico: Aprendizaje de la serie ordenada. Memoria ordenada de la serie. Memoria aleatoria de la serie. Lograr al menos una serie completa de palabras en el aprendizaje. 3 series completas consecutivas logradas durante el aprendizaje. Número de intentos para aprender las serie consecutiva de palabras. Columna máxima: número máximo de palabras alcanzado en cualquiera de los intentos en el aprendizaje. Número de series completas consecutivas logradas en el aprendizaje. Aprendizaje ideal: columna máxima alcanzada por 10. Índice de aprendizaje: cociente aprendizaje (real)/aprendizaje ideal. In-out-total.

Se calcularon la media y la desviación típica para describir las variables cuantitativas. Se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov para comprobar la normalidad de los datos de las variables cuantitativas. Se calculó la frecuencia y el porcentaje en las variables cualitativas. Se realizó un análisis de la varianza y cuando se vulneraron los supuestos para dicho análisis, se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis. Se realizaron comparaciones *post-hoc* mediante los test de Tukey o de Mann-Whitney, en función del cumplimiento o no de los supuestos de normalidad. Se calculó el coeficiente de correlación intraclases. Para cada variable se realizaron los gráficos de las puntuaciones medias en función de los diferentes grupos diagnósticos con intervalos de

confianza del 95%. Para determinar la validez discriminadora se calcularon los parámetros de precisión diagnóstica: sensibilidad, especificidad, razón de verosimilitud de un resultado positivo; razón de verosimilitud de un resultado negativo; valor predictivo positivo; valor predictivo negativo.

6. Resultados

6.1 Datos descriptivos

Como se describió en el apartado de participantes, la muestra de esta etapa quedó conformada por 94 participantes distribuidos de la siguiente manera (tablas 28 y 29): rendimientos psicométricos normales (PsicN): 32; DCL: 32; demencia (DEM): 30. Tabla 31.

Tabla 32. Resumen de estadísticos descriptivos para las diferentes variables en estudio, en GDS 1

Variable	N	Media+-SD	Mediana(P25P75)	Mínimo	Máximo	S-Wilks
Edad	16	73.88±8.67	75.5(68.5-78)	60	92	0.853
Educación	16	7.44±4.02	7(5-9.5)	0	16	0.774
HADS D 01	16	3.06±2.24	2(1.8-5)	0	7	0.046
HADS A 01	16	4.25±2.59	3.5(2-6.2)	1	9	0.039
HADS total	16	7.31±3.3	8(4-10)	2	12	0.18
fcsrtRDT01	16	14±1.93	15(14-15)	10	16	<0.001
MMSE ajust 01	16	29.56±1.71	30(29-30.2)	25	32	0.019
MMSE 01	16	28.44±1.9	29(28-29.2)	23	30	<0.001
Reycopiaexact01	16	28.03±6.09	29(25.4-32.2)	15	36	0.102
Reyinmedexact1	16	14.78±5.16	13.8(11.2-16.1)	8.5	28.5	0.062
Reydiferexact01	16	14.94±6.07	14(9.9-18.8)	8	30.5	0.131
Stroop PC 01	16	22.81±10.45	24(18.2-29.2)	4	40	0.663
Stroop interfer1	16	-7.2±7.6	-7.1(-11.2--1.4)	-23.85	3.21	0.512
Blessed A 01	16	0±0	0(0-0)	0	0	NA
Blessed B 01	16	0±0	0(0-0)	0	0	NA
Blessed C 01	16	0.19±0.4	0(0-0)	0	1	<0.001
Blessed total 01	16	0.19±0.4	0(0-0)	0	1	<0.001
IADL 01	16	7.94±0.25	8(8-8)	7	8	<0.001

Tabla 33. Resumen de estadísticos descriptivos para las diferentes variables en estudio, en GDS 2

Variable	N	Media+-SD	Mediana(P25-P75)	Mínimo	Máximo	S-Wilks
Edad	16	69.94±8.15	69(64-75)	60	85	0.195
Educación	16	9±5.16	7(6-13)	2	20	0.137
HADS D 01	16	4.69±3.32	4.5(2-7.2)	0	11	0.458
HADS A 01	16	6.25±5.26	5(3-11)	0	16	0.049
HADS total	16	10.94±8	7.5(5-17.8)	1	26	0.059
fcsrtRDT01	16	12.56±2.97	13(10.8-15)	7	16	0.168
MMSE ajust01	16	28.75±1.84	29(27.8-30)	25	31	0.046
MMSE 01	16	28±2.34	29(26.5-30)	24	30	0.003
Reycopiaexact01	16	26.91±7.87	28(21.8-35)	9	36	0.16
Reyinmedexact1	16	14.75±9.79	9.5(6.9-24.5)	4	34	0.025
Reydiferexact01	16	14.84±9.1	11.8(7-22.8)	5	32	0.027
Stroop PC 01	16	23.12±12.7	21.5(14.2-32.5)	4	47	0.538
Stroopinterfer01	16	-7.21±7.94	-5.2(-10.2--2.5)	-23.97	5.8	0.245
Blessed A 01	16	1±0.8	1(0.4-1.5)	0	2.5	0.193
Blessed B 01	16	0±0	0(0-0)	0	0	NA
Blessed C 01	16	1.75±1.98	1(0-3.2)	0	6	0.007
Blessed total 01	16	3.25±2.86	2.8(0.9-4.9)	0	8.5	0.107
IADL 01	16	7.62±0.62	8(7-8)	6	8	<0.001

Debido a que la categoría del primer grupo se basa en los rendimientos cognitivos en rango normal, se decidió que hubiera una representación equitativa de los individuos que no consultan por quejas de memoria (GDS1) y de los que tienen rendimientos normales, pero acuden por quejas subjetivas (GDS2). Se realizó un estudio comparativo de ambos grupos, tanto en las variables sociodemográficas como neuropsicológicas para determinar si no hay diferencias para reagruparlos como psicométricamente normales. Las tablas 32 y 33 muestran los datos para la distribución en GDS1y GDS2 respectivamente.

6.2 Estudio comparativo entre GDS 1 y GDS 2 y justificación para unirlos en un solo grupo (PsicN).

En las tablas 34, 35 y 36 se muestran las variables sociodemográficas, los datos comparativos entre las variables género, edad y años de escolaridad formal para ambos grupos. Las tablas 37, 38 y 39 muestran los datos comparativos respecto a ansiedad y depresión medidos por la HADS. La comparación de los rendimientos cognitivos entre ambos grupos se hizo mediante el MMSE, tanto con las puntuaciones brutas como ajustadas por edad y educación formal, como medida global, y el resto mediante test específicos para percepción visual, memoria verbal y visual, atención, lenguaje, funciones ejecutivas y visuoespaciales; los datos se recogen en las tablas 40 a 47. Finalmente, en las tablas 48 a 52 se comparan las puntuaciones en las actividades de la vida diaria e instrumentales (BDRS, IADL) entre ambos grupos de interés.

Tabla 34. GDS por género.

Variables	Hombres (N=8)	Mujeres (N=24)	*p*-valor
GDS01.1vs2			0.22 (Fisher test)
GDS 1, N (16)	2(12.5)	14(87.5)	
GDS 2, N (16)	6(37.5)	10(62.5)	

Tabla 35. Análisis comparativo entre GDS 1 y 2 de la variable: edad

Estadísticos variable EDAD	GDS 1 (N=16)	GDS 2 (N=16)
N	16	16
Media	73.88	69.94
SD	8.67	8.15
Mínimo	60	60
p25	68.5	64
Mediana	75.5	69
p75	78	75
Máximo	92	85
S-Wilks	0.853	0.195

T-test p-valor= 0,19

Tabla 36. Análisis comparativo entre GDS 1 y 2 de la variable: educación

Estadísticos variable EDUCACIÓN	GDS 1 (N=16)	GDS 2 (N=16)
N	16	16
Media	7.44	9
SD	4.02	5.16
Mínimo	0	2
p25	5	6
Mediana	7	7
p75	9.5	13
Máximo	16	20
S-Wilks	0.774	0.137

T-test p-valor= 0,34

Tabla 37. Análisis comparativo entre GDS 1 y 2 de la variable: HADS Depresión 01

Estadísticos variable HADSD01	GDS 1 (N=16)	GDS 2 (N=16)
N	16	16
Media	3.06	4.69
SD	2.24	3.32
Mínimo	0	0
p25	1.8	2
Mediana	2	4.5
p75	5	7.2
Máximo	7	11
S-Wilks	0.046	0.458

T-test p-valor= 0,11

Tabla 38. Análisis comparativo entre GDS 1 y 2 de la variable: HADS Ansiedad 01

Estadísticos variable HADSA01	GDS 1 (N=16)	GDS 2 (N=16)
N	16	16
Media	4.25	6.25
SD	2.59	5.26
Mínimo	1	0
p25	2	3
Mediana	3.5	5
p75	6.2	11
Máximo	9	16
S-Wilks	0.039	0.049

T-test p-valor= 0,18

Tabla 39. Análisis comparativo entre GDS 1 y 2 de la variable: HADS total

Estadísticos variable HADSt	GDS 1 (N=16)	GDS 2 (N=16)
N	16	16
Media	7.31	10.94
SD	3.3	8
Mínimo	2	1
p25	4	5
Mediana	8	7.5
p75	10	17.8
Máximo	12	26
S-Wilks	0.18	0.059

T-test p-valor= 0,19

Tabla 40. Análisis comparativo entre GDS 1 y 2 de la variable: MMSE 01

Estadísticos variable MMSE01	GDS 1 (N=16)	GDS 2 (N=16)
N	16	16
Media	28.44	28
SD	1.9	2.34
Mínimo	23	24
p25	28	26.5
Mediana	29	29
p75	29.2	30
Máximo	30	30
S-Wilks	<0.001	0.003

T-test p-valor= 0,56

Tabla 41. Análisis comparativo entre GDS 1 y 2 de la variable: MMSE ajust 01

Estadísticos variable MMSE AJUST 01	GDS 1 (N=16)	GDS 2 (N=16)
N	16	16
Media	29.56	28.75
SD	1.71	1.84
Mínimo	25	25
p25	29	27.8
Mediana	30	29
p75	30.2	30
Máximo	32	31
S-Wilks	0.019	0.046

Wilcoxon p-valor= 0,19

Tabla 42. Análisis comparativo entre GDS 1 y 2 de la variable: fcsrtRDT 01

Estadísticos variable FCSRTRDT01	GDS 1 (N=16)	GDS 2 (N=16)
N	16	16
Media	14	12.56
SD	1.93	2.97
Mínimo	10	7
p25	14	10.8
Mediana	15	13
p75	15	15
Máximo	16	16
S-Wilks	<0.001	0.168

T-test p-valor= 0,11

Tabla 43. Análisis comparativo entre GDS 1 y 2 de la variable: reycopiaexact 01

Estadísticos variable REYCOPIAEXACT01	GDS 1 (N=16)	GDS 2 (N=16)
N	16	16
Media	28.03	26.91
SD	6.09	7.87
Mínimo	15	9
p25	25.4	21.8
Mediana	29	28
p75	32.2	35
Máximo	36	36
S-Wilks	0.102	0.16

T-test p-valor= 0,65

Tabla 44. Análisis comparativo entre GDS 1 y 2 de la variable: reyinmedexact01

Estadísticos variable REYINMEDEXACT01	GDS 1 (N=16)	GDS 2 (N=16)
N	16	16
Media	14.78	14.75
SD	5.16	9.79
Mínimo	8.5	4
p25	11.2	6.9
Mediana	13.8	9.5
p75	16.1	24.5
Máximo	28.5	34
S-Wilks	0.062	0.025

T-test p-valor= 0,99

Tabla 45. Análisis comparativo entre GDS 1 y 2 de la variable: reydiferexact01

Estadísticos variable REYDIFEREXACT01	GDS 1 (N=16)	GDS 2 (N=16)
N	16	16
Media	14.94	14.84
SD	6.07	9.1
Mínimo	8	5
p25	9.9	7
Mediana	14	11.8
p75	18.8	22.8
Máximo	30.5	32
S-Wilks	0.131	0.027

T-test p-valor= 0,97

Tabla 46. Análisis comparativo entre GDS 1 y 2 de la variable: Stroop PC 01

Estadísticos variable STROOPPC01	GDS 1 (N=16)	GDS 2 (N=16)
N	16	16
Media	22.81	23.12
SD	10.45	12.7
Mínimo	4	4
p25	18.2	14.2
Mediana	24	21.5
p75	29.2	32.5
Máximo	40	47
S-Wilks	0.663	0.538

T-test p-valor= 0,93

Tabla 47. Análisis comparativo entre GDS 1 y 2 de la variable: stroop Interf 01

Estadísticos variable STROOP INTERFERENCIA01	GDS 1 (N=16)	GDS 2 (N=16)
N	16	16
Media	-7.2	-7.21
SD	7.6	7.94
Mínimo	-23.85	-23.97
p25	-11.2	-10.2
Mediana	-7.1	-5.2
p75	-1.4	-2.5
Máximo	3.21	5.8
S-Wilks	0.512	0.245

T-test p-valor= 0,99

Tabla 48. Análisis comparativo entre GDS 1 y 2 de la variable: IADL 01

Estadísticos variable IADL01	GDS 1 (N=16)	GDS 2 (N=16)
N	16	16
Media	7.94	7.62
SD	0.25	0.62
Mínimo	7	6
p25	8	7
Mediana	8	8
p75	8	8
Máximo	8	8
S-Wilks	<0.001	<0.001

Wilcoxson p-valor= 0,07

Tabla 49. Análisis comparativo entre GDS 1 y 2 de la variable: Blessed total 01

Estadísticos variable BLESSEDTOTAL01	GDS 1 (N=16)	GDS 2 (N=16)
N	16	16
Media	0.19	3.25
SD	0.4	2.86
Mínimo	0	0
p25	0	0.9
Mediana	0	2.8
p75	0	4.9
Máximo	1	8.5
S-Wilks	<0.001	0.107

Wilcoxson p-valor <0,01

Tabla 50. Análisis comparativo entre GDS 1 y 2 de la variable: Blessed A 01

Estadísticos variable BLESSEDA01	GDS 1 (N=16)	GDS 2 (N=16)
N	16	16
Media	0	1
SD	0	0.8
Mínimo	0	0
p25	0	0.4
Mediana	0	1
p75	0	1.5
Máximo	0	2.5
S-Wilks	NA	0.193

Wilcoxson p-valor= 0,07

Tabla 51. Análisis comparativo entre GDS 1 y 2 de la variable: Blessed B 01

Estadísticos variable BLESSEDB01	GDS 1 (N=16)	GDS 2 (N=16)
N	16	16
Media	0	0
SD	0	0
Mínimo	0	0
p25	0	0
Mediana	0	0
p75	0	0
Máximo	0	0
S-Wilks	NA	NA

N.A.

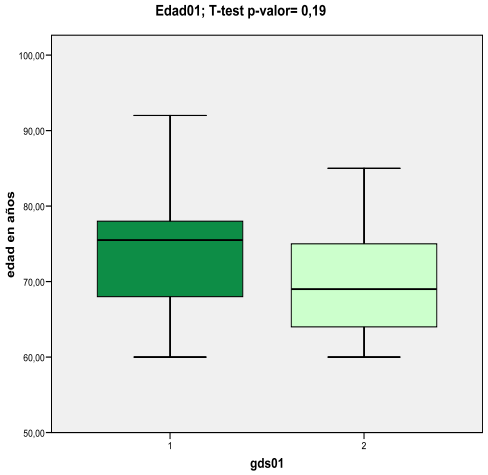
Tabla 52. Análisis comparativo entre GDS 1 y 2 de la variable: Blessed C 01

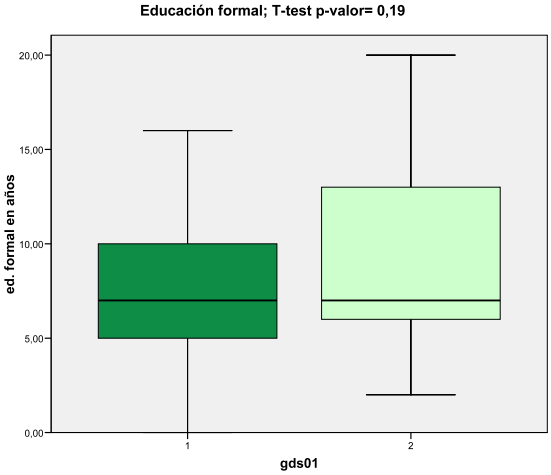
Estadísticos variable BLESSEDC01	GDS 1 (N=16)	GDS 2 (N=16)
N	16	16
Media	0.19	1.75
SD	0.4	1.98
Mínimo	0	0
p25	0	0
Mediana	0	1
p75	0	3.2
Máximo	1	6
S-Wilks	<0.001	0.007

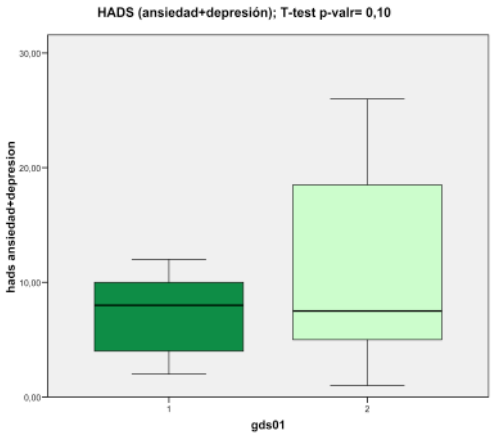
p=0,0011

Aunque el grupo PsicN queda compuesto por 32 individuos, el número de participantes es menor de 30 en cada uno de los subgrupos que lo conforman: 16 pertenecen al grupo GDS 1 y los otros 16 al grupo GDS2. Para la comparación de los rendimientos de ambos grupos en cada uno de los test y escalas estudiadas, se valoró la normalidad de los grupos y se comprobó la homogeneidad de las varianzas. Se asumió la igualdad de las varianzas para ambos grupos cuando el test de Levene tiene un nivel de significación ≥ 0,05 y se compararon las medias de ambos grupos según estos resultados. De las variables estudiadas, no cumplieron los supuestos de normalidad: MMSE ajustado, IADL, BDRS total y parte A, por lo cual se aplicó un análisis no paramétrico con el test de Wilcoxon, no encontrando diferencias significativas entre ambos grupos en el MMSE ajustado ni en la escala IADL; sin embargo, si hubo diferencias significativas en BDRS total y su parte A ($p< 0,001$). La puntuación en BDRS parte B fue cero en todos los casos de ambos grupos, por lo cual no se aplicó el análisis. El resto de las variables estudiadas no mostró diferencias significativas entre ambos grupos. En las figuras 19, 20 y 21 se

representan de forma gráfica la comparación entre edad, educación formal y ansiedad/depresión medida por HADS.







Figuras 19, 20 y 21. Comparación de edad, años de educación formal y ansiedad y depresión medidas por la HADS, en los GDS 1 y 2.

6.3 Comparación grupo GDS 1-2 Vs 3 Vs 4

En las tablas 53, 54 y 55 se muestran los estadísticos descriptivos para las diferentes variables en estudio para el GDS 1-2 (grupo PsicN), el GDS 3 y el GDS 4. Las tablas 56 y 57 muestran el análisis comparativo entre dichos grupos para la edad y la educación, respectivamente. Se puede observar que el grupo de GDS 1-2 es más joven que los otros dos grupos de forma estadísitcamente significativa y esto se puede explicar por el curso natural de la enfermedad, sin embargo es importante observar que para la educación no hubo diferencias significativas entre

grupos. En las tablas 58, 59 y 60 se comparan con la HADS de Depresión, Ansiedad y total, sin observarse diferencias significativas entre los grupos de GDS. La comparación de los rendimientos cognitivos entre ambos grupos se hizo mediante el MMSE, tanto con la puntuación bruta como ajustada por edad y educación formal, como medida global, y el resto mediante test específicos para percepción visual, memoria verbal y visual, atención, lenguaje, funciones ejecutivas y visuoespaciales; los datos se recogen en las tablas 61 a 68. Finalmente, en las tablas 69 a 73 se comparan las puntuaciones en las actividades de la vida diaria e instrumentales (BDRS, IADL) entre los grupos de interés.

