



Universidad de Valladolid



**Departamento de Biología
Celular, Histología y
Farmacología
Facultad de Medicina**

TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO CLINICO, NEUROCOGNITIVO Y ANÁLISIS
ESPECTRAL DEL ELECTROENCEFALOGRAMA EN
PACIENTES CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

**DOCTORANDO: ALICIA CARRERES RODRÍGUEZ
DIRECTORES: NATALIA JIMENO BULNES
JESÚS POZA CRESPO**

2015



Universidad de Valladolid

Impreso 2T

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

(Art. 2.1. c de la Normativa para la presentación y defensa de la Tesis Doctoral en la UVa)

D^a Natalia Jimeno Bulnes, con D.N.I. nº 09286817S

profesora del departamento de Pediatría, Inmunología, Obstetricia y Ginecología,
Nutrición y Bromatología, Psiquiatría e Historia de la Ciencia

Centro Facultad de Medicina

y

D Jesús Poza Crespo, con D.N.I. nº 72882772G

profesor del departamento de Teoría de la Señal y Comunicaciones e Ingeniería
Telemática

Centro Escuela Técnica Superior de Ingenieros de Telecomunicación

como Directores de la Tesis Doctoral titulada

**Estudio clínico, neurocognitivo y análisis espectral del electroencefalograma en pacientes
con enfermedad de Alzheimer**

presentada por **D^a Alicia Carreres Rodríguez**

alumna del programa 5311364-Doctorado en Investigación en Ciencias de la Salud
impartido por el departamento de 005-Biología Celular, Histología y Farmacología

AUTORIZAN la presentación de la misma, considerando que se trata de una aportación
científica de calidad que contribuye al avance del conocimiento en el tema de estudio, y
que satisface los criterios formales y científicos adecuados para ser presentada como
Tesis Doctoral en la Universidad de Valladolid.

Valladolid, 1 de octubre de 2015

Los Directores de la Tesis,

Fdo.: Natalia Jimeno Bulnes

Fdo.: Jesús Poza Crespo

SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE DOCTORADO



Universidad de Valladolid



**Departamento de Biología
Celular, Histología y
Farmacología
Facultad de Medicina**

TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO CLÍNICO, NEUROCOGNITIVO Y
ANÁLISIS ESPECTRAL DEL
ELECTROENCEFALOGRAMA EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

DOCTORANDO: ALICIA CARRERES RODRÍGUEZ

DIRECTORES: NATALIA JIMENO BULNES

JESÚS POZA CRESPO

TRIBUNAL

PRESIDENTE: DR. D.

VOCALES: DR. D.

DR. D.

DR. D.

SECRETARIO: DR. D.

SUPLENTE: DR. D.

DR. D.

FECHA DE LECTURA:

CALIFICACIÓN:

Agradecimientos

Esta Tesis está dedicada a mis padres: el **Profesor D. José Carreres** (1934-2013), gran docente y mejor persona, que me impulsó a iniciarla y cuya salud impidió verla terminada. Papá, hubiera sido emocionante estar juntos el día de su defensa, pero estoy segura, de que estarás escuchándome. Y **Maria Luisa Rodríguez**, mamá, eres tú la que has estado aquí, aguantando tantas horas de trabajo con ánimo, fuerza e infinito amor. Os quiero.

A los Profesores Natalia Jimeno y Jesús Poza, que, más allá de ser los directores de la Tesis, han trabajado en ella tanto como yo, y, sin cuya colaboración y apoyo, no hubiera sido posible llegar al final.

A mis compañeros del equipo de Neurología del Hospital Universitario Río Hortega, por estar siempre ahí.

Al equipo del Departamento de Teoría de la Señal y Comunicaciones e Ingeniería Telemática de la Escuela de Telecomunicaciones de Valladolid, bajo la dirección del Profesor Roberto Hornero, a quien me dirigí inicialmente al comienzo de este proyecto.

A los pacientes del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, a quienes debemos la posibilidad de haber podido realizar este trabajo y, en definitiva, a quienes va dedicado nuestro esfuerzo, por ellos y para ellos.

Muchas gracias a todos por hacer de este proyecto, una realidad.

Resumen

INTRODUCCIÓN: La enfermedad de Alzheimer (EA) es uno de los principales problemas de salud asociados al envejecimiento, de gran impacto sobre la calidad de vida del enfermo y sus cuidadores. Es una enfermedad de diagnóstico clínico, con afectación entre otras de la memoria y las funciones ejecutivas, siendo necesaria la investigación sobre métodos neurocognitivos y estudios complementarios al alcance del profesional, que permitan su diagnóstico lo más precozmente posible.

OBJETIVOS: 1. Realizar un estudio clínico de un grupo de pacientes con EA en una consulta ambulatoria de Neurología, que incluya una evaluación neurocognitiva de memoria y funciones ejecutivas, así como una evaluación neurofisiológica de la actividad electroencefalográfica (EEG) analizada mediante parámetros espectrales y no lineales. 2. Determinar en pacientes con EA la asociación de variables clínicas y neurocognitivas con parámetros EEG espectrales y no lineales. 3. Contribuir mediante esta investigación al diagnóstico de la EA.

METODOLOGÍA: Se han estudiado dos grupos de sujetos, enfermos de Alzheimer y controles, pareados en género y de edad igual o superior a 60 años. Todos ellos procedían de una consulta de Neurología. Se han utilizado las siguientes pruebas en ambos grupos: MiniMental, como prueba básica de evaluación neurocognitiva; y registro EEG, como prueba de evaluación neurofisiológica. Adicionalmente se han aplicado los test de Stroop, *Trail Making* y TAVEC en el grupo de enfermos con EA. A partir de los registros EEG, se calcularon los siguientes parámetros para caracterizar la actividad cerebral: la potencia relativa en las bandas convencionales de EEG (RP), dos parámetros espectrales (frecuencia alfa individual, IAF, y frecuencia límite, SEF90) y dos parámetros no lineales (complejidad de Lempel-Ziv, LZC, y medida de la tendencia central, CTM). Se utilizaron los siguientes test no paramétricos: test U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas y para el análisis de las diferencias entre las dos poblaciones; y el test χ^2 para las variables categóricas. La asociación entre las variables neurocognitivas y los parámetros neurofisiológicos se analizó mediante la correlación parcial de Spearman.

RESULTADOS: La muestra total fue de 62 sujetos: 33 enfermos de Alzheimer (edad media, 76.6 años, 69.7% mujeres) y 29 sujetos control (80.0 años y 69% mujeres). La puntuación total media en el MiniMental fue 18.1 puntos (desviación típica = 6.6) en el grupo de enfermos de Alzheimer ($n=33$) y 28.9 (desviación típica = 1.3) en el grupo control ($n=29$) ($p < 0.05$). Se han obtenido correlaciones estadísticamente significativas entre variables neurocognitivas y neurofisiológicas, especialmente entre la mayoría de las variables estudiadas del TAVEC y la potencia relativa de alta frecuencia (RP(α), RP(β) y RP(γ)), los parámetros espectrales (especialmente el SEF90 y con menor significación el IAF) y los parámetros no lineales (LZC y CTM).

CONCLUSIONES: Los resultados obtenidos sugieren que la actividad neurofisiológica, recogida mediante la señal EEG, refleja las alteraciones neurocognitivas observadas en la EA. La inclusión de una evaluación neurofisiológica, acompañada de la aplicación de métodos avanzados de procesamiento de señal, puede complementar la evaluación clínica, neurocognitiva y de neuroimagen en la EA.

Palabras clave: electroencefalograma, enfermedad de Alzheimer, evaluación neurocognitiva, funciones ejecutivas, memoria, MiniMental, parámetros espectrales, parámetros no lineales, Stroop, TAVEC, Trail Making.

Abstract

INTRODUCTION: Alzheimer's disease (AD) is one of the major health problems associated with aging, with high impact on the quality of life of patients and their caregivers. AD is a disease of clinical diagnosis that affects cognitive performance, including memory and executive function. As a consequence, further research on neurocognitive methods and complementary assessments available to the professional is needed to obtain an early diagnosis.

OBJECTIVES: 1. To conduct a clinical study of a group of AD patients in an outpatient Neurology consultation, including a neurocognitive assessment of memory and executive functions, as well as a neurophysiological assessment of the electroencephalographic (EEG) activity, which was analyzed by means of spectral and nonlinear parameters. 2. To determine the association of clinical and neurocognitive variables with spectral and nonlinear EEG parameters for AD patients. 3. To contribute with this research to the diagnosis of AD.