Tabla 53. Resumen de estadísticos descriptivos para las diferentes variables en estudio, para el GDS 1-2

Variable	N	Media+-SD	Mediana(P25-P75)	Mínimo	Máximo	S-Wilks
Edad	32	71.91±8.52	71.5(64.8-77.2)	60	92	0.242
Educación	32	8.22±4.62	7(5-12)	0	20	0.114
HADS D 01	32	3.88±2.9	3(2-6)	0	11	0.023
HADS A 01	32	5.25±4.2	4.5(2-7)	0	16	0.004
HADS total	32	9.12±6.29	7.5(5-11.2)	1	26	0.005
fcsrtRDT 01	32	13.28±2.57	14(11-15)	7	16	<0.001
MMSE ajust 01	32	29.16±1.8	30(28.8-30)	25	32	0.002
MMSE01	32	28.22±2.11	29(27.8-30)	23	30	<0.001
Reycopiaexact 01	32	27.47±6.95	28.5(24.8-33.2)	9	36	0.03
Reyinmedexact 01	32	14.77±7.7	13.5(8.5-17.9)	4	34	0.035
Reydiferexact 01	32	14.89±7.6	13.8(8-20.2)	5	32	0.021
Stroop PC 01	32	22.97±11.44	22.5(14.5-31.2)	4	47	0.716
Stroop interfer 01	32	-7.21±7.65	-5.9(-10.9--1.7)	-23.97	5.8	0.125
Blessed A 01	32	0.5±0.75	0(0-1)	0	2.5	<0.001
Blessed B 01	32	0±0	0(0-0)	0	0	NA
Blessed C 01	32	0.97±1.62	0(0-1)	0	6	<0.001
Blessed total 01	32	1.72±2.54	0.2(0-2.4)	0	8.5	<0.001
IADL 01	32	7.78±0.49	8(8-8)	6	8	<0.001

Tabla 54. Resumen de estadísticos descriptivos para las diferentes variables en estudio, para el GDS 3

Variable	N	Media+-SD	Mediana (P25-P75)	Mínimo	Máximo	S-Wilks
Edad	32	77.25±5.74	78(72.8-81.2)	65	90	0.575
Educación	32	7.05±3.88	7(4.8-10)	0	15	0.451
HADS D 01	31	4.06±2.87	4(2-6)	0	12	0.055
HADS A 01	31	3.74±3.23	3(1.5-6)	0	10	0.006
HADS total	31	7.81±5.47	6(4-12)	0	20	0.105
fcsrtRDT 01	32	4.41±3.73	4(1-7.2)	0	14	0.01
MMSE ajust 01	32	26.38±2.46	26(25-27.2)	18	31	0.006
MMSE 01	32	25.06±2.61	25(24-26.2)	16	29	0.007
Reycopiaexact 01	32	24.14±8.1	26.2(17.8-30.9)	8	36	0.08
Reyinmedexact 01	32	4.62±3.77	3.8(2-6.1)	0	18	0.001
Reydiferexact 01	32	3.16±3.34	2.2(1-4)	0	15	<0.001
Stroop PC 01	32	16.22±9.98	14.5(9.2-21.2)	3	48	0.005
Stroop interfer 01	32	-8±9.49	-7.3(-14.4--3.2)	-31.03	17.71	0.611
Blessed A 01	32	1.42±1.01	1.5(0.9-2)	0	3.5	0.041
Blessed B 01	32	0.28±0.77	0(0-0)	0	3	<0.001
Blessed C 01	32	2.45±2.23	2(1-3.2)	0	8	0.004
Blessed total 01	32	4.05±2.68	3.5(2-5.5)	0	11	0.075
IADL 01	32	6.91±1	7(6-8)	5	8	<0.001

Tabla 55. Resumen de estadísticos descriptivos para las diferentes variables en estudio, para el GDS 4

Variable	N	Media+-SD	Mediana (P25- P75)	Mínimo	Máximo	S-Wilks
Edad	30	79.57±6.18	81.5(75.2-84.5)	68	88	0.014
Educación	30	6.7±2.93	7(5-8)	1	13	0.255
HADS D 01	30	3.03±1.97	3(1.2-4)	0	8	0.116
HADS A 01	30	4.23±3.51	3(1.2-6.8)	0	11	0.012
HADS total	30	7.27±4.81	5.5(4-11)	0	18	0.089
fcsrtRDT 01	30	1.93±2.82	1(0-3)	0	13	<0.001
MMSE ajust 01	30	20.97±4.03	20.5(17.2-24)	15	29	0.066
MMSE 01	30	19.47±4.11	19(15.2-22.8)	13	27	0.042
Reycopiaexact 01	30	15.78±9.31	15(6.9-22.4)	2.5	33	0.071
Reyinmedexact 01	30	1.22±2.33	0.2(0-1.5)	0	12	<0.001
Reydiferexact 01	30	1.02±2.17	0(0-0.5)	0	8	<0.001
Stroop PC 01	30	12.83±9.32	11.5(6-17.8)	2	49	<0.001
Stroop interfer 01	29	-4.83±9.79	-5.7(-8--1.3)	-19.71	35.16	<0.001
Blessed A 01	30	3.98±1.2	4(3-4.5)	2	7	0.125
Blessed B 01	30	0.7±1.02	0(0-1)	0	3	<0.001
Blessed C 01	30	3.77±2.13	3.5(2-5)	0	7	0.052
Blessed total 01	30	8.32±3.55	8.2(6.6-10)	0	16.5	0.989
IADL 01	30	3.7±1.15	4(3-4.8)	1	5	0.002

Tabla 56. Análisis comparativo entre GDS 1 -2, 3 y 4 de la variable: edad

Estadísticos variable EDAD	GDS 1-2 (N=32)	GDS 3 (N=32)	GDS 4 (N=30)
N	32	32	30
Media	71.91	77.25	79.57
SD	8.52	5.74	6.18
Mínimo	60	65	68
p25	64.8	72.8	75.2
Mediana	71.5	78	81.5
p75	77.2	81.2	84.5
Máximo	92	90	88

*p= 0.000116 ***/ GDS 3-GDS 1-2 0.0076037/ GDS 4-GDS 1-2 0.0001061/ GDS 4-GDS 3 0.3909641*

Tabla 57. Análisis comparativo entre GDS 1 -2, 3 y 4 de la variable: educación

Estadísticos variable EDUCACIÓN	GDS 1-2 (N=32)	GDS 3 (N=32)	GDS 4 (N=30)
N	32	32	30
Media	8.22	7.05	6.7
SD	4.62	3.88	2.93
Mínimo	0	0	1
p25	5	4.8	5
Mediana	7	7	7
p75	12	10	8
Máximo	20	15	13

p=0.274

Tabla 58. Análisis comparativo entre GDS 1 -2, 3 y 4 de la variable: HADS Depresión 01

Estadísticos variable HADSD01	GDS 1-2 (N=32)	GDS 3 (N=32)	GDS 4 (N=30)
N	32	31	30
Media	3.88	4.06	3.03
SD	2.9	2.87	1.97
Mínimo	0	0	0
p25	2	2	1.2
Mediana	3	4	3
p75	6	6	4
Máximo	11	12	8

p= 0.271

Tabla 59. Análisis comparativo entre GDS 1 -2, 3 y 4 de la variable: HADS Ansiedad 01

Estadísticos variable HADSA01	GDS 1-2 (N=32)	GDS 3 (N=32)	GDS 4 (N=30)
N	32	31	30
Media	5.25	3.74	4.23
SD	4.2	3.23	3.51
Mínimo	0	0	0
p25	2	1.5	1.2
Mediana	4.5	3	3
p75	7	6	6.8
Máximo	16	10	11

p= 0.257

Tabla 60. Análisis comparativo entre GDS 1 -2, 3 y 4 de la variable: HADS total 01

Estadísticos variable HADSTOTAL	GDS 1-2 (N=32)	GDS 3 (N=32)	GDS 4 (N=30)
N	32	31	30
Media	9.12	7.81	7.27
SD	6.29	5.47	4.81
Mínimo	1	0	0
p25	5	4	4
Mediana	7.5	6	5.5
p75	11.2	12	11
Máximo	26	20	18

p= 0.402

Tabla 61. Análisis comparativo entre GDS 1 -2, 3 y 4 de la variable: fcsrtRDT 01

Estadísticos variable FCSRTRDT01	GDS 1-2 (N=32)	GDS 3 (N=32)	GDS 4 (N=30)
N	32	32	30
Media	13.28	4.41	1.93
SD	2.57	3.73	2.82
Mínimo	7	0	0
p25	11	1	0
Mediana	14	4	1
p75	15	7.2	3
Máximo	16	14	13

*p< <0.001 ***/ GDS 3-GDS 1-2 0.00000/ GDS4-GDS1-2 0.00000/ GDS4-GDS3 0.00612*

Tabla 62. Análisis comparativo entre GDS 1 -2, 3 y 4 de la variable: MMSE AJUST 01

Estadísticos variable MMSEAJUST01	GDS 1-2 (N=32)	GDS 3 (N=32)	GDS 4 (N=30)
N	32	32	30
Media	29.16	26.38	20.97
SD	1.8	2.46	4.03
Mínimo	25	18	15
p25	28.8	25	17.2
Mediana	30	26	20.5
p75	30	27.2	24
Máximo	32	31	29

*p< <0.001 ***/ GDS3-GDS 1-2< 0.001/ GDS 4-GDS 1-2 < 0.001/ GDS 4-GDS 3< 0.001*

Tabla 63. Análisis comparativo entre GDS 1 -2, 3 y 4 de la variable: MMSE 01

Estadísticos variable MMSE01	GDS 1-2 (N=32)	GDS 3 (N=32)	GDS 4 (N=30)
N	32	32	30
Media	28.22	25.06	19.47
SD	2.11	2.61	4.11
Mínimo	23	16	13
p25	27.8	24	15.2
Mediana	29	25	19
p75	30	26.2	22.8
Máximo	30	29	27

*p<0.001 ***/ GDS3-GDS 1-2< 0.001/ GDS4-GDS 1-2 0.001/ GDS 4-GDS 3< 0.001*

Tabla 64. Análisis comparativo entre GDS 1 -2, 3 y 4 de la variable: Rey copia exact 01

Estadísticos variable REYCOPIAEXACT01	GDS 1-2 (N=32)	GDS 3 (N=32)	GDS 4 (N=30)
N	32	32	30
Media	27.47	24.14	15.78
SD	6.95	8.1	9.31
Mínimo	9	8	2.5
p25	24.8	17.8	6.9
Mediana	28.5	26.2	15
p75	33.2	30.9	22.4
Máximo	36	36	33

*p<0.001 *** GDS 3-GDS1-2< 0.2368/ GDS 4-GDS 1-2< 0.001/ GDS 4-GDS 3< 0.001*

Tabla 65. Análisis comparativo entre GDS 1 -2, 3 y 4 de la variable: Rey inmed exact 01

Estadísticos variable REYINMEDEXACT01	GDS 1-2 (N=32)	GDS 3 (N=32)	GDS 4 (N=30)
N	32	32	30
Media	14.77	4.62	1.22
SD	7.7	3.77	2.33
Mínimo	4	0	0
p25	8.5	2	66. 0
Mediana	13.5	3.8	0.2
p75	17.9	6.1	1.5
Máximo	34	18	12

*p<0.001 *** GDS 3-GDS 1-2 0.001/GDS4-GDS 1-2< 0.001/ GDS 4-GDS 3< 0.0294921; no asumiendo varianzas iguales (ratio>4) p< 0.001*

Tabla 66. Análisis comparativo entre GDS 1 -2, 3 y 4 de la variable: Rey dif exact 01

Estadísticos variable REYDIFEREXACT01	GDS 1-2 (N=32)	GDS 3 (N=32)	GDS 4 (N=30)
N	32	32	30
Media	14.89	3.16	1.02
SD	7.6	3.34	2.17
Mínimo	5	0	0
p25	8	1	0
Mediana	13.8	2.2	0
p75	20.2	4	0.5
Máximo	32	15	8

*p<0.001 *** GDS 3-GDS 1-2 0.001/GDS4-GDS 1-2< 0.001/ GDS 4-GDS 3< 0.2168794; no asumiendo varianzas iguales (ratio>4) p< 0.001*

Tabla 67. Análisis comparativo entre GDS 1 -2, 3 y 4 de la variable: Stroop PC 01

Estadísticos variable STROOPPC01	GDS 1-2 (N=32)	GDS 3 (N=32)	GDS 4 (N=30)
N	32	32	30
Media	22.97	16.22	12.83
SD	11.44	9.98	9.32
Mínimo	4	3	2
p25	14.5	9.2	6
Mediana	22.5	14.5	11.5
p75	31.2	21.2	17.8
Máximo	47	48	49

*p= 0.000732 *** GDS 3-GDS 1-2 0.0275988/ GDS 4-GDS 1-2 0.0005960/ GDS 4-GDS 3 0.4031127*

Tabla 68. Análisis comparativo entre GDS 1-2, 3 y 4 de la variable: Stroop Interferencia 01

Estadísticos variable STROOPINTERFERENCIA01	GDS 1-2 (N=32)	GDS 3 (N=32)	GDS 4 (N=30)
N	32	32	29
Media	-7.21	-8	-4.83
SD	7.65	9.49	9.79
Mínimo	-23.97	-31.03	-19.71
p25	-10.9	-14.4	-8
Mediana	-5.9	-7.3	-5.7
p75	-1.7	-3.2	-1.3
Máximo	5.8	17.71	35.16

p= 0.37

Tabla 69. Análisis comparativo entre GDS 1 -2, 3 y 4 de la variable: Blessed A 01

Estadísticos variable BLESSEDA01	GDS 1-2 (N=32)	GDS 3 (N=32)	GDS 4 (N=30)
N	32	32	30
Media	0.5	1.42	3.98
SD	0.75	1.01	1.2
Mínimo	0	0	2
p25	0	0.9	3
Mediana	0	1.5	4
p75	1	2	4.5
Máximo	2.5	3.5	7

*p<0.001 *** GDS 3-GDS 1-2=0.001/ GDS 4- GDS 1-2< 0.001/ GDS 4-GDS 3< 0.001*

Tabla 70. Análisis comparativo entre GDS 1 -2, 3 y 4 de la variable: Blessed B 01

Estadísticos variable BLESSEDB01	GDS 1-2 (N=32)	GDS 3 (N=32)	GDS 4 (N=30)
N	32	32	30
Media	0	0.28	0.7
SD	0	0.77	1.02
Mínimo	0	0	0
p25	0	0	0
Mediana	0	0	0
p75	0	0	1
Máximo	0	3	3

*p= 0.00131 ** GDS 3-GDS 1-2 0.2786931/ GDS 4- GDS 1-2 0.0008612/ GDS 4-GDS 3 0.0681954 no asumiendo varianzas iguales (ratio>4) p< 0.001*

Tabla 71. Análisis comparativo entre GDS 1 -2, 3 y 4 de la variable: Blessed C 01

Estadísticos variable BLESSEDC01	GDS 1-2 (N=32)	GDS 3 (N=32)	GDS 4 (N=30)
N	32	32	30
Media	0.97	2.45	3.77
SD	1.62	2.23	2.13
Mínimo	0	0	0
p25	0	1	2
Mediana	0	2	3.5
p75	1	3.2	5
Máximo	6	8	7

*p< 0.001 *** GDS 3-GDS 1-2 = 0.01/ GDS 4- GDS 1-2 < 0.01 GDS 4-GDS 3 = 0.03*

Tabla72. Análisis comparativo entre GDS 1 -2, 3 y 4 de la variable: Blessed total 01

Estadísticos variable BLESSEDTOTAL01	GDS 1-2 (N=32)	GDS 3 (N=32)	GDS 4 (N=30)
N	32	32	30
Media	1.72	4.05	8.32
SD	2.54	2.68	3.55
Mínimo	0	0	0
p25	0	2	6.6
Mediana	0.2	3.5	8.2
p75	2.4	5.5	10
Máximo	8.5	11	16.5

GDS 3-GDS 1-2= 0.006; GDS 4-GDS 1-2 <0.001 GDS 4-GDS 3< 0.001

Tabla 73. Análisis comparativo entre GDS 1 -2, 3 y 4 de la variable: IADL 01

Estadísticos variable IADL01	GDS 1-2 (N=32)	GDS 3 (N=32)	GDS 4 (N=30)
N	32	32	30
Media	7.78	6.91	3.7
SD	0.49	1	1.15
Mínimo	6	5	1
p25	8	6	3
Mediana	8	7	4
p75	8	8	4.8
Máximo	8	8	5

*p< 0.001 *** no asumiendo varianzas iguales (ratio>4) p< 0.001*

6.4 Análisis descriptivo del *In-out-test*

En este apartado se analizan diferentes variables derivadas del *In-out-test*. Como se describió en el apartado de métodos, el *In-out-test* consta de una parte de aprendizaje de una serie ordenada y de dos formas de valoración de la memoria: memoria de la serie de palabras en orden (MOS) y memoria de la serie en forma aleatoria (MAS). Dada la gran variabilidad entre sujetos en las curvas de aprendizaje, se procedió a definir distintas variables para evaluar su posible influencia

en las diferentes relaciones con rendimientos en los otros test neuropsicológicos. En la tabla 74 se describen todas las variables del *In-out-test* que serán objeto del análisis.

Tabla 74. Variables del *In-out-test* que son sometidas análisis en el presente estudio

ASO: Aprendizaje de la serie ordenada.
MOS: Memoria ordenada de la serie.
MAS: Memoria aleatoria de la serie.
C6: Lograr al menos una serie completa de palabras en el aprendizaje.
C6X3: 3 series completas consecutivas logradas durante el aprendizaje.
Intentos: Número de intentos para aprender las serie consecutiva de palabras.
Columna máxima: número máximo de palabras alcanzado en cualquiera de los intentos en el aprendizaje.
C6consecutivas: Número de series completas consecutivas logradas en el aprendizaje.
Aprendizaje ideal: columna máxima alcanzada X10.
Índice de aprendizaje: cociente aprendizaje (real)/aprendizaje ideal.
In-out-total: suma de puntuaciones de ASO+MAS+MOS+bonificaciones.

6.4.1 Comparación del *In-out-test* por grupo de GDS 1 y GDS 2

En las tablas 75 a la 80 se muestran las variables del *In-out-test* correspondientes a total (suma de puntuaciones), aprendizaje, MAS, MOS, Cmax y consecutivas comparándolas con los grupos de GDS 1 y GDS 2. A partir de allí tenemos las figuras 22 a la 29 donde se muestra en diagramas de cajas la comparación de las variables mencionadas anteriormente entre los GDS 1 y GDS 2, así como entre el GDS 1-2 (PsicN), el GDS 3 y 4, respectivamente

Tabla 75. Comparación de la variable *In-out-test* variable Total 01 entre GDS 1 y 2

Estadísticos variable INOUTTOTAL01	GDS 1 (N=16)	GDS 2 (N=16)
N	16	16
Media	15.41	12.51
SD	4.08	5.58
Mínimo	6.2	2.7
p25	14.3	8.4
Mediana	16.8	12.9
p75	18.3	17.9
Máximo	19.2	19

T-test p-valor= 0.10463

Tabla 76. Comparación de la variable *In-out-test* variable Aprendizaje 01 entre GDS 1 y 2

Estadísticos variable APRENDIZAJE01	GDS 1 (N=16)	GDS 2 (N=16)
N	16	16
Media	43.44	34.38
SD	13.84	16.05
Mínimo	15	6
p25	35.2	23
Mediana	50.5	34.5
p75	54	49.5
Máximo	56	55
S-Wilks	0.007	0.263

Wilcoxon p-valor= p-value = 0.2801

Tabla 77. Comparación de la variable *In-out-test* variable MAS 01 entre GDS 1 y 2

Estadísticos variable MAS01	GDS 1 (N=16)	GDS 2 (N=16)
N	16	16
Media	5.56	5.31
SD	0.63	1.25
Mínimo	4	2
p25	5	5
Mediana	6	6
p75	6	6
Máximo	6	6

Wilcoxon p-valor= p-value = 1

Tabla 78. Comparación de la variable *In-out-test* variable MOS 01 entre GDS 1 y 2

N	GDS 1 (N=16)	GDS 2 (N=16)
Media	16	16
SD	4.5	3.44
Mínimo	1.71	2.58
p25	1	0
Mediana	3	1
p75	5	3.5
Máximo	6	6
N	6	6

T-test p-valor= 0.18176

Tabla 79. Comparación de la variable *In-out-test* variable CMAX 01 entre GDS 1 y 2

Estadísticos variable CMAX01	GDS 1 (N=16)	GDS 2 (N=16)
N	16	16
Media	5.75	5.19
SD	0.68	1.47
Mínimo	4	2
p25	6	5.2
Mediana	6	6
p75	6	6
Máximo	6	6

Wilcoxon p-valor= 0.2801

Tabla 80. Comparación de la variable *In-out-test* variable Consecutivas 01 entre GDS 1 y 2

Estadísticos variable CONSECUTIVAS	GDS 1 (N=16)	GDS 2 (N=16)
N	16	16
Media	2.5	1.88
SD	1.1	1.36
Mínimo	0	0
p25	3	0.8
Mediana	3	3
p75	3	3
Máximo	3	3

Wilcoxon p-valor= 0.1593

Figura 22. Diagrama de Cajas que compara *In-out-test* Total entre GDS 1 y 2

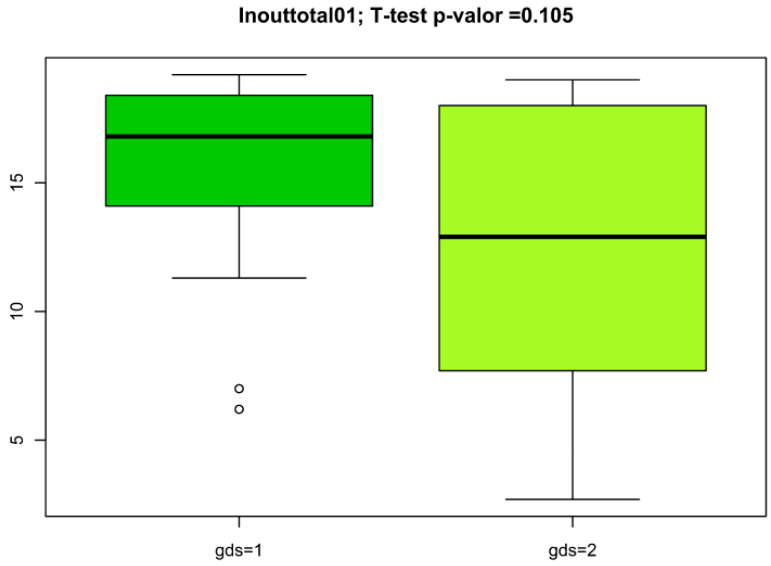


Figura 23. Diagrama de cajas que compara *In-out-test* Total entre GDS 1-2, 3 y 4

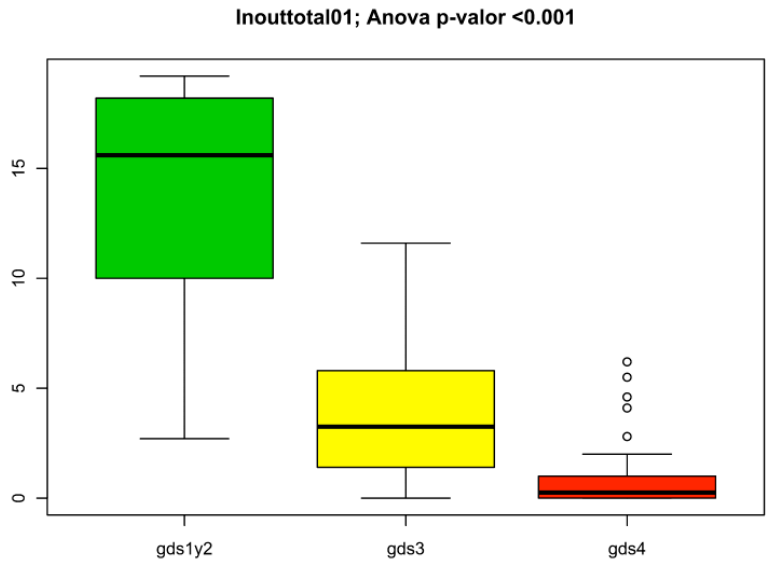


Figura 24. Diagrama de Cajas que compara *In-out-test* Aprendizaje entre GDS 1 y 2

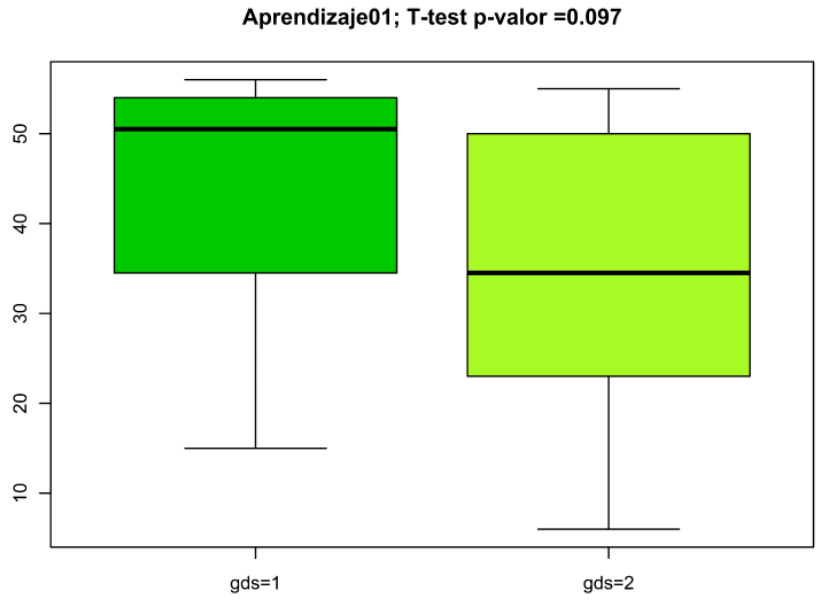


Figura 25. Diagrama de cajas que compara *In-out-test* Aprendizaje entre GDS 1-2, 3 y 4

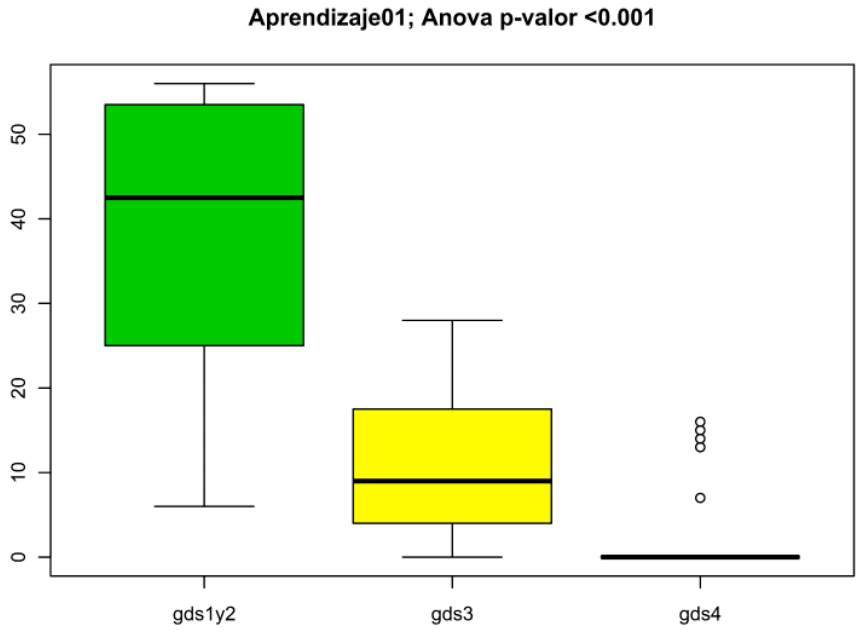


Figura 26. Diagrama de Cajas que compara *In-out-test* MAS entre GDS 1 y 2

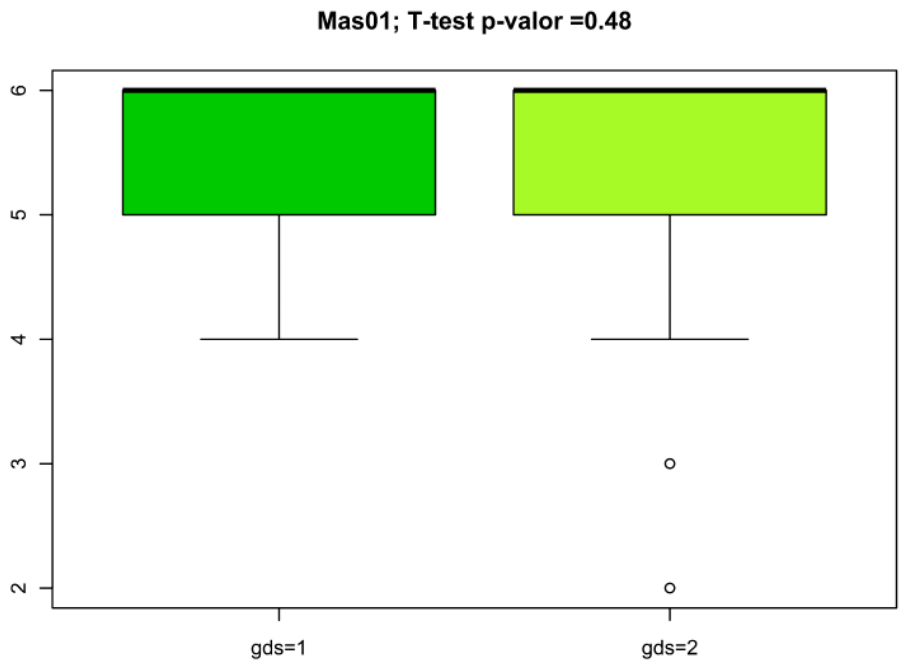


Figura 27. Diagrama de cajas que compara *In-out-test* MAS entre GDS 1-2, 3 y 4

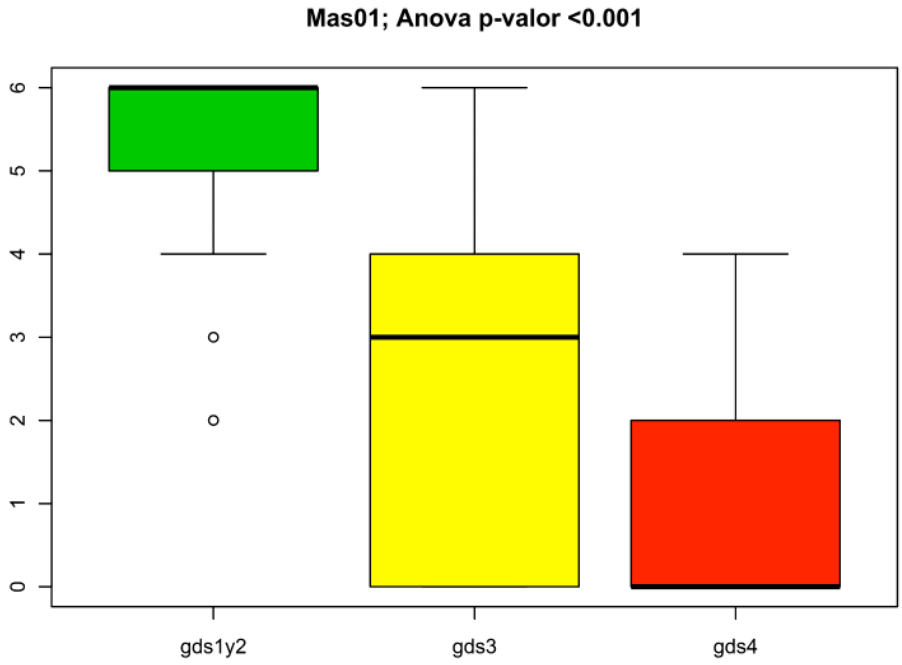
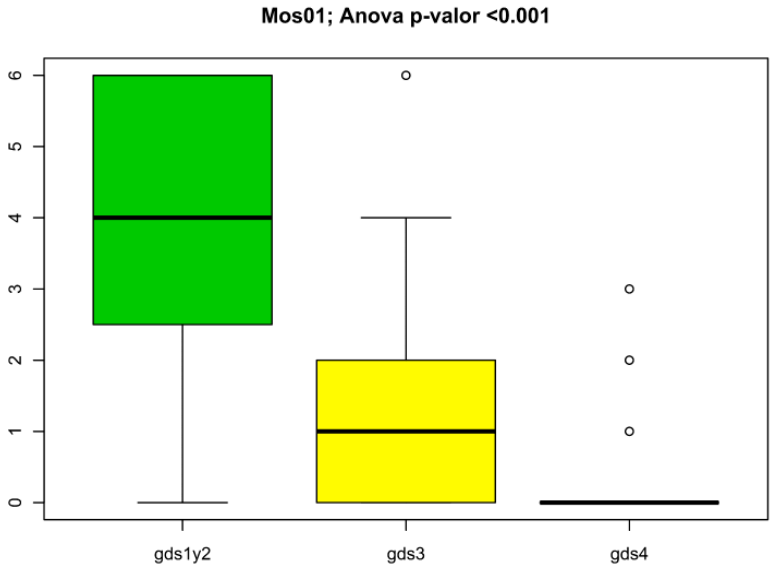


Figura 28. Diagrama de Cajas que compara *In-out-test* MOS entre GDS 1 y 2

Figura 29. Diagrama de cajas que compara *In-out-test* MOS entre GDS 1-2, 3 y 4



6.4.2 Comparación de *In-out-test* por grupo de GDS 1-2 (PsicN) con GDS 3 y GDS 4.

En la tabla 81 se presentan los índices de correlación del In-out total, aprendizaje y MAS, con los diferentes test de la batería neuropsicológica usada en este estudio. Así mismo se muestran las diferencias de correlaciones que se encuentran entre los diferentes grupos.

Tabla 81. Correlaciones (*r*) por GDS, entre *In-out-test* y batería neuropsicológica

Nombre	Grupo total	*r* GDS 1-2	*r* GDS 3	*r* GDS 4	Dif *r* GDS1-2 vs GDS 3	Dif *r* GDS1-2 vs GDS 4	Dif *r* GDS 3 vs GDS 4
inouttotal01 Vs fcsrtRDT01	0.87 ***	0.769 ***	0.509 **	0.425 *	0.081	0.034	
inouttotal01 Vs mmseajust01	0.695 ***	0.512 **	0.532 **	0.378 *			
inouttotal01 Vs mmse01	0.719 ***	0.565 ***	0.525 **	0.424 *			
inouttotal01 Vs reycopiaexact01	0.449 ***	0.32 .	-0.066	0.353 .	0.13		0.103
inouttotal01 Vs reyinmedexact01	0.809 ***	0.488 **	0.621 ***	0.318 .			0.137
inouttotal01 Vs reydiferexact01	0.82 ***	0.477 **	0.638 ***	0.337 .			0.131
inouttotal01 Vs stroopPC01	0.467 ***	0.419 *	0.257	-0.015		0.084	
inouttotal01 Vs stroopinterferencia01	-0.031	0.093	0.189	-0.318 .		0.117	0.054
inouttotal01 Vs digitosdirectos01	0.136	0.23	0.093	0.379 *			
inouttotal01 Vs digitosinversos01	0.301 **	0.428 *	-0.107	0.152	0.032		
inouttotal01 Vs digitototal	0.286 **	0.404 *	-0.028	0.337 .	0.082		0.156
inouttotal01 Vs reloj01	0.55 ***	0.293	0.172	0.272			
inouttotal01 Vs scopacuadrados01	0.364 ***	0.367 *	-0.104	0.205	0.062		
inouttotal01 Vs scopapuzzle01	0.27 **	0.088	-0.165	0.242			0.122
inouttotal01 Vs token01	0.454 ***	0.421 *	0.319 .	0.111			
inouttotal01 Vs boston01	0.641 ***	0.471 **	0.303 .	0.243			
inouttotal01 Vs animales01	0.635 ***	0.42 *	0.132	-0.091		0.044	
inouttotal01 Vs memoepisodica01	0.262 *	0.249	0.388 *	-0.037			0.101
mas01 Vs fcsrtRDT01	0.826 ***	0.602 ***	0.54 **	0.335 .		0.193	
mas01 Vs mmseajust01	0.662 ***	0.344 .	0.325 .	0.178			
mas01 Vs mmse01	0.677 ***	0.342 .	0.328 .	0.217			
mas01 Vs reycopiaexact01	0.381 ***	0.172	-0.165	0.183	0.195		0.188
mas01 Vs reyinmedexact01	0.725 ***	0.37 *	0.513 **	0.29			
mas01 Vs reydiferexact01	0.742 ***	0.329 .	0.654 ***	0.393 *	0.092		0.17
mas01 Vs stroopPC01	0.364 ***	0.288	0.159	-0.157		0.089	
mas01 Vs stroopinterferencia01	-0.08	0.102	0.079	-0.292		0.136	0.16
mas01 Vs digitosdirectos01	0.115	-0.132	0.179	0.386 *		0.044	
mas01 Vs digitosinversos01	0.231 *	0.202	-0.129	0.3			0.101
mas01 Vs digitototal	0.23 *	0.051	0.002	0.439 *		0.116	0.079
mas01 Vs reloj01	0.513 ***	-0.072	0.131	0.246			
mas01 Vs	0.295 **	0.07	-0.101	0.278			0.148

Nombre	Grupo total	*r* GDS 1-2	*r* GDS 3	*r* GDS 4	Dif *r* GDS1-2 vs GDS 3	Dif *r* GDS1-2 vs GDS 4	Dif *r* GDS 3 vs GDS 4
scopacuadrados01 mas01 Vs scopapuzzle01	0.247 *	0.017	-0.081	0.104			
mas01 Vs token01	0.309 **	0.102	0.1	-0.046			
mas01 Vs boston01	0.505 ***	0.229	0.029	0.087			
mas01 Vs animales01	0.53 ***	0.039	0.264	-0.135			0.132
mas01 Vs memoepisodica01	0.26 *	0.185	0.472 **	-0.07			0.032
aprendizaje01 Vs fcsrtRDT01	0.846 ***	0.75 ***	0.391 *	0.394 *	0.033	0.038	
aprendizaje01 Vs mmseajust01	0.695 ***	0.47 **	0.575 ***	0.42 *			
aprendizaje01 Vs mmse01	0.723 ***	0.55 **	0.575 ***	0.48 **			
aprendizaje01 Vs reycopiaexact01	0.489 ***	0.358 *	0.082	0.462 *			0.119
aprendizaje01 Vs reyinmedexact01	0.794 ***	0.465 **	0.545 **	0.35 .			
aprendizaje01 Vs reydiferexact01	0.802 ***	0.48 **	0.449 **	0.328 .			
aprendizaje01 Vs stroopPC01	0.491 ***	0.433 *	0.35 *	0.067		0.139	
aprendizaje01 Vs stroopinterferencia01	-0.027	0.09	0.234	-0.332 .		0.106	0.031
aprendizaje01 Vs digitosdirectos01	0.165	0.289	0.139	0.346 .			
aprendizaje01 Vs digitosinversos01	0.312 **	0.432 *	-0.041	0.052	0.055	0.125	
aprendizaje01 Vs digitototal	0.31 **	0.44 *	0.046	0.25	0.104		
aprendizaje01 Vs reloj01	0.563 ***	0.373 *	0.12	0.341 .			
aprendizaje01 Vs scopacuadrados01	0.405 ***	0.458 **	-0.032	0.226	0.045		
aprendizaje01 Vs scopapuzzle01	0.272 **	0.111	-0.207	0.286			0.059
aprendizaje01 Vs token01	0.497 ***	0.47 **	0.456 **	0.194			
aprendizaje01 Vs boston01	0.686 ***	0.511 **	0.535 **	0.399 *			
aprendizaje01 Vs animales01	0.647 ***	0.46 **	0.083	0.046	0.118	0.091	
aprendizaje01 Vs memoepisodica01	0.256 *	0.249	0.299	-0.004			

**** p<0.001; ** p<0.01; * p<0.05; p<0.1. En las diferencias, si la p>0.20 se deja en blanco.*

En la tabla 82 se presentan los índices de correlación del In-out total, aprendizaje y MAS con la edad y la correlación de los diferentes test de la batería neuropsicológica usada en este estudio también con la edad, además de las diferencias entre estas correlaciones. En la tabla 83 se presenta el mismo análisis, pero con respecto a la educación formal.