METHODS: Two groups of subjects, Alzheimer patients and controls, sex-matched and aged 60 years or higher were studied. All of them attended to a consultation of Neurology. The following evaluations were carried out for both groups: MiniMental, as basic test of neurocognitive assessment; and EEG recording for neurophysiological assessment. In addition, the Stroop test, Trail Making and TAVEC were additionally administered to the group of AD patients. The following parameters were calculated from EEG recordings to characterize the brain activity: relative power in the conventional EEG bands (RP), two spectral parameters (individual alpha frequency, IAF, and spectral edge frequency, SEF90) and two nonlinear parameters (Lempel-Ziv complexity, LZC, and central tendency measure, CTM). The following non-parametric tests were used: the Mann-Whitney U-test for quantitative variables and to analyze the differences between the two populations; and χ^2 test for categorical variables. The association of neurocognitive variables with neurophysiological parameters was analyzed with the Spearman partial correlation.

RESULTS: The total sample consisted of 62 subjects: 33 Alzheimer patients (mean age, 76.6 years, 69.7% women) and 29 control subjects (80.0 years and 69% women). The average total score on the Mini-Mental was 18.1 points (standard deviation, SD = 6.6) in the group of AD patients ($n = 33$) and 28.9 (SD = 1.3) in the control group ($n = 29$) ($p < 0.05$). Statistically significant correlations were obtained between neurocognitive and neurophysiological variables, especially between most variables of the TAVEC and relative power of high frequency (RP(α), RP(β_2) and RP(γ)), spectral parameters (especially SEF90 and with lower significance IAF) and nonlinear parameters (LZC and CTM).

CONCLUSIONS: The results suggest that the neurophysiological activity, recorded in the EEG signal, reflects the neurocognitive alterations observed in AD. The inclusion of a neurophysiological evaluation, accompanied by the application of advanced signal processing methods, can complement clinical, neurocognitive and neuroimaging assessment in AD.

Keywords: Alzheimer's disease, electroencephalogram, executive functions, memory, MiniMental, neurocognitive assessment, nonlinear parameters, spectral parameters, Stroop, TAVEC, Trail Making.

Índice general

RESUMEN	vii
ABSTRACT	ix
ÍNDICE GENERAL	xi
ÍNDICE DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	xv
ÍNDICE DE TABLAS	xix
ÍNDICE DE FIGURAS	xxiii
CAPÍTULO 1. JUSTIFICACIÓN	1
1.1. Introducción	2
1.2. Justificación del problema abordado	2
CAPÍTULO 2. INTRODUCCIÓN	7
2.1. Introducción	8
2.2. Características generales de la enfermedad de Alzheimer	8
2.2.1. Introducción	8
2.2.2. Concepto de demencia	8
2.2.3. Prevalencia e incidencia	9
2.2.4. Patogénesis	9
2.2.5. Aspectos clínicos	22
2.2.6. Diagnóstico	22
2.2.7. Diagnóstico diferencial	28
2.2.8. Pronóstico	33
2.2.9. Tratamiento	33
2.2.10. Aspectos éticos y legales en relación con la EA	38
2.2.11. Perspectivas actuales	41
2.3. Evaluación neurocognitiva de la enfermedad de Alzheimer	41
2.3.1. Introducción	42
2.3.2. Test de cribado o screening	42
2.3.3. Baterías neurológicas estandarizadas	43

2.4. Evaluación neurofisiológica en la enfermedad de Alzheimer	47
2.4.1. Fundamentos del procesamiento de señales biomédicas	47
2.4.2. Introducción a la electroencefalografía	49
2.4.3. Análisis de la actividad neuronal en la enfermedad de Alzheimer	50
CAPÍTULO 3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	55
3.1. Introducción	56
3.2. Hipótesis de trabajo	56
3.3. Objetivos de la investigación	57
3.3.1. Objetivos generales	57
3.3.2. Objetivos específicos	57
CAPÍTULO 4. MATERIAL Y MÉTODOS	59
4.1. Introducción	60
4.2. Sujetos	60
4.3. Aspectos éticos y de protección de datos	61
4.4. Variables e instrumentos de medida	61
4.4.1. Variables sociodemográficas y clínicas	61
4.4.2. Estudios neurocognitivos	62
4.4.3. Estudio neurofisiológico	93
4.5. Procedimiento	95
4.6. Análisis estadístico	956
4.7. Gestión bibliográfica	97
CAPÍTULO 5. RESULTADOS	99
5.1. Introducción	100
5.2. Resultados de la muestra	100
5.3. Resultados de la evaluación neurocognitiva	104
5.4. Resultados de la evaluación neurofisiológica	108
5.4.1. Parámetros de potencia relativa	108
5.4.2. Parámetros espectrales	110
5.4.3. Parámetros no lineales	111
5.5. Asociación entre las variables neurocognitivas y neurofisiológicas	112

5.5.1. Asociación entre el parámetro RP(δ) y las variables neurocognitivas	112
5.5.2. Asociación entre el parámetro RP(θ) y las variables neurocognitivas	118
5.5.3. Asociación entre el parámetro RP(α) y las variables neurocognitivas	123
5.5.4. Asociación entre el parámetro RP(β_1) y las variables neurocognitivas	128
5.5.5. Asociación entre el parámetro RP(β_2) y las variables neurocognitivas	133
5.5.6. Asociación entre el parámetro RP(γ) y las variables neurocognitivas	138
5.5.7. Asociación entre el parámetro IAF y las variables neurocognitivas	143
5.5.8. Asociación entre el parámetro SEF90 y las variables neurocognitivas	148
5.5.9. Asociación entre el parámetro LZC y las variables neurocognitivas	154
5.5.10. Asociación entre el parámetro CTM y las variables neurocognitivas	159
CAPÍTULO 6. DISCUSIÓN	167
6.1. Introducción	168
6.2. Análisis de la muestra y variables neurocognitivas	168
6.3. Análisis de los resultados neurofisiológicos	171
6.4. Análisis de los resultados de asociación entre las variables neurocognitivas y neurofisiológicas	173
6.5. Limitaciones y fortalezas del estudio	182
CAPÍTULO 7. CONCLUSIONES	185
7.1. Introducción	186
7.2. Contribuciones originales	186
7.3. Conclusiones del análisis de la asociación entre variables neurocognitivas y neurofisiológicas en la enfermedad de Alzheimer	187
7.4. Conclusiones respecto a la contribución de la investigación a la ayuda al diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer	187
7.5. Líneas futuras de investigación	189
BIBLIOGRAFÍA	191

ANEXOS	215
ANEXO A: Escala de Deterioro Global (GDS) de Reisberg	217
ANEXO B: Criterios diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer	219
ANEXO C: Test neurocognitivos más utilizados según el dominio cognitivo estudiado (Peña-Casanova, 2004)	223
ANEXO D: Puntuaciones T para los datos del Stroop (edad corregida) (Golden, 1999)	227
ANEXO E: Datos normativos para el test Trail Making en sujetos mayores de 55 años (Ivnic et al. 1996)	229
ANEXO F: Escala MiniMental	231
ANEXO G: Test Stroop	233
ANEXO H: Test Trail Making	237
ANEXO I: Tablas de puntuación del TAVEC	239
ANEXO J: Documento de consentimiento informado	241
ANEXO K: Publicaciones a las que ha dado lugar la realización de la Tesis Doctoral	243

Índice de abreviaturas y acrónimos

5-HT: 5-hidroxitriptamina

Ach: acetilcolina

ACP: atrofia cortical posterior

ADN: ácido desoxirribonucleico

ApoE: apolipoproteína E

APP: proteína precursora de amiloide

ARN: ácido ribonucleico

β A: beta amiloide

β A-PET: tomografía por emisión de positrones, marcador de amiloide

BZD: benzodiazepina

C: número de palabras correctas del TAVEC

CAT: Colin-Acetil-Transferasa

CI: Consentimiento Informado

CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª edición

CTM: medida de la tendencia central

CVLT: *California Verbal Learning Test*

DCL: Deterioro Cognitivo Leve

DM: Diabetes Mellitus

DSM-IV: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. 4ª edición

DSM-5: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 5ª edición

EA: enfermedad de Alzheimer

EAF: enfermedad de Alzheimer, variante frontal

EAP: enfermedad de Alzheimer presenil

EAS: enfermedad de Alzheimer senil

EEG: electroencefalografía, electroencefalograma

ESem: estrategias semánticas

ESer: estrategias seriales

fMRI: Imagen por Resonancia Magnética Funcional

GDS: Escala de Deterioro Global

HTA: Hipertensión Arterial

I: Interferencia

IACE: inhibidores de la acetilcolinesterasa

IAF: frecuencia alfa dominante (*Individual Alpha Frequency*)