Tabla 82. Correlaciones parciales con edad en GDS 1. Diferencias entre *In-out-test* y batería Neuropsicológica

Par 1	Par 1 *r*	Par 2	Par 2 *r*	Dif *r*
inouttotal01 Vs Edad	-0.331 .	fcsrtRDT01 Vs Edad	-0.62 ***	0.008
inouttotal01 Vs Edad	-0.331 .	mmseajust01 Vs Edad	-0.115	0.195
inouttotal01 Vs Edad	-0.331 .	mmse01 Vs Edad	-0.382 *	0.737
inouttotal01 Vs Edad	-0.331 .	reycopiaexact01 Vs Edad	-0.304 .	0.89
inouttotal01 Vs Edad	-0.331 .	reyinmedexact01 Vs Edad	-0.474 **	0.367
inouttotal01 Vs Edad	-0.331 .	reydiferexact01 Vs Edad	-0.466 **	0.404
inouttotal01 Vs Edad	-0.331 .	stroopPC01 Vs Edad	-0.655 ***	0.039
inouttotal01 Vs Edad	-0.331 .	stroopinterferencia01 Vs Edad	-0.138	0.393
inouttotal01 Vs Edad	-0.331 .	digitosdirectos01 Vs Edad	-0.267	0.754
inouttotal01 Vs Edad	-0.331 .	digitosinversos01 Vs Edad	-0.346 .	0.93
inouttotal01 Vs Edad	-0.331 .	digitototal Vs Edad	-0.374 *	0.809
inouttotal01 Vs Edad	-0.331 .	reloj01 Vs Edad	-0.276	0.778
inouttotal01 Vs Edad	-0.331 .	scopacuadrados01 Vs Edad	-0.418 *	0.628
inouttotal01 Vs Edad	-0.331 .	scopapuzzle01 Vs Edad	-0.263	0.759
inouttotal01 Vs Edad	-0.331 .	token01 Vs Edad	-0.571 ***	0.139
inouttotal01 Vs Edad	-0.331 .	boston01 Vs Edad	-0.57 ***	0.126
inouttotal01 Vs Edad	-0.331 .	animales01 Vs Edad	-0.521 **	0.252
inouttotal01 Vs Edad	-0.331 .	memoepisodica01 Vs Edad	-0.221	0.591
mas01 Vs Edad	-0.269	fcsrtRDT01 Vs Edad	-0.62 ***	0.011
mas01 Vs Edad	-0.269	mmseajust01 Vs Edad	-0.115	0.432
mas01 Vs Edad	-0.269	mmse01 Vs Edad	-0.382 *	0.546
mas01 Vs Edad	-0.269	reycopiaexact01 Vs Edad	-0.304 .	0.868
mas01 Vs Edad	-0.269	reyinmedexact01 Vs Edad	-0.474 **	0.248
mas01 Vs Edad	-0.269	reydiferexact01 Vs Edad	-0.466 **	0.285
mas01 Vs Edad	-0.269	stroopPC01 Vs Edad	-0.655 ***	0.027
mas01 Vs Edad	-0.269	stroopinterferencia01 Vs Edad	-0.138	0.567
mas01 Vs Edad	-0.269	digitosdirectos01 Vs Edad	-0.267	0.993
mas01 Vs Edad	-0.269	digitosinversos01 Vs Edad	-0.346 .	0.71
mas01 Vs Edad	-0.269	digitototal Vs Edad	-0.374 *	0.639
mas01 Vs Edad	-0.269	reloj01 Vs Edad	-0.276	0.978
mas01 Vs Edad	-0.269	scopacuadrados01 Vs Edad	-0.418 *	0.495
mas01 Vs Edad	-0.269	scopapuzzle01 Vs Edad	-0.263	0.979
mas01 Vs Edad	-0.269	token01 Vs Edad	-0.571 ***	0.131
mas01 Vs Edad	-0.269	boston01 Vs Edad	-0.57 ***	0.108
mas01 Vs Edad	-0.269	animales01 Vs Edad	-0.521 **	0.234
mas01 Vs Edad	-0.269	memoepisodica01 Vs Edad	-0.221	0.825
aprendizaje01 Vs edad	-0.365 *	fcsrtRDT01 Vs edad	-0.62 ***	0.021
aprendizaje01 Vs edad	-0.365 *	mmseajust01 Vs edad	-0.115	0.146
aprendizaje01 Vs edad	-0.365 *	mmse01 Vs edad	-0.382 *	0.913
aprendizaje01 Vs edad	-0.365 *	reycopiaexact01 Vs edad	-0.304 .	0.742
aprendizaje01 Vs edad	-0.365 *	reyinmedexact01 Vs edad	-0.474 **	0.497
aprendizaje01 Vs edad	-0.365 *	reydiferexact01 Vs edad	-0.466 **	0.529
aprendizaje01 Vs edad	-0.365 *	stroopPC01 Vs edad	-0.655 ***	0.059
aprendizaje01 Vs edad	-0.365 *	stroopinterfer01 Vs edad	-0.138	0.309
aprendizaje01 Vs edad	-0.365 *	digitosdirectos01 Vs edad	-0.267	0.614
aprendizaje01 Vs edad	-0.365 *	digitosinversos01 Vs edad	-0.346 .	0.912
aprendizaje01 Vs edad	-0.365 *	digitototal Vs edad	-0.374 *	0.961
aprendizaje01 Vs edad	-0.365 *	reloj01 Vs edad	-0.276	0.626
aprendizaje01 Vs edad	-0.365 *	scopacuadrados01 Vs edad	-0.418 *	0.75
aprendizaje01 Vs edad	-0.365 *	scopapuzzle01 Vs edad	-0.263	0.637
aprendizaje01 Vs edad	-0.365 *	token01 Vs edad	-0.571 ***	0.182
aprendizaje01 Vs edad	-0.365 *	boston01 Vs edad	-0.57 ***	0.17
aprendizaje01 Vs edad	-0.365 *	animales01 Vs edad	-0.521 **	0.327

**** p<0.001; ** p<0.01; * p<0.05; p<0.1.*

Tabla 83. Correlaciones parciales con educación formal en GDS 1. Diferencias entre *In-out-test* y batería Neuropsicológica

Par 1	Par 1 *r*	Par 2	Par 2 *r*	Dif *r*
inouttotal01 Vs educación	0.212	fcsrtRDT01 Vs educación	0.288	0.509
inouttotal01 Vs educación	0.212	mmseajust01 Vs educación	0.225	0.939
inouttotal01 Vs educación	0.212	mmse01 Vs educación	0.509 **	0.047
inouttotal01 Vs educación	0.212	reycopiaexact01 Vs educación	0.359 *	0.447
inouttotal01 Vs educación	0.212	reyinmedexact01 Vs educación	0.577 ***	0.021
inouttotal01 Vs educación	0.212	reydiferexact01 Vs educación	0.558 ***	0.031
inouttotal01 Vs educación	0.212	stroopPC01 Vs educación	0.552 **	0.043
inouttotal01 Vs educación	0.212	stroopinterferencia01 Vs educación	0.091	0.603
inouttotal01 Vs educación	0.212	digitosdirectos01 Vs educación	0.113	0.643
inouttotal01 Vs educación	0.212	digitosinversos01 Vs educación	0.528 **	0.061
inouttotal01 Vs educación	0.212	digitototal Vs educación	0.398 *	0.299
inouttotal01 Vs educación	0.212	reloj01 Vs educación	0.297 .	0.669
inouttotal01 Vs educación	0.212	scopacuadrados01 Vs educación	0.543 **	0.059
inouttotal01 Vs educación	0.212	scopapuzzle01 Vs educación	0.275	0.782
inouttotal01 Vs educación	0.212	token01 Vs educación	0.346 .	0.455
inouttotal01 Vs educación	0.212	boston01 Vs educación	0.538 **	0.044
inouttotal01 Vs educación	0.212	animales01 Vs educación	0.689 ***	0.003
inouttotal01 Vs educación	0.212	memoepisodica01 Vs educación	-0.193	0.048
mas01 Vs educación	0.128	fcsrtRDT01 Vs educación	0.288	0.292
mas01 Vs educación	0.128	mmseajust01 Vs educación	0.225	0.623
mas01 Vs educación	0.128	mmse01 Vs educación	0.509 **	0.036
mas01 Vs educación	0.128	reycopiaexact01 Vs educación	0.359 *	0.28
mas01 Vs educación	0.128	reyinmedexact01 Vs educación	0.577 ***	0.01
mas01 Vs educación	0.128	reydiferexact01 Vs educación	0.558 ***	0.017
mas01 Vs educación	0.128	stroopPC01 Vs educación	0.552 **	0.022
mas01 Vs educación	0.128	stroopinterferencia01 Vs educación	0.091	0.875
mas01 Vs educación	0.128	digitosdirectos01 Vs educación	0.113	0.954
mas01 Vs educación	0.128	digitosinversos01 Vs educación	0.528 **	0.043
mas01 Vs educación	0.128	digitototal Vs educación	0.398 *	0.231
mas01 Vs educación	0.128	reloj01 Vs educación	0.297 .	0.493
mas01 Vs educación	0.128	scopacuadrados01 Vs educación	0.543 **	0.048
mas01 Vs educación	0.128	scopapuzzle01 Vs educación	0.275	0.537
mas01 Vs educación	0.128	token01 Vs educación	0.346 .	0.329
mas01 Vs educación	0.128	boston01 Vs educación	0.538 **	0.034
mas01 Vs educación	0.128	animales01 Vs educación	0.689 ***	0.004
mas01 Vs educación	0.128	memoepisodica01 Vs educación	-0.193	0.142
aprendizaje01 Vs educación	0.243	fcsrtRDT01 Vs educación	0.288	0.704
aprendizaje01 Vs educación	0.243	mmseajust01 Vs educación	0.225	0.919
aprendizaje01 Vs educación	0.243	mmse01 Vs educación	0.509 **	0.078
aprendizaje01 Vs educación	0.243	reycopiaexact01 Vs educación	0.359 *	0.535
aprendizaje01 Vs educación	0.243	reyinmedexact01 Vs educación	0.577 ***	0.037
aprendizaje01 Vs educación	0.243	reydiferexact01 Vs educación	0.558 ***	0.047
aprendizaje01 Vs educación	0.243	stroopPC01 Vs educación	0.552 **	0.062
aprendizaje01 Vs educación	0.243	stroopinterferencia01 Vs educación	0.091	0.512
aprendizaje01 Vs educación	0.243	digitosdirectos01 Vs educación	0.113	0.526
aprendizaje01 Vs educación	0.243	digitosinversos01 Vs educación	0.528 **	0.088
aprendizaje01 Vs educación	0.243	digitototal Vs educación	0.398 *	0.369
aprendizaje01 Vs educación	0.243	reloj01 Vs educación	0.297 .	0.771
aprendizaje01 Vs educación	0.243	scopacuadrados01 Vs educación	0.543 **	0.065
aprendizaje01 Vs educación	0.243	scopapuzzle01 Vs educación	0.275	0.885
aprendizaje01 Vs educación	0.243	token01 Vs educación	0.346 .	0.546
aprendizaje01 Vs educación	0.243	boston01 Vs educación	0.538 **	0.058
aprendizaje01 Vs educación	0.243	animales01 Vs educación	0.689 ***	0.004
aprendizaje01 Vs educación	0.243	memoepisodica01 Vs educación	-0.193	0.032

**** p<0.001; ** p<0.01; * p<0.05; . p<0.1.*

En las figuras 30 y 31 se muestran los diagramas de dispersión y la fortaleza de las correlaciones del In-out total y aprendizaje, respectivamente representados según la intensidad en una escala de colores.

Figura 30. Representación gráfica de las correlaciones de In-out total y la batería neuropsicológica

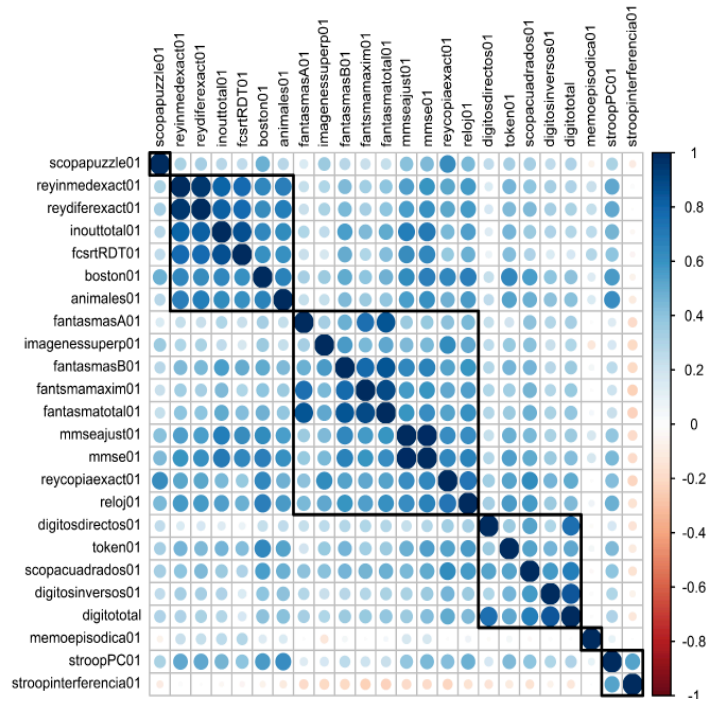
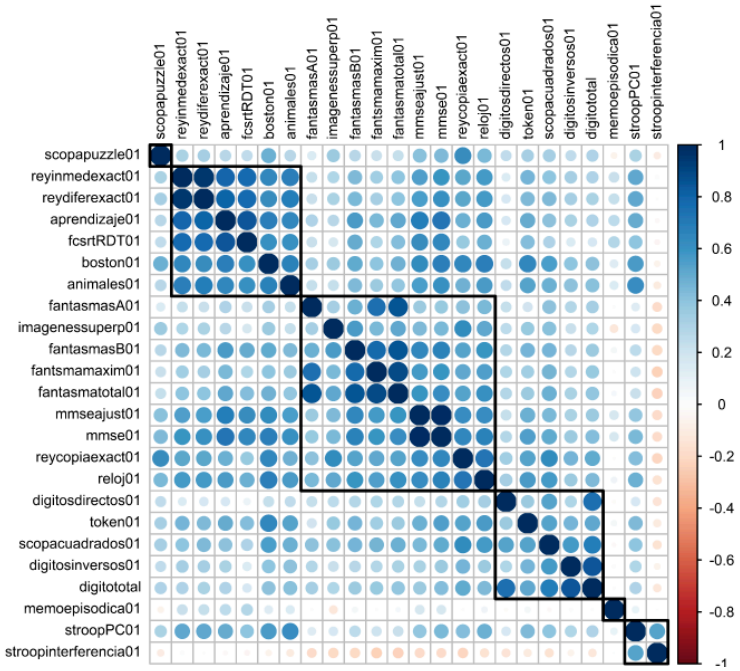


Figura 31. Representación gráfica de las correlaciones de *In-out-test* Aprendizaje y la batería neuropsicológica



6.5 Análisis comparativo entre *In-out-test* y niveles de biomarcadores en LCR

En las tablas 84 a la 87 se muestran las correlaciones entre las variables aprendizaje, In-out total, el FCSRT y diferentes intervalos de p-tau: mayor o igual a 60, menor de 60, mayor de 50 y menor o igual a 50.

Tabla 84. Correlaciones en casos con p-tau ≤ 60 en LCR

			Aprendizaje	*In-out total*	fcsrtRDT01	p-tau segmentado
Rho de Spearman	Aprendizaje	Coeficiente de correlación	1,000	,939(**)	,789(**)	-,475(*)
		Sig. (bilateral)	.	,000	,000	,046
		N	18	18	18	18
	In-out total	Coeficiente de correlación	,939(**)	1,000	,801(**)	-,515(*)
		Sig. (bilateral)	,000	.	,000	,029
		N	18	18	18	18
	fcsrtRDT01	Coeficiente de correlación	,789(**)	,801(**)	1,000	-,665(**)
		Sig. (bilateral)	,000	,000	.	,003
		N	18	18	18	18
	p-tau segmentado	Coeficiente de correlación	-,475(*)	-,515(*)	-,665(**)	1,000
		Sig. (bilateral)	,046	,029	,003	.
		N	18	18	18	18

*** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral). * La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).*

Tabla 85. Correlaciones en casos con p-tau > 60 en LCR

			Aprendizaje	*In-out total*	fcsrtRDT01	p-tau segmentado
Rho de Spearman	Aprendizaje	Coeficiente de correlación	1,000	,948(**)	,727(**)	-,221
		Sig. (bilateral)	.	,000	,000	,300
		N	24	24	24	24
	In-out total	Coeficiente de correlación	,948(**)	1,000	,723(**)	-,273
		Sig. (bilateral)	,000	.	,000	,196
		N	24	24	24	24
	fcsrtRDT01	Coeficiente de correlación	,727(**)	,723(**)	1,000	-,128
		Sig. (bilateral)	,000	,000	.	,551
		N	24	24	24	24
	p-tau segmentado	Coeficiente de correlación	-,221	-,273	-,128	1,000
		Sig. (bilateral)	,300	,196	,551	.
		N	24	24	24	24

*** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).*

Tabla 86. Correlaciones en casos con p-tau > 50 en LCR

			Aprendizaje	*In-out total*	fcsrtRDT01	p-tau segmentado
Rho de Spearman	Aprendizaje	Coeficiente de correlación	1,000	,954(**)	,721(**)	,138
		Sig. (bilateral)	.	,000	,000	,458
		N	31	31	31	31
	In-out total	Coeficiente de correlación	,954(**)	1,000	,704(**)	,103
		Sig. (bilateral)	,000	.	,000	,581
		N	31	31	31	31
	fcsrtRDT01	Coeficiente de correlación	,721(**)	,704(**)	1,000	,133
		Sig. (bilateral)	,000	,000	.	,477
		N	31	31	31	31
	p-tau segmentado	Coeficiente de correlación	,138	,103	,133	1,000
		Sig. (bilateral)	,458	,581	,477	.
		N	31	31	31	31

** *La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).*

Tabla 87. Correlaciones en casos con p-tau ≤ 50 en LCR

			Aprendizaje	*In-out total*	fcsrtRDT01	p-tau segmentado
Rho de Spearman	Aprendizaje	Coeficiente de correlación	1,000	,743(**)	,235	,762(**)
		Sig. (bilateral)	.	,009	,486	,006
		N	11	11	11	11
	In-out total	Coeficiente de correlación	,743(**)	1,000	,284	,559
		Sig. (bilateral)	,009	.	,398	,074
		N	11	11	11	11
	fcsrtRDT01	Coeficiente de correlación	,235	,284	1,000	,179
		Sig. (bilateral)	,486	,398	.	,598
		N	11	11	11	11
	p-tau segmentado	Coeficiente de correlación	,762(**)	,559	,179	1,000
		Sig. (bilateral)	,006	,074	,598	.
		N	11	11	11	11

** *La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).*

Tabla 88. Correlaciones en todos los casos con p-tau estratificada, en LCR

			Aprendizaje	In-out total	fcsrtRDT 01	p-tau segmentado
Rho de Spearman	Aprendizaje	Coeficiente de correlación	1,000	,968(**)	,817(**)	-,391(*)
		Sig. (bilateral)	.	,000	,000	,010
		N	94	94	94	42
	In-out total	Coeficiente de correlación	,968(**)	1,000	,852(**)	-,410(**)
		Sig. (bilateral)	,000	.	,000	,007
		N	94	94	94	42
	fcsrtRDT01	Coeficiente de correlación	,817(**)	,852(**)	1,000	-,473(**)
		Sig. (bilateral)	,000	,000	.	,002
		N	94	94	94	42
	p-tau segmentado	Coeficiente de correlación	-,391(*)	-,410(**)	-,473(**)	1,000
		Sig. (bilateral)	,010	,007	,002	.
		N	42	42	42	42

** *La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).*
* *La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).*

La figura 30 muestra los valores estratificados de p-tau en LCR y las medias en las medias de las puntuaciones en el aprendizaje. Se muestran en diferente color los segmentos menores de 50 y mayores de 50 ng/ml.

Figura 32. Comparación entre las medias de p-tau estratificado y rendimientos en Aprendizaje *In-out-test.*

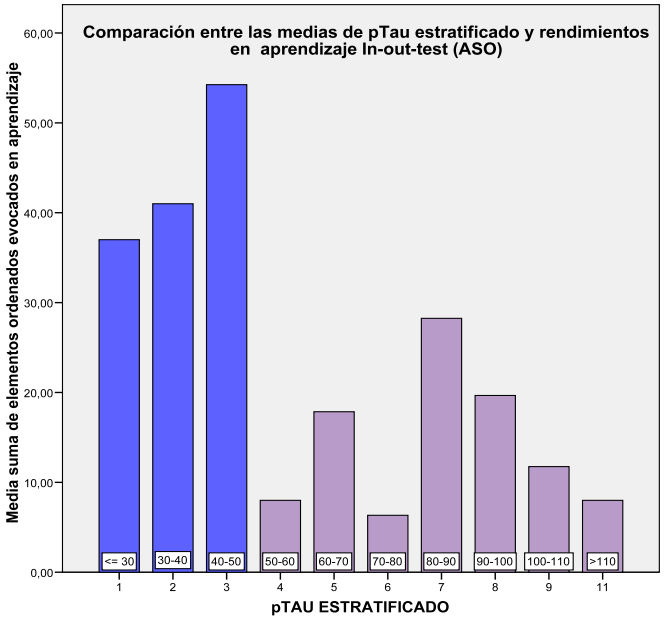


Figura 33. Comparación entre rendimientos en el *In-out-test* Total según punto de corte de p-tau

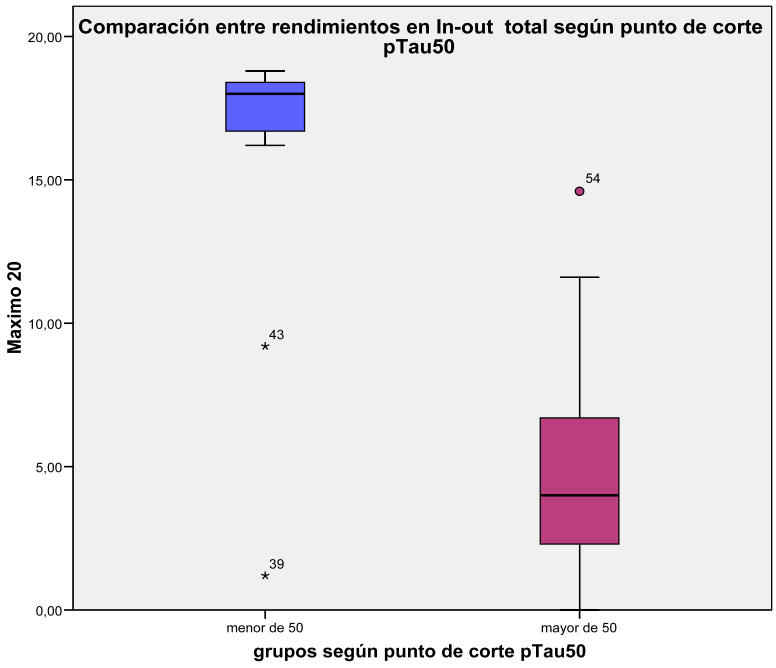


Figura 34. Curva ROC para la variable *In-out-test* total vs p-tau con punto de corte 50ng/mL en LCR

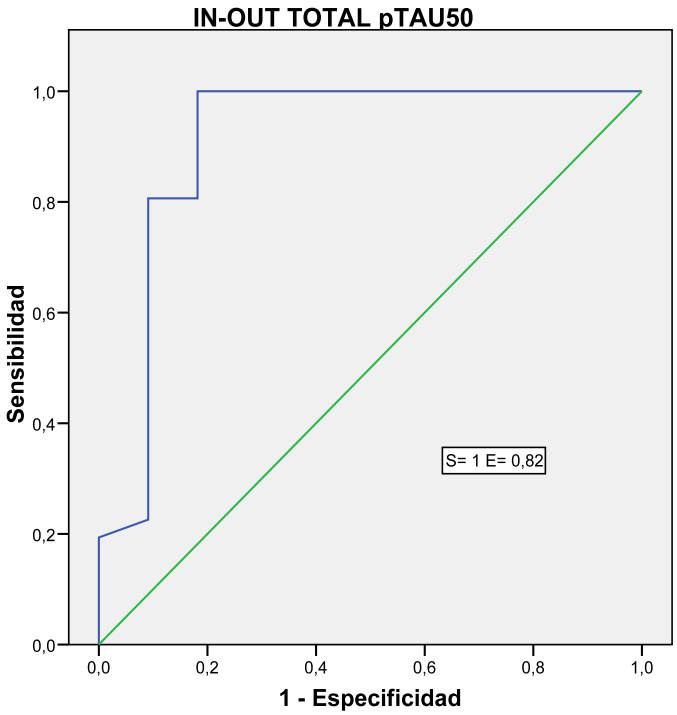
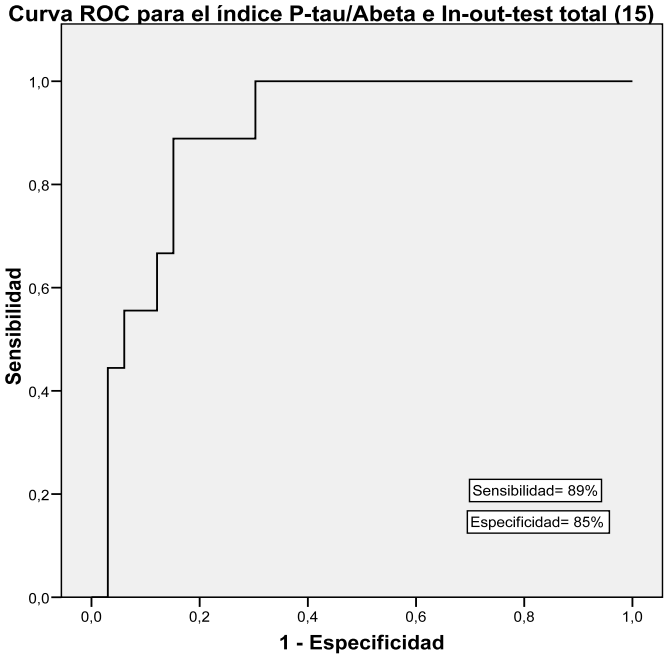


Figura 35. Curva ROC para el indice p-tau/βA e *In-out-test* total



7. Discusión segunda etapa

En esta etapa de la presente tesis, se estudian aspectos del *In-out-test* que son inherentes a un test neuropsicológico, como son la comparación con otros test ya conocidos, la influencia de la edad, de los años de educación formal, de la ansiedad y de la depresión en sus rendimientos. El otro objetivo de esta etapa es comparar los rendimientos en el *In-out-test* con los niveles de biomarcadores en el LCR en un grupo de pacientes.