ISRS: inhibidores de la recaptación de serotonina

LCR: líquido cefalorraquídeo

LES: lupus eritematoso sistémico

LZC: complejidad de Lempel-Ziv

MEG: magnetoencefalografía

NINCDS-ARDRA: *National Institute of Neurological and Communicative Disorders Association*

NMDA: N-Metil-D-Aspartato

P: perseveraciones

PET: tomografía por emisión de positrones

PS1: presenilina 1

PS2: presenilina 2

RM: Resonancia Magnética

RP: potencia relativa (*Relative Power*)

SEF: frecuencia límite (*Spectral Edge Frequency*)

SEN: Sociedad Española de Neurología

SN: Sistema Nervioso

SNC: Sistema Nervioso Central

SPECT: Tomografía computerizada por emisión de fotón único

τ : (proteína) tau

TAVEC: Test de Aprendizaje Verbal España Complutense

TC: Tomografía Computerizada

TCE: traumatismo cráneoencefálico

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

VSG: velocidad de sedimentación globular

Índice de tablas

Tabla 2.1: Fármacos disponibles para la enfermedad de Alzheimer.	35
Tabla 5.1. Resumen características básicas de la muestra: edad, sexo y educación.	101
Tabla 5.2. Características sociodemográficas de la muestra.	101
Tabla 5.3. Variables clínicas del grupo de enfermos de Alzheimer.	103
Tabla 5.4. Puntuaciones promedio obtenidas por las poblaciones analizadas (enfermos de Alzheimer y controles) en las diferentes dimensiones del test MiniMental.	104
Tabla 5.5. Variables neurocognitivas y neurofisiológicas del grupo de enfermos de Alzheimer.	105
Tabla 5.6. Puntuaciones promedio obtenidas por los enfermos de Alzheimer en las diferentes dimensiones de los test Stroop, <i>Trail Making</i> y TAVEC.	107
Tabla 5.7. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\delta)$ y las puntuaciones de las diferentes dimensiones del test MiniMental.	113
Tabla 5.8. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\delta)$ y las puntuaciones de las diferentes dimensiones de los test Stroop, <i>Trail Making</i> y TAVEC.	114
Tabla 5.9. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\theta)$ y las puntuaciones de las diferentes dimensiones del test MiniMental.	118
Tabla 5.10. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\theta)$ y las puntuaciones de las diferentes dimensiones de los test Stroop, <i>Trail Making</i> y TAVEC.	119
Tabla 5.11. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\alpha)$ y las puntuaciones de las diferentes dimensiones del test MiniMental.	123
Tabla 5.12. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\alpha)$ y las puntuaciones de las diferentes dimensiones de los test Stroop, <i>Trail Making</i> y TAVEC.	124
Tabla 5.13. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\beta_1)$ y las puntuaciones de las diferentes dimensiones del test MiniMental.	128

Tabla 5.14. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\beta_1)$ y las puntuaciones de las diferentes dimensiones de los test Stroop, <i>Trail Making</i> y TAVEC.	129
Tabla 5.15. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\beta_2)$ y las puntuaciones de las diferentes dimensiones del test MiniMental.	133
Tabla 5.16. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\beta_2)$ y las puntuaciones de las diferentes dimensiones de los test Stroop, <i>Trail Making</i> y TAVEC.	134
Tabla 5.17. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\gamma)$ y las puntuaciones de las diferentes dimensiones del test MiniMental.	138
Tabla 5.18. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\gamma)$ y las puntuaciones de las diferentes dimensiones de los test Stroop, <i>Trail Making</i> y TAVEC.	139
Tabla 5.19. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro IAF y las puntuaciones de las diferentes dimensiones del test MiniMental.	143
Tabla 5.20. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro IAF y las puntuaciones de las diferentes dimensiones de los test Stroop, <i>Trail Making</i> y TAVEC.	144
Tabla 5.21. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro SEF90 y las puntuaciones de las diferentes dimensiones del test MiniMental.	148
Tabla 5.22. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro SEF90 y las puntuaciones de las diferentes dimensiones de los test Stroop, <i>Trail Making</i> y TAVEC.	149
Tabla 5.23. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro LZC y las puntuaciones de las diferentes dimensiones del test MiniMental.	154
Tabla 5.24. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro LZC y las puntuaciones de las diferentes dimensiones de los test Stroop, <i>Trail Making</i> y TAVEC.	155
Tabla 5.25. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro CTM y las puntuaciones de las diferentes dimensiones del test MiniMental.	159
Tabla 5.26. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro CTM y las puntuaciones de las diferentes dimensiones de los test Stroop, <i>Trail Making</i> y TAVEC.	160
Tabla D.1. Tabla de conversión de puntuaciones directas en puntuaciones típicas (con media 50 y desviación típica 10). Puntuación T= Puntuación típica.	227

Tabla E.1. Datos normativos del Trail Making para los distintos grupos de edad, por percentiles.	229
Tabla I.1. Estabilidad del aprendizaje y regiones de primacía, media y recencia.	239
Tabla I.2. Resumen de resultados de recuerdo libre inmediato (listas A y B).	239
Tabla I.3. Resumen de respuestas correctas y de uso de estrategias semánticas en las pruebas de recuerdo a corto y largo plazo.	240
Tabla I.4. Porcentaje de palabras recordadas en cada región de la lista.	240
Tabla I.5. Resumen de errores producidos en las pruebas de recuerdo.	240
Tabla I.6. Resultados de la prueba de reconocimiento.	240
Tabla I.7. Índices comparativos de los resultados obtenidos en diferentes pruebas del TAVEC.	240

Índice de figuras

Figura 5.1. Distribución espacial de los valores promedio de potencia relativa en las bandas convencionales de electroencefalografía para las dos poblaciones analizadas (columna izquierda y central), junto con los resultados del análisis estadístico al comparar entre los grupos mediante el test U de Mann-Whitney (columna derecha).	109
Figura 5.2. Distribución espacial de los valores promedio de los parámetros espectrales para las dos poblaciones analizadas (columna izquierda y central), junto con los resultados del análisis estadístico al comparar entre los grupos mediante el test U de Mann-Whitney (columna derecha). (a) IAF. (b) SEF90.	110
Figura 5.3. Distribución espacial de los valores promedio de los parámetros no lineales para las dos poblaciones analizadas (columna izquierda y central), junto con los resultados del análisis estadístico al comparar entre los grupos mediante el test U de Mann-Whitney (columna derecha). (a) LZC. (b) CTM.	111
Figura 5.4. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\delta)$ y las diferentes dimensiones del test MiniMental.	115
Figura 5.5. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\delta)$ y el test Stroop.	116
Figura 5.6. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\delta)$ y las diferentes dimensiones del test <i>Trail Making</i> .	116
Figura 5.7. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\delta)$ y las diferentes dimensiones del test TAVEC.	117
Figura 5.8. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\theta)$ y las diferentes dimensiones del test MiniMental.	120
Figura 5.9. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\theta)$ y el test Stroop.	121
Figura 5.10. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\theta)$ y las diferentes dimensiones del test <i>Trail Making</i> .	121
Figura 5.11. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\theta)$ y las diferentes dimensiones del test TAVEC.	122
Figura 5.12. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\alpha)$	125

y las diferentes dimensiones del test MiniMental.