La selección de la muestra se hizo en forma incidental y de acuerdo a los criterios de inclusión/exclusión descritos. La muestra fue estratificada según la escala GDS en 4 grupos (GDS1, GDS2, GDS3 y GDS4) y, aunque los grupos GDS1 y GDS2 pueden tener ciertas diferencias, éstas no se expresan en forma significativa en los rendimientos cognitivos, por lo cual fueron unidos, como suele hacerse en estudios de esta naturaleza[6], aunque se prefirió usar el término psicométricamente normal (PsicN) y no el de controles para recalcar que los rendimientos cognitivos son el elemento común más relevante y empíricamente medible. La inclusión de GDS2 impide una restricción a un grupo "hipernormal" que tiende a agruparse en la parte superior de las distribuciones. En este estudio el GDS 3 equivale a DCL y GDS4 representa el grupo de pacientes con demencia.

La selección incidental de la muestra ha conllevado a una distribución heterogénea en cuanto a edad y género en los diferentes grupos. Hubo diferencias entre GDS4 (grupo de demencias) y el grupo PsicN y no hubo diferencias en el resto de los grupos entre sí, ni tampoco entre DCL y el grupo de demencias. Esta diferencia puede explicarse por la mayor incidencia de la demencia en relación a mayor edad. En cuanto al género también es de hacer notar que tanto en la muestra total como por grupos, hubo un predominio de mujeres, esto parece relacionarse con la menor resistencia de las mujeres a ser valoradas pero también por la mayor resistencia de los hombres a ser dirigidos por otros miembros de la familia. Hubo homogeneidad en todos los grupos en

cuanto a años de educación formal debido, probablemente, a que comparten el límite inferior de edad (60 años) y el nivel educativo formal para ellos dependió de los mismos factores en la infancia.

El *In-out-test* fue diseñado para valorar el riesgo de conversión a demencia y no para categorizar a los pacientes en grupos de normalidad, DCL y demencia. Esto constituye una limitación para validarlo con los test neuropsicológicos de uso común, ya que han sido diseñados con ese objetivo de categorización[6].

En la batería neuropsicológica escogida para el presente estudio se seleccionó el FCSRT, que es considerado pionero de un paradigma que, además de lograr este objetivo de categorización, está diseñado con el propósito de discriminar las alteraciones de memoria englobadas actualmente con el término amnesia de fenotipo hipocámpico[123]. Este término hace referencia a que, además de la presencia de amnesia, ésta no mejora con pistas; es la manifestación más característica de la EA y los rendimientos en el test han mostrado una buena correlación con los depósitos de βA medidos por PET y su disminución en LCR[123]. Además de evaluar la memoria verbal mediante el FCSRT en la batería neuropsicológica se incluyeron la figura Compleja de Rey para valorar la memoria visual y el Test Episódico para valorar la memoria desde el punto de vista ecológico.

A diferencia del FCSRT, el paradigma usado en *In-out-test* está basado en la hipótesis de que en los estadios iniciales de la EA se ponen en marcha mecanismos compensatorios por redes neuronales auxiliares y que estos mecanismos, a su vez enmascaran el déficit subyacente de la función mnésica. La tarea de memorización y categorización simultáneas en el *In-out-test* permitiría saturar, al menos en parte, a dichas redes auxiliares y los rendimientos en memoria episódica han de ser menores en concordancia con la disfunción de los LTM.

Aunque ambos test valoran la memoria episódica, se predice que estas diferencias conceptuales producirían rendimientos diferentes al menos en algunas de las etapas de la enfermedad. Aunque en el proyecto PROA se hará un estudio longitudinal para valorar la capacidad de predecir la conversión a demencia, la presente tesis muestra los resultados del estudio comparativo transversal en la valoración del *In-out-test*, tanto con la batería neuropsicológica escogida como con los biomarcadores en LCR.

7.1 Estudio comparativo entre *In-out-test* y una batería neuropsicológica

El estudio de la influencia de la edad mostró una correlación moderada en toda la muestra en su conjunto, no así en los grupos GDS1, GDS2, GDS3 ni en la unión de los primeros como PsicN. Solo hubo diferencias por edad entre los pacientes con demencia (GDS4). Aunque los pacientes con demencia se encuentran en un mismo estrato, es de esperar que haya diferencias intragrupo en cuanto a la intensidad de la demencia y ésta, a su vez, aumenta con la edad en pacientes ancianos, al contrario de lo que suele ocurrir en pacientes jóvenes, lo cual explicaría la relación entre edad y rendimientos neuropsicológicos en estos pacientes ya que en este estudio se han excluido a los individuos menores de 60 años. En el análisis restringido a los participantes psicométricamente normales y sin quejas de memoria (GDS1) hubo una débil correlación negativa entre edad y rendimientos en las variables del *In-out-test*, mientras que en la mayoría de los test de la batería neuropsicológica la correlación fue significativa incluido el FCSRT, en el cual hubo una correlación negativa moderada y altamente significativa, tal como ya se ha reportado en diversos estudios[6, 211]. Este resultado es positivo para el *In-out-test* ya que permite tener puntuaciones directas sin requerir ajustes por edad.

Otro aspecto sociodemográfico de alta relevancia en los test neuropsicológicos es el papel que juega la educación formal en los rendimientos. En este estudio hubo una influencia muy débil

no significativa entre los años de educación formal y los rendimientos en *In-out-test*, tanto en el conjunto de todos los individuos como en el grupo GDS1 por separado; tampoco hubo diferencias entre los grupos que conforman el PsicN. Este hallazgo concuerda con los datos de la primera etapa del presente trabajo. La ausencia de influencia de la educación y de la edad se considera una bondad y una ventaja para un test neuropsicológico ya que, en el caso contrario, se producen falsas interpretaciones diagnósticas y crea frecuentes dudas sobre los rendimientos individuales necesitando ajustes que, generalmente, se hacen en base a rangos de años de educación formal. Estos ajustes conllevan, muchas veces, a categorías amplias englobadas bajo términos vagos, como escolaridad baja, media y alta, o: sin estudios, estudios primarios y superior. Estos ajustes pueden ser fuente de pérdida de información relevante para la correcta interpretación de los resultados individuales.

Al igual que en el caso de la edad y la escolaridad, los síntomas de ansiedad y depresión pueden influir en los rendimientos de los test, por lo cual es importante tener información sobre estos estados en cada paciente que se evalúa desde el punto de vista cognitivo, cuantificarlos en lo posible y conocer su impacto en cada test. En este estudio no se encontraron diferencias entre los grupos de PsicN ni hubo impacto significativo en los rendimientos en *In-out-test* en los individuos del grupo GDS1 en la escala HAD para ansiedad y depresión. En este punto es importante recordar que los pacientes con antecedentes con enfermedad mental grave no participaron de acuerdo a los criterios de inclusión/exclusión.

Como se ha comentado previamente, el *In-out-test* fue diseñado bajo un paradigma diferente al de otros test de memoria, aunque todos valoren la función memoria. Se espera entonces que no haya una alta correlación entre el *In-out-test* y el FCSRT. Sin embargo, hubo una buena correlación y altamente significativa del FCSRT con las puntuaciones totales, la curva de aprendizaje, memoria y otras variables del *In-out-test* en el conjunto de toda la muestra.

En el análisis por grupos, esta correlación sigue siendo buena en el grupo PsicN, es moderada en los pacientes con DCL y más débil en los pacientes con demencia en la muestra completa para la puntuación total del *In-out-test*. Estas correlaciones se mantienen así en la fase de aprendizaje del *In-out-test* en el grupo PsicN, pero la correlación en el grupo DCL en este caso es débil y es de hacer notar que estas diferencias de rendimientos entre *In-out-test* y FCSRT entre ambos grupos son, a su vez, significativamente diferentes; es decir que esa diferencia de las correlaciones entre ambos grupos es significativa. Estos hallazgos podrían explicarse, al menos en parte, por el hecho de que estos test realmente miden aspectos diferentes de una función común subyacente a esa "conducta" llamada memoria y que es la que está siendo medida. Si la manera de expresarse de esa función se modifica en el paso de la normalidad al deterioro cognitivo leve también podrían aparecer las verdaderas diferencias entre los test.

El resto de los test de la batería, en su mayoría, muestra una correlación significativa de intensidad variable, tanto en el conjunto de todos los individuos como en el grupo PsicN. La diferencia entre los rendimientos de otros test de la batería respecto al *In-out-test* también cambió en forma significativa al comparar PsicN con DCL. Esto ocurrió en el caso de dígitos inversos y la parte de cuadrados de la batería SCOPA, que son dos pruebas con alto contenido ejecutivo.

Cabe destacar que también hubo un aumento en los rendimientos de la memoria no verbal: memoria inmediata y diferida de la figura Compleja de Rey y en la escala de memoria ecológica (Test Episódico) cuando se comparan los grupos PsicN y DCL. Estos hallazgos, aparentemente paradójicos, podrían estar relacionados con una mayor preservación de los mecanismos compensatorios que favorecen la memoria no verbal.

7.2 Estudio comparativo entre *In-out-test* y biomarcadores

Se valoraron muestras de LCR provenientes de 42 participantes en el presente estudio. De ellos, 17 PsicN (6 GDS1 y 11 GDS2), 20 DCL y 5 pacientes con demencia. Se valoraron los niveles de b-amiloide 1-42 (p-tau A), Tau total (t-tau) y de fosfo Tau (p-tau) mediante diferentes Innotests específicos. Los puntos de corte para el diagnóstico de EA fueron: βA 500 pg/ml y p-tau 60 pg/ml de acuerdo a los parámetros establecidos en el laboratorio en el que se realizaron las medidas (Laboratorio de Fisiología y Biofísica de la Membrana Celular en Enfermedades Neurodegenerativas. Unidad asociada ULL-CSIC) y de los valores de referencia proporcionados en los protocolos de medida del fabricante (Fujirebio Europe N.V). En este estudio se considera el diagnóstico de EA a aquellos casos que cumplen las dos condiciones siguientes: βA menor de 500 pg/ml y p-tau mayor de 60 pg/ml, correspondientes a casos positivos con probabilidad alta, según criterios del NIA[125].También se han considerado en este estudio las relaciones p-tau/ βA.

Se diagnosticó EA en 12 de los 42 casos de la muestra total (28,6%), distribuidos de la siguiente manera: 3 de los 17 casos con PsicN (17,6%) (todos del grupo GDS2, ninguno en el grupo GDS1); 7 de los 20 casos con DCL (30%) y 2 de los 5 casos con demencia (40%). De los 37 participantes sin demencia, hubo 10 con EA. Estos casos corresponden al diagnóstico de EA prodrómica o predemencia, según la clasificación[123]. Esta propuesta de clasificación, *sensu stricto*, excluiría los casos positivos en aquellos pacientes con quejas subjetivas de memoria, los cuales, además, tampoco entrarían en el grupo EA asintomática, ya que son pacientes con síntomas pero no cumplen los criterios de DCL[125].

La correlación de los rendimientos en *In-out-test* fue débil y no significativa para los niveles de βA y Tau total, mientras que para p-tau la correlación fue moderada y significativa (figura 35). Debido al comportamiento de la distribución de los rendimientos respecto a diferentes niveles

de p-tau, en el que se encuentra un cambio brusco en la pendiente entre las puntuaciones y los niveles de p-tau, se realizó un nuevo análisis tomando en cuenta el punto de cambio que coincide con el nivel de 50 pg/ml de p-tau, por debajo del nivel establecido para este componente del diagnóstico de EA (60 pg/ml). En un estudio longitudinal en el que compararon individuos normales que progresaron a DCL debido a EA con los que no progresaron, la media del nivel basal de p-tau coincide con el punto de cambio de la pendiente en los rendimientos en el *In-out-test*. Moghekar y cols[162] reportan que la media del valor de p-tau de los pacientes que hicieron la conversión fue de 49,51pg/ml y la de los que no hicieron la conversión fue de 34,79 pg./ml. En la figura 34 se muestra la curva ROC para los rendimientos en *In-out-test* tomando en cuenta el punto de corte de 50 pg/ml y en la figura 32 puede hacerse un análisis visual de los cambios de pendiente a partir de este punto.

Si los puntos de corte representan la saturación de un efecto "buffer" por mecanismos compensatorios, es de esperar que se produzca un cambio de pendiente en el punto crítico a partir del cual se altera la relación lineal, si se analiza la variable independiente como un continuum. Los niveles de p-tau probablemente son una manifestación directa de la pérdida neuronal, pero la eficiencia de la función puede aumentar a expensas de otras redes neuronales diferentes de las hipocámpicas [212,213] o mediante el aumento de actividad intra-red en los propios LTM[188] y esto, a su vez, cambiaría la relación lineal. Por encima de valores de 50 pg/ml hay una correlación débil y no significativa de p-tau con los rendimientos cognitivos; mientras que por debajo de este nivel la correlación es aún más débil para FCSRT pero, de manera interesante, hay un aumento de correlación con el *In-out-test*, en particular para el aprendizaje. En este punto es importante recalcar que ambas variables cambian en la misma dirección, lo cual puede interpretarse como una paradoja, ya que las puntuaciones en *In-out-test* aumentan a medida que aumenta el parámetro de destrucción neuronal y este aumento de p-tau no está asociado a la edad en nuestro estudio. Este hallazgo puede explicarse por un aumento de la capacidad compensatoria en acuerdo con los resultados reportados en ancianos sanos[213] en los

cuales está demostrada la presencia de procesos degenerativos por la atrofia cortical y alteraciones de la sustancia blanca[214].

Si el cambio brusco de rendimientos en *In-out-test* en el punto crítico p-tau 50 pg/ml representa el inicio de la EA, éste debería ser demostrado en estudios longitudinales. Si en nuestro estudio transversal tomamos este punto de corte en conjunto con los valores definidos para βA, el diagnóstico de EA aumentaría de 12 a 17 casos (40,5%); 2 de los 5 casos con demencia pasarían a 4 (80%) y aumentaría 3 casos en el grupo de DCL (50%).

En un estudio longitudinal, Rao y cols. (2015) reportan una mayor activación en distintas áreas cerebrales de los pacientes con DCL que luego hacen la conversión a demencia respecto a los que no la hacen y posteriormente hay una relación inversa, con disminución de la actividad en los pacientes que convierten a demencia y un aumento de los que no hacen la conversión[213]. El aumento de activación en los individuos sanos podría explicar el aumento de los rendimientos en *In-out-test* en el grupo con p-tau menor de 50 pg/ml, si tal aumento de actividad se corresponde a mecanismos compensatorios.

En el caso de los pacientes con valores por encima de 50 pg/ml, podemos observar una conducta errática de las pendientes hasta el nivel de 80 pg/ml, donde hay un descenso lineal sostenido de los rendimientos en función del aumento de p-tau. Este hallazgo podría corresponder a la pérdida de los mecanismos compensatorios a partir de este punto.

8. Conclusiones de la segunda etapa. Estudio comparativo

En esta etapa se estudiaron las correlaciones de la edad y los años de educación formal con los rendimientos en el *In-out-test* y se compararon con los resultados de otros test de uso habitual. Se estudiaron las correlaciones entre los rendimientos en el *In-out-test* y los otros test de la batería neuropicológica y, finalmente, se compararon los rendimientos obtenidos en el *In-out-test* con los niveles de biomarcadores para enfermedad de Alzheimer.

Aunque el *In-out-test* fue diseñado para detectar la susceptibilidad de conversión a demencia, los resultados de esta segunda etapa indican que puede ser utilizado para discriminar la presencia o no de demencia y, en aquellos individuos que no tienen demencia, es capaz de detectar los pacientes con DCL.

En el estudio de toda la muestra hubo una moderada influencia de la edad a expensas del grupo de demencia. Los rendimientos en el *In-out-test* no fueron influidos significativamente por los años de educación formal en los pacientes sin demencia.

No se observaron diferencias significativas en los rendimientos en relación con los años de educación formal, ni en el conjunto de toda la muestra, ni en el estudio comparativo entre grupos por GDS.

No hubo influencia de los síntomas de ansiedad y depresión, medidos mediante la escala HAD tanto en estos aspectos por separado como en la puntuación total de esta escala. No se encontraron diferencias entre los grupos de estudio en relación a estas variables.

El aprendizaje, la memoria aleatoria y la puntuación total del *In-out-test* mostraron una buena correlación con los rendimientos en FCSRT en el grupo PsicN y sus subgrupos por separado (GDS1 y GDS2) y, aunque se mantiene significativa, disminuye en el resto de los grupos y esta disminución en sí misma es significativa, lo cual puede indicar que la manera en que se procesa la información es diferente en los distintos grupos y que estos test miden realmente componentes diferentes de la memoria como conducta. Esta diferencia de correlaciones es significativa en la comparación del aprendizaje con FCSRT lo cual puede explicarse por la presencia de un componente ejecutivo en esta parte del test, que es uno de los componentes de la tarea dual simultánea del *In-out-test*. Este cambio de correlación entre individuos normales y los otros grupos apoya la hipótesis de que si hay mecanismos compensatorios al inicio de la EA, entonces una tarea simultánea que sature las redes auxiliares de la memoria desenmascararía el trastorno subyacente.

La correlación de los rendimientos en el *In-out-test* es débil para los niveles de βA, pero moderada y significativa para Tau total y p-tau en el conjunto global de la muestra. En el presente estudio se encontró un punto de transición en 50 pg/ml de p-tau en LCR a partir del cual hay un cambio en la intensidad y dirección de la correlación con los rendimientos en el *In-out-test*.

VI. REVISIÓN DE OBJETIVOS E HIPÓTESIS Y LIMITACIONES

1.- Revisión de los objetivos y las hipótesis de trabajo.

En el presente trabajo se han cumplido los objetivos planteados:

1) Obtener los datos sobre la presencia o no de la conversión a demencia dentro de los 3 años siguientes a una valoración basal.

2) Estudiar la correlación de la edad y los años de educación formal en los rendimientos del *In-out-test* y comparación con los rendimientos de otros test neuropsicológicos .

3) Comprobar la validez concurrente y discriminante del *In-out-test* con respecto a otros test neuropsicológicos y escalas funcionales y de actividades de la vida diaria

4) Analizar las posibles correlaciones entre los rendimientos en *In-out-test* y las proteínas βA, t-tau y p-tau en LCR.

Se comprueban las hipótesis formuladas:

En la primera etapa del presente trabajo se constató que los pacientes que hicieron la conversión a demencia, tuvieron rendimientos inferiores en el *In-out-test* en la valoración basal. En concreto, se encontró que la variable predictora fue la parte de memoria aleatoria del *In-out-test*.

Los rendimientos en *In-out-test* no se vieron influidos por los años de educación formal. Aunque hubo una moderada correlación con la edad, esta fue menor que en los otros test y fue débil en el grupo de participantes sanos.

La elevación de la proteína p-tau y la proteína βA en LCR se asocian a bajos rendimientos en el *In-out-test*. Esto fue particularmente llamativo en el nivel de 50pg/ml de LCR, que es un valor más que el estipulado para el diagnóstico de la EA (60pg/ml).

1. Limitaciones del estudio y perspectivas.

La presente tesis recoge los resultados parciales del proyecto PROA, para el cual se ha programado una muestra mayor en el estudio basal y un estudio longitudinal con seguimiento a cinco años.

La primera etapa, correspondiente a un estudio preliminar con objetivos muy concretos particularmente centrados en conocer aspectos prácticos para estandarizar los protocolos de uso del *In-out-test* evaluar desde un punto de vista clínico si podía predecir la conversión a demencia en los siguientes tres años. Este contexto clínico permitió la valoración de una muestra más amplia que la de la segunda etapa, pero tiene las carencia de la rigurosidad psicométrica de la segunda etapa y la tercera etapa pretende tomar lo mejor de las experiencias previas: una muestra mayor y con la rigurosidad metodológica alcanzada en la segunda etapa.

En este trabajo hay una proporción mayor de mujeres que hombres y hubo heterogeneidad de los grupos en cuanto a edad, con predominio de mayor edad en el grupo de demencia.

Hay una proporción menor de muestras de LCR en el grupo control. Obtener estas muestras tiene dificultades logísticas y con sesgos de selección difíciles de evitar. La obtención de cada muestra depende, en primer lugar, de la disposición desinteresada del participante, pero también de la correcta coordinación entre los servicios de traumatología, anestesiología, neurología, la programación de quirófanos, de la sincronización entre el momento de la punción lumbar y la disponibilidad del personal, de la Unidad de Investigación, que procede al almacenamiento correcto de las muestras.

En la continuación del proyecto PROA se aumentará el número de participantes en los diferentes grupos. Se valorarán otros biomarcadores periféricos y se determinarán los puntos de corte de las diferentes variables del *In-out-test* que permitan predecir la conversión a demencia.

De corroborarse la capacidad del *In-out-test* para detectar a los pacientes con riesgo de conversión a demencia, el test podría ser una herramienta clínica útil de selección en futuros ensayos clínicos.

VII. CONCLUSIONES

La primera etapa del presente estudio se realizó en un contexto clínico de una consulta de neurología general. Se valoraron la impresión diagnóstica clínica basados en una entrevista y MMSE con sus puntuaciones basales y la tasa de cambio como parámetro de conversión a la demencia. En este estudio preliminar el *In-out-test* fue superior al MMSE en predecir cuáles pacientes evolucionaron hacia la demencia. El recuerdo de menos de 4 palabras fue el mejor predictor de la conversión dentro de los siguientes 3 años.

Aunque el *In-out-test* fue diseñado con la finalidad de predecir la conversión a demencia y no para clasificar a los pacientes en diferentes estadios, el presente trabajo demuestra la utilidad del test para este propósito. Como consecuencia directa de este estudio, el *In-out-test* tiene la capacidad discriminante para diagnosticar el deterioro cognitivo leve y la demencia.

El *In-out-test* ha mostrado, en este estudio, que es una prueba breve que valora la memoria episódica y una forma novedosa de aprendizaje en el contexto de una tarea simultánea de memorización-categorización, que puede ser útil para el diagnóstico del DCL y la demencia.

La edad y la educación formal tiene una escasa influencia en los rendimientos del *In-out*-test y esto evita utilizar ajustes que distorsionan los resultados reales.

El cambio intenso de rendimiento en el *In-out-test* que coincide con el nivel de p-tau en 50pg/ml en LCR, constituye un hallazgo novedoso cuyo valor clínico ha de ser investigado en futuros estudios y será un objetivo en el resto del proyecto PROA ya que podría ser considerado un signo de alerta de progresión. Aunque ese punto de corte puede ser un paso en el continuum de la EA, nuestro estudio aportaría un parámetro clínico neuropsicológico no invasivo para detectar o predecir el paso de este umbral. El potencial aporte de este hallazgo tiene varias vertientes:

En primer lugar, podría ser un referente para cambiar los parámetros de diagnóstico de la EA mediante biomarcadores en LCR.

Los rendimientos cognitivos medidos por *In-out-test* podrían definir la selección de pacientes candidatos para realizar una punción lumbar. Funcionaría como prueba screening o de filtro de selección.

De mantenerse los niveles de p-tau en el nivel actual de 60 pg/ml para el diagnóstico de la EA, los rendimientos individuales en *In-out-test* pueden servir para indicar el momento propicio para realizar la punción lumbar y estudio de biomarcadores ya que, los buenos rendimientos en el test sugieren que hay una probabilidad alta de ser negativo para biomarcadores, aún en presencia de la EA en estadios precoces. Resumiendo, se disminuirían los falsos negativos en el diagnóstico de la EA mediante biomarcadores en LCR.

En futuros estudios se analizarán las posibles asociaciones entre los rendimientos en el *In-out-test* y los hallazgos de neuroimágenes funcionales y en la carga de amiloide cerebral.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 Lezak MD. *Neuropsychological Assessment* (3rd ed). New York: Oxford University Press 1995.

2 Bechterew W von (1900). Demonstration eines Gehirns mit Zerstörung der vorderen und inneren Theile der Hirnrinde beider Schläfenlappen. *Neuron Zentbl, 19,* 990-991. Citado por: Mesulam MM. From sensation to cognition. *Brain 1998;12:*1013-52.

3 Kandel ER, Schwartz JM, Jessell TM. *Principios de Neurociencias* (4ta ed). Madrid: McGraw-Hill Interamericana 1995.

4 Baddeley AD. The psychology of memory. En: AD Baddeley, BA Wilson y FN Watts (Eds). *Handbook of Memory Disorders*. Chichester, England: John Wiley y Sons Ltd 1995. pp. 3-25

5 Tulving, E. Episodic and semantic memory.In: E Tulving y W Donaldson (Eds). *Organization and Memory*. New York 1972: Academic Press 1972. pp. 382-404.

6 Gramunt N. Normalización y validación de un test de memoria en envejecimiento normal, deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer. Tesis Doctoral de la Universidad Ramon Llul. Barcelona 2008.

7 Petersen RC y Weingartner H. Memory Nomenclature. En: T Yanagihara y RC Petersen (Eds.). *Memory Disorders. Research and Clinical Practice*. New York 1991: Marcel Dekker, Inc 1991. pp. 9-20

8 Parkin AJ y Leng NRC. *Neuropsychology of the Amnesic Syndrome.* Hove, UK: Lawrence Erlbaum 1993.

9 Delis DC y Kramer JH. Advances in the neuropsychological assessment of memory disorders. En: F Boller y J Grafman (Eds), *Handbook of Neuropsychology* (2nd ed, Vol 2). Amsterdam: Elsevier Science Publishers 2000. pp. 25-47

10 Parkin AJ. The structure and mechanisms of memory. En: B Rapp (Ed). *The Handbook of Cognitive Neuropsychology. What Deficits Reveal about the Human Mind*. Philadelphia: Psychology Press 2000. pp. 399-422

11 Schacter DL. Understanding implicit memory: a cognitive neuroscience approach. *The American Psychologist* 1992;47*:* 559-569.

12 Squire LR. *Memory and Brain.* New York: Oxford University Press 1987.

13 Mesulam MM. From sensation to cognition. *Brain* 1998;121:1013-52.

14 Dalla Barba G y Rieu D. Differential effects of aging and age-related neurological diseases on memory systems and subsystems. En: F Boller y SF Cappa (Eds). *Handbook of Neuropsychology* (2nd Ed, Vol. 6). Amsterdam: Elsevier Science 2001. pp. 97-118

15 Delis DC. Neuropsychological assessment of learning and memory. En: F Boller y J Grafman (Eds). *Handbook of Neuropsychology* (Vol 3). Amsterdam: Elsevier Science Publishers 2001. pp. 3-33

16 McGaugh JL y Dawson RG. Modification of memory storage processes. *Behavioral Science* 1971;16:45-63.

17 Klatzky RL. *Human Memory* (2nd ed). San Francisco: W.H. Freeman 1982.

18 Howieson DB y Lezak MD. Separating memory from other cognitive problems. En: AD Baddeley, BA Wilson y FN Watts (Eds). *Handbook of Memory Disorders.* Chichester, England: John Wiley y Sons Ltd 1995. pp. 411-426

19 Van der Linden, M. Mémoire à long terme et vieillissement. En: M Van der Linden y M Hupet (Eds). *Le vieillisement cognitif* 1994. pp. 87-140.

20 Craik FIM y Lockhart RS. Levels of processing: a framework for memory research. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior* 1972;1: 671-84.

21 Moscovitch M y Winocur G. The neuropsychology of memory and aging. En: FIM Craik, TA Salthouse (Eds). *The Handbook of Aging and Cognition*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates 1992. pp. 315-372

22 Baddeley AD y Warrington EK. Amnesia and the distinction between long and short-term memory. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*1970;9:176-89.

23 Shallice T y Warrington EK. Independent functioning of verbal memory stores: a neuropsychological study. *Quarterly Journal of Experimental Psychology* 1970;22:261-73.

24 Craik, FIM y Jennings JM. Human memory. En: FIM Craik, TA Salthouse (Eds). *The Handbook of Aging and Cognition*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates 1992. pp. 51-110

25 Baddeley AD y Hitch GJ. Working memory. En: G Bower (Ed). *Recent Advances* in *Learning and Motivation*. Vol 8. New York: Academic Press 1974. pp 47-90.

26 Baddeley AD. *Working Memory.* Oxford: Clarendon Press 1986.

27 Norman DA y Shallice T. Attention to action: willed and automatic control of behavior. En: RJ Davidson, GE Scwarts y D Shapiro (Eds). *Consciusness and Self-Regulation. Advances in Research and Theory*. New York: Plenum Press 1986. pp. 1-18

28 Baddeley AD. The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences* 2000;1:417-23.

29 Tulving E y Thomson DM. Encoding specificity and retrieval processes in episodic memory. *Psychological Review* 1973;80:352-73.

30 Kolers, PA. Remembering operations. *Memory and Cognition* 1973:1;347-355.

31 Schacter DL y Tulving E. What are the memory systems of 1994? En: DL Schacter y E Tulving (Eds). *Memory Systems*. Cambridge: The MIT Press 1994. pp. 1-38

32 Tulving E y Schacter DL. Priming and human memory systems. *Science* 1990;247:301-6.

33 Schacter DL. Priming and multiple memory systems: Perceptual mechanisms of implicit memory. *Journal of Cognitive Neuroscience* 1992;4:244-56.

34 Craik, F.I.M. (2002). Cambios en la memoria humana relacionados con la edad. En: D Park y N Schwarz (Eds). *Envejecimiento Cognitivo.* Madrid 2002: Editorial Médica Panamericana. (pp. 77-93).

35 Cermak LS. A positive approach to viewing processing deficit theories of amnesia. *Memory* 1997:5;89-98.

36 Bauer RM, Grande L y Valenstein E. Amnesic Disorders. En: KM Heilman y E Valenstein (Eds). *Clinical Neuropsychology* (4th ed). New York: Oxford University Press 2003. pp. 495-573

37 Cohen NJ, Ryan J, Hunt C, Romine L, Wszalek T, Nash C. Hippocampal system and declarative (relational) memory: summarizing the data from functional neuroimaging studies. *Hippocampus* 1999;9:83-98.

38 Squire LR y Cohen NJ. Human memory and amnesia. En: G Lynch, JL McGaugh y NM Weinberger (Eds). *Neurobiology of Learning and Memory*. New York: Guilford 1984. pp. 3-64

39 Witter MP, Wouterlood FG, Naber PA, Van Haeften T. Anatomical organization of the parahippocampal-hippocampal network. *Ann N Y Acad Sci* 2000;911:1-24.

40 Eichenbaum H. A cortical-hippocampal system for declarative memory. *Nat Rev Neurosci* 2000;1:41-50.

41 Buckner RL, Wheeler ME. The cognitive neuroscience of remembering. *Nat Rev Neurosci* 2001;2:624-34.

42 Dickerson BC, Eichenbaum H. The episodic memory system: neurocircuitry and disorders. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:86-104.

43 Krubitzer L, Kaas J. The evolution of the neocortex in mammals: how is phenotypic diversity generated? *Curr Opin Neurobiol* 2005;15:444-53.

44 Squire LR, Bayley PJ. The neuroscience of remote memory. *Curr Opin Neurobiol* 2007;17:185-96.

45 MacDonald CJ, Lepage KQ, Eden UT, Eichenbaum H. Hippocampal "time cells" bridge the gap in memory for discontiguous events. *Neuron* 2011;71:737-49.

46 Smith CN, Wixted JT, Squire LR. The hippocampus supports both recollection and familiarity when memories are strong. *J Neurosci* 2011;31:15693-702.

47 Slotnick SD. The nature of recollection in behavior and the brain. *Neuroreport* 2013;24:663-70.

48 Rugg MD, Vilberg KL, Mattson JT, Yu SS, Johnson JD, Suzuki M. Item memory, context memory and the hippocampus: fMRI evidence. *Neuropsychologia* 2012;50:3070-9.

49 Jeong W, Chung CK, Kim JS. Episodic memory in aspects of large-scale brain networks. *Front Hum Neurosci* 2015;9:454.

50 Cheung MC, Chan AS, Lam JM, Chan YL. Pre- and postoperative fMRI and clinical memory performance in temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:1099-106.

51 Bonelli SB, Thompson PJ, Yogarajah M, Powell RH, Samson RS, McEvoy AW, Symms MR, Koepp MJ, Duncan JS. Memory reorganization following anterior temporal lobe resection: a longitudinal functional MRI study. *Brain* 2013;136:1889-900.

52 Sidhu MK, Stretton J, Winston GP, Bonelli S, Centeno M, Vollmar C, Symms M, Thompson PJ, Koepp MJ, Duncan JS. A functional magnetic resonance imaging study mapping the episodic memory encoding network in temporal lobe epilepsy. *Brain 2013*;136:1868-88.

53 Spaniol J, Davidson PS, Kim AS, Han H, Moscovitch M, Grady CL. Event-related fMRI studies of episodic encoding and retrieval: meta-analyses using activation likelihood estimation. *Neuropsychologia* 2009;47:1765-79.

54 Aertsen AM, Gerstein GL, Habib MK, Palm G. Dynamics of neuronal firing correlation: modulation of "effective connectivity". *J Neurophysiol* 1989;61:900-17.

55 Jackson O 3rd, Schacter DL. Encoding activity in anterior medial temporal lobe supports subsequent associative recognition. *Neuroimage* 2004;21:456-62.

56 DuBrow S, Davachi L. Temporal memory is shaped by encoding stability and intervening item reactivation. *J Neurosci* 2014;34:13998-4005.

57 McLaren DG, Sperling RA, Atri A. Flexible modulation of network connectivity related to cognition in Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2014;100:544-57.

58 Oh H, Jagust WJ. Frontotemporal network connectivity during memory encoding is increased with aging and disrupted by beta-amyloid. *J Neurosci* 2013;33:18425-37.

59 Oh H, Steffener J, Razlighi QR, Habeck C, Liu D, Gazes Y, Janicki S, Stern Y. Aβ-related hyperactivation in frontoparietal control regions in cognitively normal elderly. *Neurobiol Aging* 2015. pii: S0197-4580(15)00427-3. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2015.08.016.

60 Tompary A, Duncan K, Davachi L. Consolidation of Associative and Item Memory Is Related to Post-Encoding Functional Connectivity between the Ventral Tegmental Area and Different Medial Temporal Lobe Subregions during an Unrelated Task. *J Neurosci* 2015;35:7326-31.

61 Tambini A, Davachi L. Persistence of hippocampal multivoxel patterns into postencoding rest is related to memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:19591-6.

62 Rugg MD, Vilberg KL. Brain networks underlying episodic memory retrieval. *Curr Opin Neurobiol* 2013;23:255-60.

63 Kwok SC, Shallice T, Macaluso E. Functional anatomy of temporal organization and domain-specificity of episodic memory retrieval. *Neuropsychologia* 2012;50:2943-55.

64 Kwok SC, Macaluso E. Immediate memory for "when, where and what": Short-delay retrieval using dynamic naturalistic material. *Hum Brain Mapp* 2015;36:2495-513.

65 Maguire EA, Vargha-Khadem F, Mishkin M. The effects of bilateral hippocampal damage on fMRI regional activations and interactions during memory retrieval. *Brain* 2001;124:1156-70.

66 Paz-Alonso PM, Bunge SA, Anderson MC, Ghetti S. Strength of Coupling within a mnemonic control network differentiates those who can and cannot suppress memory retrieval. *J Neurosci* 2013a;33:5017-26.

67 Ofen N, Chai XJ, Schuil KD, Whitfield-Gabrieli S, Gabrieli JD. The development of brain systems associated with successful memory retrieval of scenes. *J Neurosci* 2012;32:10012-20.

68 Paz-Alonso PM, Gallego P, Ghetti S. Age differences in hippocampus-cortex connectivity during true and false memory retrieval. *J Int Neuropsychol* Soc 2013b;19:1031-41.

69 Cole MW, Bassett DS, Power JD, Braver TS, Petersen SE. Intrinsic and task-evoked network architectures of the human brain. *Neuron* 2014;83:238-51.

70 Bettus G, Guedj E, Joyeux F, Confort-Gouny S, Soulier E, Laguitton V, Cozzone PJ, Chauvel P, Ranjeva JP, Bartolomei F, Guye M. Decreased basal fMRI functional connectivity in epileptogenic networks and contralateral compensatory mechanisms. *Hum Brain Mapp* 2009;30:1580-91.

71 Gour N, Ranjeva JP, Ceccaldi M, Confort-Gouny S, Barbeau E, Soulier E, Guye M, Didic M, Felician O. Basal functional connectivity within the anterior temporal network is associated with performance on declarative memory tasks. Neuroimage 2011;58:687-97.

72 Kim H. Differential neural activity in the recognition of old versus new events: an activation likelihood estimation meta-analysis. *Hum Brain Mapp* 2013;34:814-36.

73 Sperling RA, Dickerson BC, Pihlajamaki M, Vannini P, LaViolette PS, Vitolo OV, Hedden T, Becker JA, Rentz DM, Selkoe DJ, Johnson KA. Functional alterations

in memory networks in early Alzheimer's disease. *Neuromolecular Med* 2010;12:27-43.

74 Ward AM, Mormino EC, Huijbers W, Schultz AP, Hedden T, Sperling RA. Relationships between default-mode network connectivity, medial temporal lobe structure, and age-related memory deficits. *Neurobiol Aging* 2015;36:265-72.

75 Damoiseaux JS, Prater KE, Miller BL, Greicius MD. Functional connectivity tracks clinical deterioration in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2012;33:828.e19-30.

76 Daselaar SM, Prince SE, Dennis NA, Hayes SM, Kim H, Cabeza R. Posterior midline and ventral parietal activity is associated with retrieval success and encoding failure. *Front Hum Neurosci* 2009;3:13.

77 Kim H. Dissociating the roles of the default-mode, dorsal, and ventral networks in episodic memory retrieval. *Neuroimage* 2010;50:1648-57.

78 Wang L, Laviolette P, O'Keefe K, Putcha D, Bakkour A, Van Dijk KR, Pihlajamäki M, Dickerson BC, Sperling RA. Intrinsic connectivity between the hippocampus and posteromedial cortex predicts memory performance in cognitively intact older individuals. *Neuroimage* 2010;51:910-7.

79 Sorg C, Riedl V, Mühlau M, Calhoun VD, Eichele T, Läer L, Drzezga A, Förstl H, Kurz A, Zimmer C, Wohlschläger AM. Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:18760-5.

80 Schwindt GC, Chaudhary S, Crane D, Ganda A, Masellis M, Grady CL, Stefanovic B, Black SE. Modulation of the default-mode network between rest and task in Alzheimer's Disease. *Cereb Cortex* 2013;23:1685-94.

81 Jacobs HI, Radua J, Lückmann HC, Sack AT. Meta-analysis of functional network alterations in Alzheimer's disease: toward a network biomarker. Neurosci *BiobehavRev* 2013;37:753-65.

82 Jin M, Pelak VS, Cordes D. Aberrant default mode network in subjects with amnestic mild cognitive impairment using restin state functional MRI. *Magn Reson Imaging* 2012;30:48-61.