Figura 5.13. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\alpha)$ y el test Stroop. 126

Figura 5.14. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\alpha)$ y las diferentes dimensiones del test *Trail Making*. 126

Figura 5.15. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\alpha)$ y las diferentes dimensiones del test TAVEC. 127

Figura 5.16. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\beta_1)$ y las diferentes dimensiones del test MiniMental. 130

Figura 5.17. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\beta_1)$ y el test Stroop. 131

Figura 5.18. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\beta_1)$ y las diferentes dimensiones del test *Trail Making*. 131

Figura 5.19. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\beta_1)$ y las diferentes dimensiones del test TAVEC. 132

Figura 5.20. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\beta_2)$ y las diferentes dimensiones del test MiniMental. 135

Figura 5.21. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\beta_2)$ y el test Stroop. 136

Figura 5.22. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\beta_2)$ y las diferentes dimensiones del test *Trail Making*. 136

Figura 5.23. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\beta_2)$ y las diferentes dimensiones del test TAVEC. 137

Figura 5.24. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\gamma)$ y las diferentes dimensiones del test MiniMental. 140

Figura 5.25. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\gamma)$ y el test *Stroop*. 141

Figura 5.26. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\gamma)$ y las diferentes dimensiones del test *Trail Making*. 141

Figura 5.27. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\gamma)$ y las diferentes dimensiones del test TAVEC. 142

Figura 5.28. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro IAF y las diferentes dimensiones del test MiniMental. 145

Figura 5.29. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro IAF y el test Stroop.	146
Figura 5.30. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro IAF y las diferentes dimensiones del test <i>Trail Making</i> .	146
Figura 5.31. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro IAF y las diferentes dimensiones del test TAVEC.	147
Figura 5.32. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro SEF90 y las diferentes dimensiones del test MiniMental.	151
Figura 5.33. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro SEF90 y el test Stroop.	152
Figura 5.34. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro SEF90 y las diferentes dimensiones del test <i>Trail Making</i> .	152
Figura 5.35. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro SEF90 y las diferentes dimensiones del test TAVEC.	153
Figura 5.36. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro LZC y las diferentes dimensiones del test MiniMental.	156
Figura 5.37. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro LZC y el test Stroop.	157
Figura 5.38. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro LZC y las diferentes dimensiones del test <i>Trail Making</i> .	157
Figura 5.39. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro LZC y las diferentes dimensiones del test TAVEC.	158
Figura 5.40. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro CTM y las diferentes dimensiones del test MiniMental.	161
Figura 5.41. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro CTM y el test Stroop.	162
Figura 5.42. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro CTM y las diferentes dimensiones del test <i>Trail Making</i> .	162
Figura 5.43. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro CTM y las diferentes dimensiones del test TAVEC.	164
Figura 6.1. Distribución del coeficiente de correlación de los enfermos de Alzheimer para todas las comparaciones entre los parámetros neurofisiológicos (eje X) y las variables neurocognitivas (eje Y) en la zona frontal.	180

Figura 6.2. Distribución del coeficiente de correlación de los enfermos de Alzheimer para todas las comparaciones entre los parámetros neurofisiológicos (eje X) y las variables neurocognitivas (eje Y) en la zona temporal derecha.	180
Figura 6.3. Distribución del coeficiente de correlación de los enfermos de Alzheimer para todas las comparaciones entre los parámetros neurofisiológicos (eje X) y las variables neurocognitivas (eje Y) en la zona temporal izquierda.	181
Figura 6.4. Distribución del coeficiente de correlación de los enfermos de Alzheimer para todas las comparaciones entre los parámetros neurofisiológicos (eje X) y las variables neurocognitivas (eje Y) en la zona central.	181
Figura 6.5. Distribución del coeficiente de correlación de los enfermos de Alzheimer para todas las comparaciones entre los parámetros neurofisiológicos (eje X) y las variables neurocognitivas (eje Y) en la zona parieto-occipital.	182

Capítulo 1. Justificación

1.1. Introducción	2
1.2. Justificación del problema abordado	2

1.1. Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es, sin duda, una de las patologías con mayor repercusión social y económica en las sociedades avanzadas, como tendremos ocasión de ver más adelante. A continuación se exponen brevemente los intereses que han motivado el desarrollo de esta investigación.

1.2. Justificación del problema abordado

¿Quién le iba a decir al Dr Alois Alzheimer, joven doctor de 37 años, cuando entrevistó a su paciente, la Sra. Auguste, el otoño de 1901, en Frankfurt, que la enfermedad que describió llegaría a ser una patología de tal trascendencia actualmente, tanto por el número de personas a las que afecta, como por el hecho de que a pesar de los avances de la ciencia, hoy día, no dispone de curación?

La primera paciente descrita con EA, Auguste D., había empezado aproximadamente un año antes a mostrar trastornos conductuales, fallos de memoria, cometía errores al hacer la comida, estaba inquieta, vagabundeaba por la casa sin sentido, escondía objetos y se comportaba de modo asustadizo delante de sus conocidos. Ante este comportamiento, su marido la ingresó en una institución psiquiátrica de Frankfurt. Allí fue valorada por el Dr. Alzheimer, cuya entrevista fue así: “¿Cómo se llama?-*Auguste*-¿Se apellida...?-*Auguste*-¿Cómo se llama su marido?-*Ya veo, mi marido...* ¿Está usted casada?-*Con Auguste*-¿Es usted la Sra. D.?-*Sí, Auguste D.*-¿Cuánto tiempo lleva usted aquí?-*Tres semanas*-¿Dónde está usted?-*Por el momento; yo he temporalmente, como he dicho, yo no tengo medios, una sencillamente tiene que....no me reconozco a mí misma...en realidad no sé...qué entonces es para...?*-¿Cuándo nació?-*En mil ochocientos y...*¿En qué año nació usted?-*En este año no, el año pasado*-¿Cuándo nació usted?-*En mil ochocientos...no lo sé*-¿Qué le he preguntado?-*¡Ay, D. Auguste!*”. Como se puede deducir, Auguste tenía muchas dificultades para comunicarse y expresarse. El Dr. Alzheimer también le mostró diversos objetos, que la paciente nombró, luego le preguntó qué cosas le había enseñado y no pudo recordarlos. Una de las veces, mientras comía, la paciente no supo describir los alimentos que tomaba. Al escribir, observó que omitía sílabas entre las palabras o que las repetía o se detenía en mitad de una palabra, e igualmente al escribir su nombre, en vez de poner *Señora Auguste D.*, se quedaba en *Señora*. Con el tiempo, Auguste dejó de hablar, a veces tarareaba y otras gritaba durante horas, comía mal e irregularmente y fue necesario alimentarla. Dejó de caminar y se mantuvo en la cama, en posición fetal. Contrajo una neumonía y falleció a punto de cumplir los 56 años (Graeber and Mehraein 1999, Dahm 2006).

Alzheimer investigó su primer caso con una mentalidad muy poco frecuente en su época, pues lo habitual era encerrar a los enfermos mentales en los sanatorios sin más. Él pensaba que muchas enfermedades mentales tenían su fundamento en lesiones estructurales cerebrales. Gracias a su sólida formación anatómica e histológica, estaba capacitado para realizar este tipo de investigación, y efectivamente, en su publicación de

1911 ya incluye numerosas imágenes que él y sus colaboradores observaron en el cerebro de Auguste D y de Johann F, otro de sus pacientes, placas de amiloide y ovillos neurofibrilares. El 3 de noviembre de 1906, en el trigésimo séptimo congreso de Psiquiatría de Alemania suroccidental celebrado en Tubinga, Alzheimer expone por primera vez su descubrimiento a la comunidad científica, titulado: “Sobre una peculiar enfermedad de la corteza cerebral”, y que en aquel momento pasó completamente desapercibido.

Posteriormente, Alzheimer estudiará otros casos, que respaldarán aún más sus ideas, analizando los cerebros de tres pacientes con sintomatología muy similar a la de Auguste, y confirmando la presencia de ovillos neurofibrilares y placas de amiloide. Perusini en 1909, Nissl y el propio Alzheimer publicarán los resultados y Kraepelin en la octava edición de su manual de Psiquiatría decide incluir, en el capítulo de las demencias, los nuevos descubrimientos de Alzheimer, realizando una descripción de los hallazgos anatómo-patológicos y comentando que la interpretación clínica por ahora no está clara. Efectivamente, parece tratarse de una forma grave de demencia senil, pero el hecho de que a veces se instaure poco antes de que el paciente cumpla los cincuenta, hace pensar que han de existir otros factores independientes de la edad (como hoy día se sabe que existen). Con este respaldo de Kraepelin, se le concede el reconocimiento de la comunidad científica y comienza a conocerse a la enfermedad como tal, enfermedad de Alzheimer. Publica de forma completa el caso de Auguste D. en 1911, describiendo también el de Johann F, de 56 años, clínicamente muy parecido al primero, pero en cuyo cerebro se encontraron placas de amiloide pero no neurofibrillas, por lo que se consideró una variante (Klunemann, Fronhofer et al. 2002). Así, en su segunda publicación, Alzheimer se orientó hacia la descripción de un espectro de variantes tanto clínicas como anatómo-patológicas, donde incluyó desde los casos preseniles a los seniles. En 1912, Alzheimer obtiene la Cátedra de Neurología y Psiquiatría de la Universidad silesa Friedrich Wilhelm de Breslau. Durante su traslado, caerá enfermo, con dificultades para su recuperación y fallecerá en 1915 a los 55 años (Maurer, K. Maurer U. 2005).