83 Castellazzi G, Palesi F, Casali S, Vitali P, Sinforiani E, Wheeler-Kingshott CA, D'Angelo E. A comprehensive assessment of resting state networks: bidirectional modification of functional integrity in cerebro-cerebellar networks in dementia. *Front Neurosci* 2014;8:223.

84 Wang K, Liang M, Wang L, Tian L, Zhang X, Li K, Jiang T. Altered functional connectivity in early Alzheimer's disease: a resting-state fMRI study. *Hum Brain Mapp* 2007;28:967-78.

85 Chen G, Ward BD, Xie C, Li W, Wu Z, Jones JL, Franczak M, Antuono P, Li SJ. Classification of Alzheimer disease, mild cognitive impairment, and normal cognitive status with large-scale network analysis based on resting-state functional MR imaging. Radiology. 2011;259:213-21.

86 Martijn P, van den Heuvel y Hilleke E. Exploración de la red cerebral: una revisión de la conectividad funcional en la RMf en estado de reposo. *Psiq biol* 2011;18:18-41.

87 Supekar K, Menon V, Rubin D, Musen M, Greicius MD. Network analysis of intrinsic functional brain connectivity in Alzheimer's disease. PLoS Comput Biol 2008;4:e1000100.

88 Cummings JL y Mega MS. *Neuropsychiatry and Behavioral Neuroscience.* New

York: Oxford University Press 2003.

89 Peña-Casanova, J. *Programa integrado de exploración neuropsicológica, "Test Barcelona". Normalidad, semiología y patología neuropsicológicas.* Barcelona: Masson 1991.

90 Coria F. Envejecimiento cerebral fonológico: aspectos cognitivos. En: Alberca R, López-Pousa S. *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias.* (4ta ed). Madrid: Editorial Médica Panamericana 2011.

91 Golomb J, A. Kluger A, Garrad P, Ferris SH. Clinician's Manual on Mild Cognitive Impairment. London: Science Press 2011.

92 Light LL y Burke DM. Patterns of language and memory in old age. En: LL Light y DM Burke. (Eds). *Language, Memory and Aging*. New York: Cambridge University Press 1988. pp. 244-271

93 Chiarello C y Hoyer WJ. Adult age differences in implicit and explicit memory: time course and encoding effects. *Psychology and Aging* 1988;3:358-66.

94 Light LL y Singh A. Implicit and explicit memory in young and older adults. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition* 1987;13:531-41.

95 Light LL, Singh A y Capps JL. Dissociation of memory and awareness in young and older adults. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 1986;8:62-74.

96 Parkinson SR, Lindholm JM e Inman VW. An analysis of age differences in inmediate recall. Journal of Gerontology 1982;37:425-31.

97 Bopp KL y Verhaeghen P. Aging and verbal memory span: a meta-analysis. Journal of Gerontology: Psychological Sciences 2005;60B:223-33.

98 Della Sala S, Logie RH. Theoretical and practical implications of Dual-task performance in Alzheimer disease. Brain 2001;124:1479-81.

99 Stern Y y Rakitin BC. Age-related differences in executive control of working memory. Memory and Cognition 2004;32:1333-45.

100 Schacter DL, Kaszniak AW y Kihlstrom JF. Models of memory and the understanding of memory disorders. En: T Yanagihara y RC Petersen (Eds). Memory Disorders. Research and Clinical Practice. New York: Dekker 1991. pp. 111-134

101 Salthouse TA. Theoretical Perspectives on Cognitive Aging. Hillsdale, NJ 1991: Erlbaum. Light LL. The organization of memory in old age. En: FIM Craik, TA Salthouse (Eds). The Handbook of Aging and Cognition. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates 1992. pp. 111-65

102 Light LL. The Organization of Memory in Old Age. En: FIM Craik, TA Salthouse (es). The Handbook of Aging and Cognition. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates 1992. pp. 111-165

103 Burke DM y Mackay DG. Memory, language and aging. Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B: Biological Sciences 1997;352:1845-56.

104 Craik FIM, Salthouse TA. The Handbook of Aging and Cognition. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates 1992.

105 Craik FIM, Anderson ND, Kerr SA y Li KZH. Memory changes in normal ageing. En: AD Baddeley, BA Wilson y FN Watts (Eds). Handbook of Memory Disorders. Chichester, England: John Wiley y Sons Ltd 1995. pp. 211-41

106 Kral VA. Senescent forgetfulness: benign and malignant. The Canadian Medical Association Journal 1962;86:257-260.

107 Crook TH, Bartus RT, Ferris SH, Whitehouse P, Cohen GD y Gershon S. Age-associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change. Report of a National Institute of Mental Health work group. Developmental Neuropsychology 1986;2:261-76.

108 Levy R. On behalf of the Working Party of the International Psychogeriatric Association in collaboration with the World Health Organization. Aging-associated cognitive decline. International Psychogeriatrics 1994;6;63-8.

109 American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association 1994.

110 World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Geneva1: World Health Organization 1992.

111 Graham JE, Rockwood K, Beattie BL, Eastwood R, Gauthier S, Tuokko H, McDowell I. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. Lancet 1997;349:1793-6.

112 Petersen RC, Smith GE, Waring SC, moghe RJ, Kokmen E y Tangalos EG. Aging, memory, and mild cognitive impairment. International Psychogeriatrics 1997;9: 65-9.

113 Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnick RJ, Tangalos EG y Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Archives of Neurology 1999;56:303-8.

114 Petersen RC y col. Current concepts in mild cognitive impairment. Archives of Neurology 2001;58:1985-92.

115 Petersen RC. Conceptual Overview. En: RC Petersen (ed). Mild Cognitive Impairment. Aging to Alzheimer's Disease. New York: Oxford University Press 2003 pp.1-14).

116 American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association 2013.

117 Ritchie K y Touchon J. Mild cognitive impairment: conceptual basis and current nosological status. Lancet 2000;355:225-8.

118 Bruscoli M y Lovestone S. Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies. International Psychogeriatrics 2004;16:129-140.

119 Feldman HH y Jacova C. Mild Cognitive Impairment. The American Journal of Geriatric Psychiatry 2005;13:645-55.

120 Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, y col. Mild cognitive impairment-beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. J Intern Med 2004 Sep;256(3):240-6.

121 Dubois B y Albert ML. Amnestic MCI or prodromal Alzheimer's disease?. Lancet Neurology 2004;3:246-8.

122 Portet F, Ousset PJ, Visser PJ, Frisoni GB, Nobili F, Scheltens P, Vellas B, Touchon J; MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease(EADC). Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006;77:714-8.

123 Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. Lancet Neurol 2014;13:614-29.

124 Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. Lancet Neurol. 2007 Aug;6(8):734-46.

125 Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2011;7:270-9.

126 McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. 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 1984 Jul;34:939-44.

127 Gatz M, Reynolds CA, Fratiglioni L, Johansson B, Mortimer JA, Berg S, Fiske A, Pedersen NL. Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. Arch Gen Psychiatry 2006;63:168-74.

128 S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR Jr, Kaye J, Montine TJ, Park DC, Reiman EM, Rowe CC, Siemers E, Stern Y, Yaffe K, Carrillo MC, Thies B, Morrison-Bogorad M, Wagster MV, Phelps CH. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2011;7:280-92.

129 Raskin J, Cummings J, Hardy J, Schuh K, Dean RA. Neurobiology of Alzheimer's Disease: Integrated Molecular, Physiological, Anatomical, Biomarker, and Cognitive Dimensions. Curr Alzheimer Res 2015;12:712-22.

130 BA Benitez, Cooper B, Pastor P, SC Jin, Cervantes S, Lorenzo E, Cruchaga C. TREM2 is associated with risk of Alzheimer disease in Spanish population. *Neurobiol Aging.* 2013; 34: 1711.e15–1711.e17.

131 Iqbal K, Liu F, Gong CX . Alzheimer disease therapeutics: focus on the disease and not just plaques and tangles. Biochem Pharmacol 2014;88:631-9.

132 Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, Shaw LM, Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, Lesnick TG, Pankratz VS, Donohue MC, Trojanowski JQ. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. Lancet Neurol 2013;12:207-16.

133 Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. Science 1992;256:184-5.

134 Hardy J. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis: an update and reappraisal. J Alzheimers Dis 2006;9:151-3.

135 Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. Science 2002;297:353-6.

136 Neve RL, Coopersmith R, McPhie DL, Santeufemio C, Pratt KG, Murphy CJ, Lynn SD. The neuronal growth-associated protein GAP-43 interacts with rabaptin-5 and participates in endocytosis. J Neurosci 1998;18:7757-67.

137 Pimplikar SW, Nixon RA, Robakis NK, Shen J, Tsai LH. Amyloid-independent mechanisms in Alzheimer's disease pathogenesis. J Neurosci 2010;30:14946-54.

138 Giacobini E, Gold G. Alzheimer disease therapy--moving from amyloid-β to tau. Nat Rev Neurol 2013;9:677-86.

139 OBrien RJ. Vascular dementia: atherosclerosis, cognition and Alzheimer's disease. Curr Alzheimer Res 2011;8:341-4.

140 Mawuenyega KG, Sigurdson W, Ovod V, Munsell L, Kasten T, Morris JC, Yarasheski KE, Bateman RJ. Decreased clearance of CNS beta-amyloid in Alzheimer's disease. Science 2010;330:1774.

141 Hicks DA, Nalivaeva NN, Turner AJ. Lipid rafts and Alzheimer's disease: protein-lipid interactions and perturbation of signaling. Front Physiol 2012;3:189.

142 Martín V, Fabelo N, Santpere G, Puig B, Marín R, Ferrer I, Díaz M. Lipid alterations in lipid rafts from Alzheimer's disease human brain cortex. J Alzheimers Dis 2010;19:489-502.

143 Díaz M, Fabelo N, Martín V, Ferrer I, Gómez T, Marín R. Biophysical alterations in lipid rafts from human cerebral cortex associate with increased BACE1/AβPP interaction in early stages of Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis 2015;43:1185-98.

144 Fabelo N, Martín V, Marín R, Moreno D, Ferrer I, Díaz M. Altered lipid composition in cortical lipid rafts occurs at early stages of sporadic Alzheimer's disease and facilitates APP/BACE1 interactions. *Neurobiol Aging* 2014;35:1801-12.

145 Harold D, Abraham R, Hollingworth P, Sims R, Gerrish A, Hamshere ML et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease. Nat Genet 2009;41:1088-93.

146 Mintun M, Schwarz A, Joshi A, Shcherbinin S, Chien D, A. E, et al.: Exploratory Analyses Of Regional Human Brain Distribution of The PET Tau Tracer F18-Labeled T807 (AV-1541) in Subjects With Normal Cognitive Function or Cognitive Impairment Thought to be due to AD. Alzheimer & Dementia 2013; 9:842.

147 DeKosky ST, Scheff SW. Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: correlation with cognitive severity. Ann Neurol 1990;27:457-64.

148 Terry RD, Masliah E, Salmon DP, Butters N, DeTeresa R, Hill R, Hansen LA, Katzman R. Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. Ann Neurol 1991;30:572-80.

149 Gomez-Isla T, West HL, Rebeck GW, Harr SD, Growdon JH, Locascio JJ, Perls TT, Lipsitz LA, Hyman BT. Clinical and pathological correlates of apolipoprotein E epsilon 4 in Alzheimer's disease. Ann Neurol 1996;39:62-70.

150 Larrieu S, Letenneur L, Orgogozo JM, Fabrigoule C, Amieva H, Le Carret N, Barberger-Gateau P, Dartigues JF. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. Neurology 2002;59:1594-9.

151 Visser PJ, Kester A, Jolles J, Verhey F. Ten-year risk of dementia in subjects with mild cognitive impairment. Neurology 2006;67:1201-7.

152 Braak H, Braak E. Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. Neurobiol Aging 1995;16:271-8.

153 Bobinski M, Wegiel J, Wisniewski HM, Tarnawski M, Reisberg B, Mlodzik B, de Leon MJ, Miller DC. Atrophy of hippocampal formation subdivisions correlates with stage and duration of Alzheimer disease. Dementia 1995;6:205-10.

154 Nelson PT, Braak H, Markesbery WR. Neuropathology and cognitive impairment

in Alzheimer disease: a complex but coherent relationship. J Neuropathol Exp Neurol 2009;68:1-14.

155 Putcha D, Brickhouse M, O'Keefe K, Sullivan C, Rentz D, Marshall G, Dickerson B, Sperling R. Hippocampal hyperactivation associated with cortical thinning in Alzheimer's disease signature regions in non-demented elderly adults. J Neurosci 2011;31:17680-8.

156 Engler H, Forsberg A, Almkvist O, Blomquist G, Larsson E, Savitcheva I, Wall A, Ringheim A, Långström B, Nordberg A. Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. Brain 2006;129:2856-66.

157 Buerger K, Ewers M, Pirttilä T, Zinkowski R, Alafuzoff I, Teipel SJ, DeBernardis J, Kerkman D, McCulloch C, Soininen H, Hampel H. CSF phosphorylated tau protein correlates with neocortical neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. Brain 2006;129:3035-41.

158 Seppälä TT, Nerg O, Koivisto AM, Rummukainen J, Puli L, Zetterberg H, Pyykkö OT, Helisalmi S, Alafuzoff I, Hiltunen M, Jääskeläinen JE, Rinne J, Soininen H, Leinonen V, Herukka SK. CSF biomarkers for Alzheimer disease correlate with cortical brain biopsy findings. Neurology 2012;78:1568-75.

159 Strozyk D, Blennow K, White LR, Launer LJ. CSF Abeta 42 levels correlate with amyloid-neuropathology in a population-based autopsy study. Neurology 2003;60:652-6.

160 Tapiola T, Alafuzoff I, Herukka SK, Parkkinen L, Hartikainen P, Soininen H, Pirttilä T. Cerebrospinal fluid {beta}-amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain. Arch Neurol 2009;66:382-9.

161 Buchhave P, Blennow K, Zetterberg H, Stomrud E, Londos E, Andreasen N, Minthon L, Hansson O. Longitudinal study of CSF biomarkers in patients with Alzheimer's disease. PLoS One 2009;4:e6294.

162 brokar A, Li S, Lu Y, Li M, Wang MC, Albert M, O'Brien R; BIOCARD Research Team. CSF biomarker changes precede symptom onset of mild cognitive impairment. Neurology 2013;81:1753-8.

163 Russ C, Lovestone S, Powell JF. Identification of sequence variants and analysis of the role of the glycogen synthase kinase 3 beta gene and promoter in late onset Alzheimer's disease. Mol Psychiatry 2001;6:320-4.

164 Hooper C, Killick R, Lovestone S. The GSK3 hypothesis of Alzheimer's disease. J Neurochem 2008;104:1433-9. Schrijvers EM, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MM. Plasma clusterin and the risk of Alzheimer disease. JAMA 2011;305:1322-6.

165 Thambisetty M, An Y, Kinsey A, Koka D, Saleem M, Güntert A, Kraut M, Ferrucci L, Davatzikos C, Lovestone S, Resnick SM. Plasma clusterin concentration is associated with longitudinal brain atrophy in mild cognitive impairment. Neuroimage 2012;59:212-7.

166 Lambert JC, Heath S, Even G, Campion D, Sleegers K, Hiltunen M, et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR associated with Alzheimer's disease. Nat Genet 2009;41:1094-9.

167 Harold D, Abraham R, Hollingworth P, Sims R, Gerrish A, Hamshere ML, et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease. Nat Genet 2009;41:1088-93.

168 IJsselstijn L, Dekker LJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Sillevis Smitt PA, Breteler MM, Luider TM. Serum clusterin levels are not increased in presymptomatic Alzheimer's disease. J Proteome Res 2011;10:2006-10.

169 Mapstone M, Cheema AK, Fiandaca MS, Zhong X, Mhyre TR, MacArthur LH, et al. Plasma phospholipids identify antecedent memory impairment in older adults. Nat Med 2014;20:415-8.

170 Richens JL, Vere KA, Light RA, Soria D, Garibaldi J, Smith AD, Warden D, Wilcock G, Bajaj N, Morgan K, O'Shea P. Practical detection of a definitive biomarker panel for Alzheimer's disease; comparisons between matched plasma and cerebrospinal fluid. Int J Mol Epidemiol Genet 2014;5:53-70.

171 Kaneko N, Nakamura A, Washimi Y, Kato T, Sakurai T, Arahata Y, Bundo M, Takeda A, Niida S, Ito K, Toba K, Tanaka K, Yanagisawa K. Novel plasma biomarker surrogating cerebral amyloid deposition. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci 2014;90:353-64.

172 Belleville S, Bherer L, Lepage E, Chertkow H, Gauthier S. Task switching capacities in persons with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. Neuropsychologia 2008;46:2225-33.

173 Johns EK, Phillips NA, Belleville S, Goupil D, Babins L, Kelner N, et al. The profile of executive functioning in amnestic mild cognitive impairment: disproportionate deficits in inhibitory control. J Int Neuropsychol Soc 2012;18:541-55.

174 Rainville C, Lepage E, Gauthier S, Kergoat MJ, Belleville S. Executive function deficits in persons with mild cognitive impairment: a study with a Tower of London task. J Clin Exp Neuropsychol 2012;34:306-24.

175 Della Sala S, Logie RH.Theoretical and practical implications of dual-task performance in Alzheimer's disease. Brain 2001;124:1479-81.

176 Tombu MN, Asplund CL, Dux PE, Godwin D, Martin JW, Marois R. A Unified attentional bottleneck in the human brain. Proc Natl Acad Sci U S A 2011;108:13426-31.

177 Tachibana A, Noah JA, Bronner S, Ono Y, Hirano Y, Niwa M, Watanabe K, Onozuka M. Activation of dorsolateral prefrontal cortex in a dual neuropsychological screening test: an fMRI approach. Behav Brain Funct 2012;8:26.

178 MacPherson SE, Della Sala S, Logie RH. Dual-task interference of encoding and retrieval processes in healthy and impaired working memory. Cortex 2004;40:183-4.

179 Camicioli R, Howieson D, Lehman S, Kaye J. Talking while walking: the effect of a dual task in aging and Alzheimer's disease. Neurology 1997;48:955-8.

180 Baddeley AD, Bressi S, Della Sala S, Logie R, Spinnler H. The decline of working memory in Alzheimer's disease. A longitudinal study. Brain 1991;114:2521-42.

181 Cohen AD, Price JC, Weissfeld LA, James J, Rosario BL, Bi W, Nebes RD, Saxton JA, Snitz BE, Aizenstein HA, Wolk DA, Dekosky ST, Mathis CA, Klunk WE. Basal cerebral metabolism may modulate the cognitive effects of Abeta in mild cognitive impairment: an example of brain reserve. J Neurosci. 2009;29:14770-8.

182 Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia--meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. Acta Psychiatr Scand 2009;119:252-65.

183 Bondi MW, Houston WS, Eyler LT, Brown GG. fMRI evidence of compensatory mechanisms in older adults at genetic risk for Alzheimer disease. Neurology 2005;64:501-8.

184 Grady CL, McIntosh AR, Beig S, Keightley ML, Burian H, Black SE. Evidence from functional neuroimaging of a compensatory prefrontal network in Alzheimer's disease. J Neurosci 2003;23:986-93.

185 Peters F, Collette F, Degueldre C, Sterpenich V, Majerus S, Salmon E. The neural correlates of verbal short-term memory in Alzheimer's disease: an fMRI study. Brain 2009;132:1833-46.

186 Clément F, Belleville S. Compensation and disease severity on the memory-related activations in mild cognitive impairment. Biol Psychiatry 2010;68:894-902.

187 Belleville S, Bherer L, Lepage E, Chertkow H, Gauthier S (2008) Task switching capacities in persons with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychologia* 46;8:2225-33.

188 Maestú F, Fernández A, Simos PG, Gil-Gregorio P, Amo C, Rodriguez R, Arrazola J, Ortiz T. Spatio-temporal patterns of brain magnetic activity during a memory task in Alzheimer's disease. Neuroreport 2001;12:3917-22.

189 Buldú JM, Bajo R, Maestú F, Castellanos N, Leyva I, Gil P, Sendiña-Nadal I, Almendral JA, Nevado A, del-Pozo F, Boccaletti S. Reorganization of functional networks in mild cognitive impairment. PLoS One 2011;6:e19584.

190 Malpass K. Alzheimer disease: Arterial spin-labeled MRI for diagnosis and monitoring of AD. Nat Rev Neurol 2011;8:3.

191 Dickerson BC, Salat DH, Greve DN, Chua EF, Rand-Giovannetti E, Rentz DM, et al. Increased hippocampal activation in mild cognitive impairment compared to normal aging and AD. Neurology 2005;65:404-11.

192 Celone KA, Calhoun VD, Dickerson BC, Atri A, Chua EF, Miller SL, et al. Alterations in memory networks in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an independent component analysis. J Neurosci 2006;26:10222-31.

193 Torrealba E, Garcia-Morales P, Cejudo JC, et al. InOut Test: Diagnosis of potential converters from mild cognitive impairment (MCI) and Subjetive Memory Complaints (SMC) to dementia by a new cognitive paradigm. (12th International Stockholm/Springfield Symposium on Advances in Alzheimer Therapy web site). May 9, 2012.