Hace pocos años, científicos del Instituto Max Planck de Neurobiología de Munich, descubrieron más de 200 preparaciones del cerebro de Auguste D., que examinaron de nuevo. De este modo comprobaron la pérdida neuronal masiva y la existencia de placas de amiloide y ovillos neurofibrilares con las técnicas actuales. También se recuperaron las preparaciones del caso de Johann F, así como sus historiales, confirmándose los llamativos antecedentes familiares en el caso de éste (madre, abuelo materno, bisabuelo, tía-abuela, tres de ocho hermanos y cinco hijos de dos de los hermanos afectos). Por ello, se planteó razonadamente la existencia de un factor genético, y la existencia de factores ambientales también, debido a la heterogeneidad y la variabilidad clínica de la demencia, Así, se analizaron muestras de ADN de ambos pacientes, pero no se encontraron mutaciones, y, debido a la escasez de ADN de los cortes originales, se decidió posponer nuevos análisis. Por lo tanto, es muy

probable que estos primeros pacientes descritos, todavía tengan algo que enseñarnos (Klunemann, Fronhofer et al. 2002, Dahm 2006).

Las líneas de investigación a las que dio pie Alzheimer se orientan sin duda, a intentar comprender la patogénesis de la enfermedad que lleva su nombre y así conseguir la metodología adecuada para establecer el diagnóstico precoz y hallar el tratamiento curativo.

La EA es paradigmática de los problemas de salud asociados al envejecimiento, de forma que su principal factor de riesgo es la edad. Resulta difícil encontrar otra enfermedad con tanto impacto sobre la calidad de vida del enfermo y quienes le cuidan. La afectación de las distintas áreas del individuo que inicialmente son sólo cognitivas, se extiende a las capacidades funcionales y progresivamente se complican con afecciones físicas, abarcando al final el conjunto de la vida del enfermo. La gran repercusión socio-económica que implica, explica, al menos en parte, la experiencia vital que supone esta enfermedad.

Un indicador de la importancia del problema es el número de personas enfermas que, en España, a principios de 2013 fue superior a 8 millones de personas y, según el Instituto Nacional de Estadística, en 2050 es previsible que supere los 16 millones.

La prevalencia de la enfermedad, según distintos estudios, es de un 5 a 6% de la población mayor de 65 años, con un crecimiento exponencial con la edad, de forma que entre un 20 y 25% de los mayores de 85 años, es decir, algo menos de la cuarta parte de la población mayor de 85 años, la padecerán. Actualmente, en España la proporción de mayores de 65 años es, según los últimos datos registrados del 17,69%, ligeramente inferior a la europea, siendo superada por países como Suecia, Alemania, Italia o Grecia, y la esperanza de vida se sitúa en una media de 82,2 años; si analizamos el número de personas centenarias, España es la segunda nación en el mundo con algo más de 12.000 personas, con previsión de superar los 50.000 en 2050. Si tenemos en cuenta el aumento exponencial de la demencia con la edad, las cifras se vuelven alarmantes.

Según un reciente estudio realizado por el grupo de Lewin y presentado en la *Alzheimer's Association International Conference* de 2015, más de 28 millones de recién nacidos tendrán EA en el 2050 y gastarán aproximadamente el 25% del "Medicare" (traducido como seguro de los ancianos) en 2040. Este estudio es importante porque está basado en los nuevos diagnósticos, la tasa de personas que vivirán con la enfermedad y el gasto médico y de necesidad de cuidados actual y en el 2050 (Brooks M. et al, 2015).

Ya no se trata solamente de la compleja y triste situación clínica de estos enfermos, como en el caso de Auguste. Es fundamental el problema social que condiciona su enfermedad crónica e invalidante, la necesidad de cuidado y atención durante las 24 horas, y la ayuda progresiva para cubrir las necesidades consideradas básicas para la vida diaria como la higiene, el vestido e incluso la comida.

No se pueden olvidar las repercusiones psicológicas que la enfermedad tiene en la familia del enfermo, y concretamente , en su cuidador principal, pues es, sin duda, una de las enfermedades más “agotadoras” que existen dentro del espectro de la patología médica, tanto por su duración, como por su evolución.

Finalmente, es sin duda necesario mencionar el impacto social y económico que estos enfermos suponen para sus familias y para el estado.

El fin último de esta investigación es contribuir al conocimiento de la EA mediante la metodología empleada, desde el ámbito neurocognitivo, con los test que se expondrán más adelante, y neurofisiológico, habiéndose escogido el electroencefalograma (EEG) por ser una herramienta diagnóstica barata, al alcance de la práctica clínica diaria, de realización muy sencilla, y que por sus características de procesado de señal mediante técnicas actualizadas y novedosas puede colaborar en el diagnóstico de la enfermedad. Nos referimos especialmente a situaciones en las que no son posibles otros métodos, como la realización de los test neurocognitivos (por ej., en caso de avanzado estado de deterioro, analfabetismo, rechazo de realización de los mismos, etc.), o tampoco el empleo de otras técnicas mucho más caras, que, de hecho siguen sin estar al alcance de la mayoría de los hospitales de tercer nivel, como por ejemplo la Tomografía por Emisión de Positrones (PET), detector de amiloide.

Capítulo 2. Introducción

2.1. Introducción	8
2.2. Características generales de la enfermedad de Alzheimer	8
2.3. Evaluación neurocognitiva de la enfermedad de Alzheimer	41
2.4. Evaluación neurofisiológica en la enfermedad de Alzheimer	47

2.1. Introducción

En el primer apartado de este capítulo, describiremos en primer lugar los aspectos clínicos más importantes y actualizados de la EA. En segundo lugar, se hace una revisión de la metodología neurocognitiva, como parte fundamental del diagnóstico de la EA, y, posteriormente, de los test neuropsicológicos empleados en esta investigación. Finalmente, describiremos los fundamentos del procesado de las señales biomédicas, centrándonos en la electroencefalografía como técnica y su utilidad en la EA.

2.2. Características generales de la enfermedad de Alzheimer

2.2.1. Introducción

En este apartado se desarrollan los aspectos más importantes y actualizados de la EA desde el ámbito clínico. Se incluyen los aspectos neurobiológicos más característicos, que a su vez sentarán las bases de las técnicas diagnósticas actuales, así como de las líneas terapéuticas en investigación. Se tratan también los aspectos clínicos más típicos y también las posibles variantes, así como la metodología diagnóstica habitualmente utilizada y, finalmente los tratamientos de que disponemos hoy día, así como los que están actualmente en investigación o ensayos clínicos.

2.2.2. Concepto de demencia

Una demencia es un síndrome adquirido y progresivo, producido por una causa orgánica, que cursa con un deterioro mantenido de la memoria y al menos otra función mental superior, como lenguaje, praxias, gnosias y funciones ejecutivas, conllevando a una incapacidad funcional en el ámbito de lo laboral y lo social, sin alteración del nivel de conciencia. Se trata de un conjunto de signos y síntomas que conforman un síndrome con múltiples etiologías y pronósticos, de gran importancia epidemiológica (Pascual 2012, Zarranz 2013).

En relación a la etiología general de las demencias, cualquier agresión al cerebro, sea del origen que sea, degenerativo, tóxico, metabólico, infeccioso, vascular, traumático o tumoral es susceptible de producir demencia. Estudiados los cerebros de pacientes con demencia desde el punto de vista anatómico-patológico, son escasos los casos que quedan sin diagnóstico etiológico.

Las causas degenerativas, vasculares o la combinación de ambas, son las más frecuentes en los ancianos y corresponden a más del 80% de los casos, en este caso es frecuente que la patología vascular esté como cofactor asociado cuando las lesiones de tipo Alzheimer son menores. Las alteraciones metabólicas y déficits nutricionales que se buscan sistemáticamente en las baterías analíticas de estudio de las demencias, son frecuentes en los ancianos y deben corregirse, lo que puede mejorar su estado general, pero no suele implicar influencia en su estado cognitivo (Alberca 2011).

2.2.3. Prevalencia e incidencia

Existe consenso en los distintos estudios en considerar que la prevalencia e incidencia de las demencias aumenta con la edad. De este modo, tendrá demencia al menos, un 1% de las personas mayores de 50 años, y un 5% de los mayores de 65 años. A partir de esta edad la prevalencia se duplica cada diez años aproximadamente. No existen diferencias significativas entre los diferentes estudios realizados. Tampoco existen diferencias claras entre sexos, aunque hay una pequeña mayor proporción entre mujeres mayores de 75 años (Ferri, Prince et al. 2005, Reitz, Brayne et al. 2011). De esta manera, según el estudio EURODEM II-Epidemiología de las demencias en Europa, la prevalencia de demencia en general en mayores de 65 años es de un 6,4% y al duplicarse cada 10 años, en mayores de 85 años, cabe esperar que entre un 20 y un 25% tendrá demencia (Berr, Wancata et al. 2005, Misiak, Cialkowska-Kuzminska et al. 2013). Según información aportada por el Plan de Asistencia Sanitaria Geriátrica en Castilla y León 2005-2007 y la Guía de atención al paciente con demencia en Atención Primaria. Sacyl de 2007, la Comunidad de Castilla y León tiene el mayor índice de envejecimiento de España siendo en torno al 23,4%. Por ello, la prevalencia de demencia de mayores de 65 años está entre las 40.000 y 46.000 personas, sólo dentro de este segmento poblacional.

La EA es la causa de demencia más frecuente en occidente, correspondiendo al 60% del total de las demencias aproximadamente (Blennow, de Leon et al. 2006). Su prevalencia está por debajo del 1% en individuos entre 60 y 65 años, pero crece exponencialmente con la edad, de forma que en ancianos de más de 85 años oscila entre el 24 y 33% (Ferri, Prince et al. 2005). Esto es lo mismo que decir que el número de casos se multiplica por 2 cada 10 años a partir de los 65 años, siendo la tasa de incidencia anual total entre 10.3/1000 y 39.1/1000 casos anuales en mayores de 65 años dependiendo de la metodología utilizada y la zona geográfica en que se lleve a cabo el estudio (Hendrie, Osuntokun et al. 1995, Reitz, Brayne et al. 2011).

2.2.4. Patogénesis

Los intentos por entender la patogénesis de la EA ya llevan décadas desde que Alois Alzheimer descubriera en 1906 lo que hoy conocemos como placas de β -amiloide (β A) y ovillos neurofibrilares, que son, actualmente las dos dianas de los tratamientos de esta enfermedad (Engelhardt and Gomes Mda 2015).

Realmente, los cambios neuropatológicos de la EA son un continuo entre el envejecimiento normal y la demencia. Las lesiones clásicas son las placas de β A, los ovillos neurofibrilares, los hilillos del neuropilo y las neuritas distróficas que contienen proteína tau(τ)-hiperfosforilada. La pérdida de neuronas, neuropilo, y elementos sinápticos acompañan a estas lesiones. Todo ello, está asociado con la activación del mecanismo inflamatorio y la cadena de estrés oxidativo resultando en la degeneración neuronal (Schmitt, Davis et al. 2000, Jellinger and Attems 2007, Jellinger 2008, Serrano-Pozo, Frosch et al. 2011).

El β A es un fragmento de cadena corta producido a partir de la proteína precursora (APP) mediante dos enzimas, la β -secretasa y la γ -secretasa. Se entiende por depósito de amiloide, la agregación de depósitos “tóxicos”, de tipo oligómeros, fibrillas, y placas que juegan un papel clave en la patogénesis de la EA, siendo la denominada “hipótesis de la cascada del β A”, a partir de la cual se desarrollarán los hechos que preceden al comienzo de los síntomas clínicos de la EA (Hampel 2013).

La proteína τ es una proteína microtubular que facilita el transporte axonal uniendo y estabilizando los microtúbulos. Los ovillos neurofibrilares son agregados intraneuronales de τ hiperfosforilada que se vuelve extraneuronal. Segmentos axonales y dendríticos que contienen τ agregada e hiperfosforilada se asocian a los ovillos neurofibrilares y se denominan hilos del neuropilo. La causa de esta hiperfosforilación parece deberse a una alteración del balance entre las fosfatasas y quinasas que regulan la fosforilación. La τ hiperfosforilada rompe los microtúbulos sanos, alterando el transporte axonal e induciendo su degeneración, la disfunción neuronal y finalmente la muerte celular. Este mecanismo, denominado “cascada mediada por la proteína τ ”, se correlaciona de forma más potente con el deterioro cognitivo que la del β A (Collin, Bohrmann et al. 2014), y el grado de demencia, a su vez, se asocia a la densidad de degeneración neurofibrilar del córtex cerebral (Iqbal, Gong et al. 2014).

Estas alteraciones afectarán de forma progresiva a la corteza entorrinal, hipocampo, regiones profundas del lóbulo temporal, amígdala, núcleo basal de Meynert y se irán extendiendo a toda la neocorteza. El proceso tendrá lugar a lo largo de varios años, de modo forma que en la primera fase la enfermedad es asintomática, en la media se manifiesta como un deterioro cognitivo y en la avanzada se desarrolla el cuadro de demencia. Es en la fase silente donde se van a desarrollar los cambios neuropatológicos que darán lugar posteriormente a la fase clínica de deterioro cognitivo y más adelante de demencia (Braak, Braak et al. 1993, Braak and Braak 1997, Braak, Alafuzoff et al. 2006, Braak and Del Trecidi 2015).

Aspectos macroscópicos

A nivel macroscópico no se observa nada en estadios tempranos. Más adelante, se observa una atrofia de la corteza entorrinal y transentorrinal y posteriormente del hipocampo. En las fases clínicas se puede apreciar prácticamente siempre una atrofia, habitualmente simétrica, de los lóbulos temporales, incluyendo las regiones entorrinales, subículo, hipocampo y amígdala, estando mejor conservados los lóbulos frontales y parietales (Du, Schuff et al. 2007). La atrofia es de predominio cortical, con las circunvoluciones más delgadas y dilatación ventricular asociada en las astas temporales.

Pueden asociarse lesiones vasculares isquémicas o hemorrágicas en un porcentaje que oscila entre un 10 y un 30% de los casos, tratándose de aquellos pacientes que asocian encefalopatía vascular, especialmente los de inicio senil.

Aspectos microscópicos

Las características neuropatológicas distintivas de la EA son las relacionadas con los depósitos de péptido β A y los depósitos intracelulares de proteína τ hiperfosforilada (Jellinger and Attems 2007).

Los depósitos de β A son parenquimatosos difusos o focales:

- Placas seniles: difusas, primitivas, neuríticas y quemadas (*burned-out*)
- Depósitos difusos subpiales y perivasculares
- Angiopatía amiloidea: vasos cerebrales y meninges

Los depósitos de τ se acumulan en:

- Neuritas distróficas alrededor de los depósitos de β A en las placas neuríticas
- Neuronas con degeneración neurofibrilar (*tangles*)
- Neuronas aisladas con depósito de τ , sin formación de fibrillas (*pre-tangles*)
- Hilillos del neuropilo (prolongaciones neuronales)

El amiloide cerebral tiene tres componentes: un componente proteico común a todos los amiloides (componente $A\beta$), un péptido propio del amiloide cerebral ($A\beta$ 4- β -amiloide) y mucopolisacáridos. El péptido β A procede de una glucoproteína llamada proteína precursora del amiloide (APP). Con un dominio terminal aminoextracelular de 590-680 aminoácidos (aa) y una cola carboxiterminal citoplásmica de 55 aminoácidos. El ácido ribonucleico (ARN) mensajero codificado por el gen de APP, que se encuentra en el cromosoma 21, puede dar lugar por corte alternativo a ocho isoformas de APP, tres de las cuales se encuentran en el sistema nervioso (SN), la más corta en neuronas y las otras dos en células gliales. Luego las proteínas APP son constituyentes normales de distintos tipos celulares, incluyendo neuronas, células gliales, microgliales, endoteliales, fibroblastos del plexo coroideo, leucocitos y linfocitos estimulados.