194 Lobera V, Vico-Bondía H, LlompartC, Andrés P, Tarongí-Sánchez S, García-Martín AM, Torrealba-Fernández E, Amer-Ferrer G. Test In-Out: diagnóstico del deterioro cognitivo leve mediante un nuevo paradigma cognitivo. *Rev Neurol* 2014; 59: 329.

195 Tabert MH, Manly JJ, Liu X, Pelton GH, Rosenblum S, Jacobs M, Zamora D, Goodkind M, Bell K, Stern Y, Devanand DP. Neuropsychological prediction of conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. Arch Gen Psychiatry 2006;63:916-24.

196 Foley JA, Kaschel R, Logie RH, Della Sala S. Dual-task performance in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and normal ageing. Arch Clin Neuropsychol 2011;26:340-8.

197 Lanfranco RC, Canales-Johnson A. Conectividad de la red neuronal por defecto en el deterioro cognitivo leve amnésico y posibles efectos sobre la fluencia verbal semántica. Rev Neurol 2014;59:336.

198 Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975 Nov;12(3):189-98.

199 Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. Global Deterioration Scale (GDS). *Psychopharmacol Bull* 1988;24:661-3.

200 Goodglass H, Kaplan E. Assessment of aphasia and related disorders. Philadelphia: Lee & Febiger; 1972.

201 Blesa R, Pujol M, Aguilar M, Santacruz P, Bertran-Serra I, Hernández G, Sol JM, Peña-Casanova J; NORMACODEM Group. NORMAlisation of Cognitive and Functional Instruments for DEMentia. Clinical validity of the 'mini-mental state' for Spanish speaking communities. *Neuropsychologia* 2001;39:1150-7.

202 Visser PJ, Verhey FR, Boada M, Bullock R, De Deyn PP, Frisoni GB, Frolich L, et al. The DESCRIPA Study. Neuroepidemiology 2008;30:254-65.

203 André Rey. Test de copia de una figura compleja. 3ª edición revisada. Manual TEA: Madrid 1980.

204 Wechsler, D. (1999). WAIS III. Escala de Inteligencia Wechsler para adultos III. Manual Técnico. Madrid: TEA Ediciones.

205 Golden CJ. Stroop test de Colores y Palabras. TEA. Manual TEA: Madrid1986.

206 del Ser Quijano T, Sánchez Sánchez F, García de Yébenes MJ, Otero Puime A, Zunzunegui MV, Muñoz DG. [Spanish version of the 7 Minute screening neurocognitive battery. Normative data of an elderly population sample over 70]. *Neurologia* 2004;19:344-58.

207 Martínez Martín P, Frades Payo B, Rodríguez Blázquez C, Joao Forjaz M, de Pedro Cuesta J. Atributos psicométricos de las "Scales for Outcomes in Parkinson's Disease" (SCOPA-Cog). *Revista de neurología* 2008;47: 337-42

208 De Renzi E, Faglioni P. Normative data and screening power of a shortened version of the Token test. Cortex 1978; 14: 41-9.

209 Casals-Coll M, Sánchez-Benavides G, Meza-Cavazos S, Manero RM, Aguilar M, Badenes D; NEURONORMA Study Team. Spanish multicenter normative studies (NEURONORMA project): normative data and equivalence of four BNT short-form versions. Arch Clin Neuropsychol 2014;29:60-74.

210 Ojea Ortega T, González Álvarez de Sotomayor MM, Pérez González = Frenández Fernández O. *Neurología* 2013;28: 488-496

211 Wais PE.Hippocampus. Hippocampal signals for strong memory when associative memory is available and when it is not. *Hippocampus* 2011;21:9-21.

212 Browndyke JN, Giovanello K, Petrella J, Hayden K, Chiba-Falek O, Tucker KA, Burke JR, Welsh-Bohmer KA. Phenotypic regional functional imaging patterns during memory encoding in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2013;9:284-94.

213 Rao SM, Bonner-Jackson A, Nielson KA, Seidenberg M, Smith JC, Woodard JL, Durgerian S. Genetic risk for Alzheimer's disease alters the five-year trajectory of semantic memory activation in cognitively intact elders. *Neuroimage* 2015;111:136-46.

214 Drachman DA. Aging of the brain, entropy, and Alzheimer disease. *Neurology* 2006;67:1340-52.

IX. ANEXOS

ANEXO 1. Consentimiento Informado

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO.

TITULO *"PROYECTO PROA. Diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer Prodrómica mediante In-out-test"*

Estimado/a Señor/a:

Su médico le ha solicitado, participar 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.. Es importante que usted conozca y entienda la finalidad y los procedimientos llevados a cabo en este estudio, lea atentamente esta información y no dude en preguntar todas aquellas cuestiones que no le queden claras .

ANTECEDENTES

La Enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa que se manifiesta por la disminución progresiva de funciones conocidas como cognitivas, principalmente la memoria aunque se pueden alterar otras como el lenguaje y la capacidad para organizar la información (funciones ejecutivas). Cuando estas alteraciones interfieren con las actividades cotidianas del paciente se alcanza la condición de demencia. Hasta ahora no hay una cura para la enfermedad pero se realizan constantes avances en el conocimiento que podrían culminar en tratamientos efectivos. Los fármacos usados en la actualidad pueden ayudar a hacer más lenta la progresión en algunos pacientes sobre todo en fases iniciales. Tampoco existe un consenso para el diagnóstico en las fases precoces, siendo uno de los problemas el hecho de que los síntomas son muy similares a las quejas habituales en las personas mayores, en las cuales es más frecuente la enfermedad; esto dificulta distinguir a los individuos sanos de los que son portadores de la enfermedad pero que están en el periodo previo a la demencia, el cual puede ser hasta de 15 años. A esta fase se le conoce como predemencia o enfermedad de Alzheimer prodrómica y probablemente sea el mejor momento para iniciar los tratamientos y para probar la efectividad de nuevos fármacos. Con el propósito de diagnosticar esas fases iniciales se ha creado un test de memoria llamado In-out-test.

OBJETIVO DEL ESTUDIO

Determinar si el In-out-test predice la conversión a demencia en pacientes con quejas de memoria y déficit cognitivo leve.

DESCRIPCION DEL ESTUDIO

El estudio consiste en valorar exhaustivamente las funciones cognitivas, haciendo énfasis en la memoria, mediante tests conocidos, que han sido diseñados para diagnosticar si un paciente tiene

demencia, y el nuevo test (In-out-test). Se compararán los resultados con otras pruebas que se realizan habitualmente para valorar el cerebro (neuroimágenes) y las analíticas habituales de sangre. También se analizarán moléculas tanto en sangre como en líquido cefalorraquídeo obtenido por punción lumbar (PL), que pudieran estar en relación con la presencia o con la severidad de la enfermedad, si ésta está presente. Si usted es voluntario sin alteraciones de memoria y participa como control sano en este estudio, sólo se le realizará el estudio de LCR si expresa su consentimiento firmado para tal fin y no está prevista la realización de las pruebas de neuroimágenes. Se harán valoraciones con los tests neuropsicológicos cada 6 meses hasta un máximo de cinco años. A los individuos de quienes se sospeche que hayan empeorado en el transcurso del estudio se les realizará una nueva PL y, si se diagnostica la enfermedad de Alzheimer, se iniciarán los tratamientos disponibles según los protocolos establecidos. La PL es un procedimiento relativamente sencillo, pero que no está exento de potenciales complicaciones propias del uso de agujas, por ello se realiza una adecuada asepsia local y así evitar infecciones; debe informar del uso de antiagregantes y anticoagulantes para evitar sangrados. El efecto indeseable más frecuente es una cefalea (dolor de cabeza) postpunción, que se evitará con las medidas de reposo que le serán indicadas adecuadamente tras el procedimiento. Las muestras obtenidas serán destruidas una vez que concluya la presente investigación.

RIESGOS DEL ESTUDIO

No se prevé que su participación en el estudio pueda resultar perjudicial para su salud.

BENEFICIOS DE PARTICIPAR EN EL ESTUDIO

Su participación en el presente estudio es voluntaria y no se le ofrece ningún beneficio económico ni implica que se le suministrará algún medicamento para la memoria ni de otro tipo. Sin embargo, su participación ayudará a un seguimiento estrecho de cómo funciona su memoria y otras funciones cognitivas y, de detectarse algún cambio que sea compatible con la enfermedad de Alzheimer u otras demencias, se iniciarán los protocolos propios de esta condición establecidos en el sistema de salud.

OBLIGACIONES

Su participación en el estudio es completamente voluntaria. Usted puede negarse a participar. Así mismo podrá retirarse del estudio en cualquier momento sin que de ello, se derive ningún perjuicio ni pérdida de los beneficios sanitarios a los que Usted tiene derecho.

AVANCES EN EL CONOCIMIENTO

Usted será informado de todos los avances o nuevos descubrimientos que se realicen durante el curso de esta investigación que puedan influir en su salud.

CONFIDENCIALIDAD

Siguiendo la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, Protección de datos de carácter personal y el RD 1720/2007 de 21 de diciembre y el resto de legislación aplicable, todos los datos recogidos en el transcurso del estudio serán tratados de forma estrictamente confidencial y serán utilizados únicamente para la valoración del estudio sin desvelar en ningún momento los datos de su identificación. Todas las personas que forman parte del equipo investigador están obligadas a mantener el secreto profesional.

.

COMITES ETICOS

Del presente protocolo de estudio ha tenido conocimiento el Comité de Ética e Investigación Clínica de ese hospital.

DECLARACION

D/DÑA:.....con D.N.I. .....

Mediante el presente documento **DOY MI AUTORIZACION** para participar en este estudio

- He leído la información y he podido hacer preguntas sobre la misma, entendiendo la finalidad y los procedimientos que se llevaran a cabo en el estudio.
- Considero que la información recibida es suficiente y la comprendo.
- He hablado con el Dr.---------- (investigador)
- Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio cuando quiera sin tener que dar explicaciones y sin que repercuta en mis cuidados médicos

Y para que así conste, firmo el presente documento, después de haberlo leído y comprendido, y por mi propia voluntad.

En Las Palmas de Gran Canaria, a....de.....de.....

Firma del Participante

D/Dº……., con DNI

…....……, soy testigo de que: D/DÑA……

con DNI…….

Ha leído la información y ha podido hacer preguntas sobre la misma, entendiendo la finalidad y los procedimientos que se llevaran a cabo en el estudio.

En Las Palmas de Gran Canaria, a….de……..de…….

Firma del Testigo

ANEXO 2. Lamina del *In-out-test*

ANEXO 3. Instrucciones del *In-out-test*

IN-OUT TEST

PARTE I (aprendizaje de serie ordenada-ASO)

Para el paciente:

Le voy a decir seis palabras que quiero que memorice y que más tarde le pediré que las diga usted. Algunas corresponden a objetos que habitualmente están dentro de una casa y otras fuera. Cuando le mencione la primera palabra debe repetir la palabra y señalar en la primera fila el recuadro de la casita si corresponde a "dentro de casa" o el otro recuadro si correponde a "fuera de casa". Después haremos lo mismo con la segunda palabra en la segunda fila, en la tercera, y así sucesivamente hasta la última fila con la última palabra. Cuando terminemos la lista usted debe intentar repetir de memoria y en el mismo orden todas las palabras a la vez que señale en cada fila el recuadro correspondiente. Intente recordar el máximo número de palabras. Repetiremos el ejercicio varias veces.

Para el evaluador:

Se van diciendo las palabras una por una y el paciente debe señalar el recuadro dentro o fuera de casa y señalar en orden ascendente de la plantilla según corresponda hasta la fila número 6. Después se pide al paciente que diga todas las palabras en el mismo orden mientras simultáneamente señala el cuadro (dentro o fuera) en la fila correspondiente hasta donde recuerde. Cuando se detenga se dan 10 segundos de espera antes de pasar al siguiente intento, anotando el número de aciertos. Se repite hasta que el paciente logre 3 columnas completas correctas o las 10 veces si no lo logra. Si no logra recordar la primera palabra en 5 intentos se suspende la curva de aprendizaje y se pasa a la siguiente fase.

INTERFERENCIA (2 A 3 MINUTOS): categoría de animales en 1 minuto. Resta de 3 en 3 desde 30. Contar hasta 20 directa e inversamente. Si es necesario usar otras tareas con números como por ejemplo sumas sumas y restas. La función principal de este periodo es evitar la repetición subvocal no la buena ejecución.

PARTE II (memoria ordenada de serie-MOS)

En esta parte el paciente debe recordar la serie de palabras que aprendió antes, en el mismo orden y señalando el cuadro correspondiente en cada fila. Cuando se detenga después de una palabra se esperan 15 segundos y se pasa a la siguiente fase.

PARTE III (memoria aleatoria de serie-MAS)

Ahora se pide al paciente que diga todas las palabras que recuerde sin importar el orden. Se toman como correctas las que hayan sido nombradas en la parte II. Si ha recordado todas las palabras en la parte anterior se omite la parte III.

NOTAS: Es fundamental asegurarse de que el paciente comprenda la tarea. Cada vez que el paciente señale el cuadro errado se le ha de preguntar dónde va el objeto en cuestión p.e: ¿dónde va la carretera, dentro o fuera de una casa?. Entre los errores frecuentes están:

Realizar la tarea sólo en la primera fila sin ascender a la siguiente.

Señalar la casa o el recuadro y decir "dentro de la casa" o "fuera de la casa" en lugar de repetir la palabra que corresponde. Hay que insistir en la ejecución correcta, pero hay pacientes con rasgos obsesivos o rigidez mental que no podrán cambiar esta situación.

Decir palabras no consecutivas con comentarios como "sé que aquí va …" (señalando la fila y el recuadro que corresponde a una de las palabras siguientes. Se ha de decir que esa palabra no es la que toca o corresponde en ese momento. No pueden haber omisiones, la serie alcanzada tiene que ser consecutiva.

Comentarios irrelevantes sobre las diferentes palabras de la lista, como "no me gustan los aviones", "yo voy todos los domingos a la iglesia". Se debe insistir en que el paciente se centre en la tarea.

Confusiones de nombres en probable relación con el conflicto entre dibujo y el sonido, por ejemplo decir "casa" por "taza" o señalar la casa (como objeto dentro de la casa) cuando dicen iglesia ya que el dibujo de la casa puede relacionarse semánticamente como construccion, edificio.

FINALMENTE NO OLVIDAR QUE EL OBJETIVO DE INOUT TEST ES CREAR UN CONFLICTO ENTRE EL PROCESO DE MEMORIZACIÓN Y CATEGORIZACIÓN Y RESTRINGIR LA CODIFICACIÓN A UNA FORMA DE ORGANIZACIÓN CONTROLADA.

ANEXO 4. Registro General de la Propiedad Intelectual del *In-out-test*

Gobierno de Canarias

Consejería de Cultura, Deportes, Políticas Sociales y Vivienda

Dirección General de Cooperación y Patrimonio Cultural

Servicio del Libro, Archivos y Bibliotecas

REGISTRO GENERAL
Fecha: **08/08/2012**
SALIDA
Número: **403090**
VICD: **2851** Hora: **09:53:21**

Ana María González Tacoronte
agontac@gobiernodecanarias.org

D. EDUARDO JOSE TORREALBA FERNANDEZ
C/ MONTEBRAVO Nº 13 BAJO C
35300 MONTEBRAVO (SANTA BRIGIDA)
LAS PALMAS

Registro de la Prop. Intelectual
GC-173-12

En cumplimiento del artículo 24 del Reglamento del Registro General de la Propiedad Intelectual (Real Decreto 281/2003 de 7 de marzo) se le notifica que su solicitud, de número GC-173-12 presentada el 29 de marzo de 2012 a las 13:30 horas, relativo a la inscripción de los derechos de propiedad intelectual sobre la obra, **In-out-test,** ha sido resuelta FAVORABLEMENTE.

Dicha inscripción proporciona al titular de los derechos de propiedad intelectual los efectos señalados por el artículo 145.3 de la Ley de la Propiedad Intelectual (Real Decreto Legislativo 1/1996 de 12 de abril) y el artículo 27.1 del Reglamento del Registro General de la Propiedad Intelectual (Real Decreto 281/2003 de 7 de marzo).

Se le adjunta fotocopia de la matriz de inscripción correspondiente.

En Las Palmas de Gran Canaria, a 8 de agosto de 2012

LA FUNCIONARIA

Ana María González Tacoronte

C/ Albareda nº 52 4ª Planta
Edificion Woermann Center
35071 Las Palmas de Gran Canaria
928 212985 / 928 212797
www.rpilpa.ceucd@gobiernodecanarias.org

Avda. Buenos Aires Nº 3-5, 5º Planta
Edf. Tres de Mayo
38071 Santa Cruz de Tenerife
922 922 010 / 922 922 011 (FAX)

ANEXO 5. Hoja de registro de respuestas del In-out-test

In-Out Test
Forma A

Nombre		
Apellidos		
Edad	Escolaridad	Teléfono
HC	Número	Fecha

APRENDIZAJE DE SERIE ORDENADA									
IGLESIA	IGLESIA	IGLESIA	IGLESIA	IGLESIA	IGLESIA	IGLESIA	IGLESIA	IGLESIA	IGLESIA
6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
CARRETERA	CARRETERA	CARRETERA	CARRETERA	CARRETERA	CARRETERA	CARRETERA	CARRETERA	CARRETERA	CARRETERA
5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
SARTÉN	SARTÉN	SARTÉN	SARTÉN	SARTÉN	SARTÉN	SARTÉN	SARTÉN	SARTÉN	SARTÉN
4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
ESCOBA	ESCOBA	ESCOBA	ESCOBA	ESCOBA	ESCOBA	ESCOBA	ESCOBA	ESCOBA	ESCOBA
3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
AVIÓN	AVIÓN	AVIÓN	AVIÓN	AVIÓN	AVIÓN	AVIÓN	AVIÓN	AVIÓN	AVIÓN
2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
TAZA	TAZA	TAZA	TAZA	TAZA	TAZA	TAZA	TAZA	TAZA	TAZA
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TOTAL	**TOTAL**	**TOTAL**	**TOTAL**	**TOTAL**	**TOTAL**	**TOTAL**	**TOTAL**	**TOTAL**	**TOTAL**

MEMORIA ORDENADA	**(*)**	**MEMORIA ALEATORIA**
6 IGLESIA	IGLESIA	IGLESIA
5 CARRETERA	CARRETERA	CARRETERA
4 SARTÉN	SARTÉN	SARTÉN
3 ESCOBA	ESCOBA	ESCOBA
2 AVIÓN	AVIÓN	AVIÓN
1 TAZA	TAZA	TAZA
0	0	0
TOTAL	**TOTAL**	**TOTAL**

PUNTUACIONES		
A.- APRENDIZAJE	A.- APRENDIZAJE	A.- APRENDIZAJE
B.- MEMORIA ORDENADA	B.- MEMORIA ORDENADA	B.- MEMORIA ORDENADA
C.- MEMORIA ALEATORIA	C.- MEMORIA ALEATORIA	C.- MEMORIA ALEATORIA
D.- AL MENOS UNA COLUMNA	D.- AL MENOS UNA COLUMNA	D.- AL MENOS UNA COLUMNA
E.- 3 COLUMNAS CONSECUTIAS	E.- 3 COLUMNAS CONSECUTIAS	E.- 3 COLUMNAS CONSECUTIAS
PUNTUACIÓN TOTAL (A+B+C+D+E)	**PUNTUACIÓN TOTAL (A+B+C+D+E)**	**PUNTUACIÓN TOTAL (A+B+C+D+E)**

ANEXO 6. Hoja de registro del PROA para las pruebas neuropsicológicas aplicadas

VISITA 1

NÚMERO: _____ **INICIALES:** _____ **GDS VISITA 0:** _____

TESTS	PUNTUACIONES							
MSE •								
OUT TEST•	MOS	MOS+	MAS	C.6		C.6(X3)		APRZ	EJEC	TOTAL
				SI	NO	SI	NO			
SRT	RL1	RF1	RL2	RF2		RL3		RF3	RDL	RDF
URA DE REY PIA/MEMORIA	COPIA-C	COPIA-E	MEMORIA I-C		MEMORIA I-E		MEMORIA D-C		MEMORIA D-E	
MORIA DIF.										
AVE MEROS										
RIE DE GITOS	DIRECTOS	INVERSOS	TOTAL							
ROOP	P	C	PC			INTERFERENCIA				
LOJ										
OPA- ADROS/PUZZ										
KEN TEST	I	II	III	IV	V	VI		TOTAL		
FANTASMAS	DIRECTO	INVERSO	SERIE I (2,5)		SERIE II (3,6)		TOTAL			
PERPUESTAS										
IMALES/MIN.										
STON-15.	CORRECTOS	P.FONÉMICA	P.SEMÁNTICA		ERRORES		TOTAL			
RDENAR ASES	ENSAYO	FRASE 1	FRASE 2		TOTAL					
DS	ANSIEDAD	DEPRESIÓN	TOTAL							
OS•										
ESSED•	PARTE A	PARTE B	PARTE C		TOTAL					
OL•	TOTAL	TLF.	COMPRAS	COMIDA	CASA	ROPA	TRANSP.	MED.	ECON.	
ST ISÓDICO •		FECHA	LUGAR		EVALUADOR					