Las funciones de la APP son poco conocidas, pero se piensa que interviene en funciones de adhesión celular, regulación de membranas basales, actuación de citosinas, tiene funciones antioxidantes y es por lo tanto protector frente a estímulos tóxicos.

La fragmentación de la APP en el dominio β A por la alfa-secretasa impide la formación de fragmentos amiloidogénicos. La producción de β A se debe a la acción de la β -secretasa en la región aminoterminal y de la γ -secretasa en la región terminal carboxílica.

En la EA se acumula β A en: neuronas con degeneración neurofibrilar, placas difusas, placas de tipo A, placas neuríticas y placas “*burned-out*” y vasos cerebrales y meníngeos, que constituyen la angiopatía congófila (Blennow, de Leon et al. 2006).

Hay varias teorías sobre el origen del amiloide, neuronal o extracerebral; su distribución y el conocimiento que se tiene hoy en día sobre las distintas células productoras de amiloide, sugiere que, en la EA, el origen del amiloide cerebral es multicéntrico (Avila, Lim et al. 2002).

El componente fundamental del amiloide cerebral es el péptido β A. Otros componentes no celulares de las placas seniles son: mucopolisacáridos que forman parte del amiloide, inmunoglobulinas, factores de complemento, fibrinógeno, ApoE, colesterol, presenilinas, citosinas, clusterina, elementos inorgánicos como aluminio y sílice. De hecho, el depósito de ApoE precede al de amiloide β A.

Hay también otros componentes celulares: microglía activa que se encuentra rodeada de astrocitos reactivos. Estas células expresan antígenos mayores de histocompatibilidad e inmunorreactividad para citosinas, incluyendo IL-1 β , IL-6, TGF- β y TNF- α .

La patología neurofibrilar (Delacourte, David et al. 1999) se define como la presencia de inclusiones argirófilas en las neuronas (madejas o *tangles*), hilillos del neuropilo y neuritas distróficas de las placas seniles. Algunas de estas inclusiones se tiñen con rojo congo o riboflavina (Jellinger and Attems 2007). Esta patología se debe a la formación de agregados de filamentos pareados de 8 a 10 nm de diámetro plegados helicoidalmente con un periodo entre las zonas estrechas de 75 a 80 nm, que produce regiones gruesas de 18-22 nm y delgadas de 8-12 nm, y además hay filamentos rectos de 15nm de diámetro. El componente principal de la degeneración neurofibrilar es la proteína τ fosforilada asociada a otras proteínas, incluyendo otros componentes de los neurotúbulos y ubiquitina, formando complejos poco solubles. Las neuronas con acúmulo de proteína τ fosforilada sin formación de fibrillas anormales se denominan *pre-tangles*. En el otro extremo de la progresión de la formación de *tangles*, estarían los restos de *tangles* ya libres una vez muerta la célula, denominados *post-tangles*.

La proteína τ puede fosforilarse por múltiples lugares, el grado y lugar de la fosforilación tiene implicaciones en la unión de τ con la tubulina y estabilización de los neurotúbulos. En la EA y en otras enfermedades que cursan con acumulación de τ fosforilada (taupatías) existe una fosforilación excesiva de τ , lo cual conduce a una asociación anormal de τ con la tubulina y a una conformación anómala del citoesqueleto neuronal. Esta fosforilación depende de varias cinasas y la de-fosforilación de varias fosfatasas. Las neuronas con degeneración neurofibrilar se tiñen con anticuerpos frente a ubiquitina, péptido que se une normalmente a las proteínas para iniciar su degradación proteolítica. La dificultad de degradación de las proteínas anormales en la degeneración neurofibrilar explica la incorporación excesiva de la ubiquitina y la anormal inmunorreactividad para este péptido, cuya acumulación es probablemente secundaria

en la EA; sin embargo, la presencia de β A es un hecho primario asociado a la degeneración neurofibrilar en la EA.

Alrededor de los focos de amiloide se produce un acúmulo de dendritas distróficas que contienen, entre otros, degeneración neurofibrilar, junto con una reacción de células microgliales y astrocitarias activadas. Esta reacción celular se relaciona probablemente con la secreción de citocinas y estrés oxidativo que a su vez desencadena la cascada de la apoptosis, la cual conlleva a la muerte neuronal.

Los estadios de Braak y Braak de la degeneración neurofibrilar (Braak, Alafuzoff et al. 2006) nos indican que los depósitos anormales de proteína τ se localizan en las neuronas, siendo la mayor afectación en la corteza cerebral, siguiendo un orden: corteza entorrinal-estadio temprano o entorrinal y I-II de Braak y Braak; hipocampo y zona límbica, a medida que se afecta el hipocampo y zonas limítrofes-estadio límbico y estadios III-IV de Braak y Braak; neocorteza-estadio isocortical y estadios V y VI de Braak y Braak. Existe una buena correlación clínica ya que el estadio entorrinal es asintomático, el límbico se asocia a un discreto deterioro cognitivo y el isocortical corresponde al periodo de deterioro cognitivo severo y demencia. (Braak, Braak et al. 1993, Braak and Braak 1997, Braak, Griffing et al. 1999, Braak, Alafuzoff et al. 2006, Braak and Del Trecidi 2015).

Otros núcleos también afectados son los siguientes: el núcleo basal de Meynert, el núcleo de la banda diagonal de Brocca, los núcleos septales mediales, la amígdala, los núcleos límbicos del tálamo, el locus coeruleus, los núcleos del rafe, la parte medial de la sustancia nigra, ocasionalmente los núcleos motores oculares, los núcleos parabraquiales mediales y laterales y la zona intermedia de la formación reticular del bulbo. Sin embargo hay zonas no afectadas, como los núcleos talámicos propios y el cerebelo (Alberca 2011).

El neurotransmisor principalmente deficitario en esta enfermedad es la acetilcolina (ACh), que se sintetiza por medio de la colin-acetil-transferasa (CAT); el núcleo basal de Meynert es la principal fuente de inervación colinérgica del córtex cerebral. En la EA se produce un déficit marcado de CAT y por lo tanto de ACh, encontrándose también reducida la enzima que degrada la ACh que es la acetilcolinesterasa (Lykhmus, Voytenko et al. 2015). El receptor de la acetilcolina, pertenece a la superfamilia de receptores de proteínas G (GPCRs). Está también demostrado un importante déficit de serotonina, aunque no está claro, si este déficit es causa o consecuencia de la enfermedad, siendo los receptores afectados los de la superfamilia 5-hidroxitriptamina (5-HT) (Ramirez, Lai et al. 2014). Los estudios neuroquímicos, demuestran, sin embargo, un déficit en todos los neurotransmisores clásicos y en varios sistemas peptidérgicos.

Así pues y a modo de resumen, el mecanismo patogénico más importante de la EA es el aumento del estrés oxidativo que induce la toxicidad del amiloide y la patología de la proteína τ (Delacourte, David et al. 1999).

Factores de riesgo

Se pueden considerar factores de riesgo (Gao, Hendrie et al. 1998):

- **Edad:** Es el principal factor. La incidencia de la enfermedad se duplica cada 5 años.
- **Sexo:** Las mujeres tienen más riesgo general, y sobre todo a partir de los 75 años.
- **Educación:** Aunque no existe una relación clara, el nivel educativo bajo y su relación con las condiciones socioeconómicas pobres, así como su posible asociación con otras causas como el alcoholismo, ictus y los traumatismos craneoencefálicos (TCE), incrementan el riesgo de EA.
- **Vulnerabilidad genética:** La presencia del alelo E4 de la apolipoproteína E (apoE4), aumenta el depósito de β A. Su gen se encuentra en el cromosoma 19.

A la inversa, se han propuesto como posibles factores protectores: genotipo apoE2, ingesta de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), terapia estrogénica (Alberca 2011).

Factores genéticos

La EA es un trastorno degenerativo de etiología como tal desconocida y multifactorial, donde intervienen factores tóxicos, infecciosos, inmunológicos y genéticos.

La mayoría de los casos son esporádicos pero entre un 1% y un 5% son formas familiares, habitualmente de inicio temprano, de patrón autosómico dominante, donde se encuentran mutaciones en los genes del precursor del amiloide (APP, cromosoma 21), presenilina 1 (PS1, cromosoma 14q) y presenilina 2 (PS2, cromosoma 1) (Bertram, Lill et al. 2010). Las mutaciones en APP se encuentran en zonas de escisión relacionadas con la producción del péptido β A, la presenilina 1 forma parte del complejo de la γ -secretasa, crucial para la formación del péptido β A. Es decir, que mutaciones en genes involucrados en la síntesis anormal de APP o degradación anormal de APP pueden producir un cuadro completo de EA, incluyendo el componente amiloide y neurofibrilar. Igualmente, duplicaciones de APP también producirán EA (Seshadri, Fitzpatrick et al. 2010).

Las formas de inicio tardío muestran asociación con la apolipoproteína E (ApoE4), isoforma de la proteína transportadora de lípidos ApoE codificada en el cromosoma 19, desconociéndose el papel que puede tener ésta en los depósitos de amiloide (Smith, Bohac et al. 1998).

2.2.5. Aspectos clínicos

La EA suele iniciarse de forma muy insidiosa como pérdida de memoria reciente y dificultad para retener información nueva. Ésta es la denominada **fase preclínica**, muy prolongada en el tiempo (de varios años de evolución), durante la cual los pacientes

hacen una vida normal, si bien pueden sufrir cambios sutiles de personalidad, trastornos del sueño y afectividad, y en general, disminución leve del rendimiento global. Se califica a lo largo del tiempo de deterioro cognitivo leve de tipo amnésico (DCL-A). En este punto, es fundamental distinguirlo del DCL no amnésico (DCL-NA), ya que previsiblemente sólo los primeros evolucionarán a la fase de demencia (Archer, Kennedy et al. 2010), aspecto muy interesante que se propone como futura línea de investigación de esta Tesis. Se puede agravar de forma brusca por algún acontecimiento que genere estrés, como un cambio de domicilio o un ingreso hospitalario (es lo que se denomina demencia enmascarada). A lo largo del tiempo van apareciendo trastornos del lenguaje como la dificultad para encontrar las palabras adecuadas (anomia).

La sospecha clínica en esta fase prodrómica (Amieva, Le Goff et al. 2008) ha de establecerse, sobre todo, ante una amnesia episódica de evolución lenta y típica de afectación mesial temporal. Sin embargo, no ha de extrañar que comience con un trastorno del lenguaje, práxico, una sintomatología visuoespacial o un cuadro focal cortical de lenta evolución. Pueden asociarse también síntomas psicoconductuales, sobretodo apatía, depresión, ansiedad e irritabilidad, siendo la capacidad funcional totalmente normal o teniendo muy leves dificultades en actividades avanzadas de la vida cotidiana (Badenes Guia, Casas Hernanz et al. 2008).

El cuadro clínico varía un poco entre las demencias de inicio presenil y las de los ancianos. En los jóvenes, predominan los trastornos de concentración y del lenguaje, en los ancianos los trastornos de la memoria y orientación. Por lo general, los pacientes jóvenes evolucionan más rápido.

En la **fase sintomática, demencial**, van apareciendo o acentuándose, si ya existían, alteraciones en otras áreas cognitivas, como trastornos del lenguaje, apraxias, sintomatología visuoespacial y agravamiento de las manifestaciones psicoconductuales, especialmente ansiedad, depresión, apatía e irritabilidad. En esta fase, la capacidad funcional del enfermo empeora progresivamente. Habitualmente, el paciente acude a la consulta acompañado de un familiar porque debido a su déficit o a la anosognosia que presenta, no es capaz de referir lo que le sucede.

Las tres áreas cognitivas que se afectan semiológicamente de forma precoz son:

- La memoria (amnesia episódica de evocación): El sujeto no aprende ni consolida nueva información, el déficit no mejora con pistas. No recuerda el nombre de personas ni de objetos. Por este motivo, pregunta reiteradamente lo mismo, se pierde, no acude a las citas. Algunos pacientes también tienen afectada de forma precoz la memoria semántica, siendo una prueba sencilla, que sirve para valorar simultáneamente otras funciones como la atención y la memoria de trabajo, la generación de listas de palabras por categorías (listas de animales, flores). La fluidez con clave literal habitualmente está mejor conservada (listas de palabras que empiezan por “m” o “p”).

- El lenguaje: Fundamentalmente se trata de una anomia y un trastorno de la , después se asocian otras alteraciones (errores semánticos, articulación, prosodia) que suelen derivar en una afasia progresiva, siguiendo la alexia y la agrafia un curso a la par. En definitiva, al suponer un empobrecimiento del lenguaje, el enfermo no encuentra las palabras ni los nombres y no puede seguir las conversaciones.
- Desorientación temporal: Suele aparecer precozmente, olvidan con más facilidad la fecha que el día de la semana, y el mes que el año, pierden la hora del día e incluso la referencia día/noche, siendo típico que en la madrugada se levanten y quieran ir a trabajar. La desorientación espacial es algo más tardía, se relaciona con la afectación visuoespacial, que les impide aprender rutas, coger transporte como el autobús, llegando a perderse incluso en el propio domicilio.

Asimismo, otras áreas cognitivas se ven afectadas:

- La capacidad de autoconciencia en fases iniciales es muy variable, y puede ir desde la total anosognosia, negando cualquier problema y afirmando no saber el motivo de la consulta, o al revés, ser plenamente consciente de su deterioro y preguntar al médico sobre el motivo de sus déficits.
- Las apraxias son otros elementos semiológicos que aparecen durante el curso de la enfermedad, siendo frecuente encontrar: (i) una apraxia de imitación de gestos bimanuales (repiten o imitan al evaluador); (ii) una apraxia constructiva (manifiesta por la dificultad de dibujar una figura o construirla con palillos o bloques); (iii) una apraxia ideomotora (imitación de gestos simbólicos y no simbólicos con las manos); y finalmente (iv) una apraxia del vestir (el enfermo olvida el orden de la ropa y cómo vestirse). Aparecen también defectos en el reconocimiento visual, típicamente de las caras de los familiares, o de fotografías de personajes famosos, llegando un momento en que desconocen su propio hogar, tanto por el trastorno de reconocimiento visual como el agravamiento del deterioro de memoria y cognitivo global.

Trastornos psicoconductuales

Las alteraciones de conducta pueden aparecer en cualquier momento del curso de la enfermedad y pueden dominar la sintomatología. De hecho, es relativamente frecuente que acompañen e incluso precedan a las primeras alteraciones cognitivas (García-Alberca, Pablo Lara et al. 2008, Robles Castineiras, Diaz Gravalos et al. 2012). Según series realizadas, del 35 al 75% de pacientes con DCL tenían disforia, ansiedad, apatía e irritabilidad (Apostolova and Cummings 2008). Aunque en esta fase no siempre tienen trascendencia clínica, deben tenerse en cuenta. Esta afectación es progresivamente más frecuente e intensa, como puede observarse en diversas series de EA estudiadas (Craig, García-Alberca, Ryu, Lyketsos, Hwang, Fuh, citado por Alberca, 2011). En estos pacientes sobresalen la apatía, irritabilidad, depresión, ansiedad y agitación, las ideas delirantes se sitúan en un rango intermedio y son menos frecuentes

las alucinaciones, la desinhibición y la conducta motora anormal. La intensidad del síntoma suele agravarse con la gravedad de la demencia, con algunas excepciones.

- La apatía es la más común y aparece precozmente, manteniéndose en todos los estadios. Se caracteriza por pérdida de iniciativa, motivación e interés. La persona está indiferente y pasiva.
- La depresión es frecuente al principio y su relación con la EA compleja, ya que puede ser sintomática de la enfermedad o reactiva a los defectos que produce, cuando el paciente es consciente de ellos. En general, se recomienda prudencia cuando aparece una depresión en una persona de edad avanzada, ya que puede tratarse del comienzo de una demencia. Con el avance de la demencia, los síntomas depresivos suelen ser menos floridos. Se manifiesta por tristeza y/o anhedonia, junto con otros síntomas psíquicos, físicos o autonómicos, pudiéndose hablar de depresión mayor, menor o distimia.
- El síndrome ansioso que con más frecuencia se asocia a la EA, es el trastorno de ansiedad generalizada, en forma de tensión, miedo, insomnio, inquietud, sudoración, molestias digestivas, sequedad de boca, ganas frecuentes de orinar. Está en relación con el desequilibrio de los sistemas de neurotransmisores (noradrenérgico, serotoninérgico, dopaminérgico y gabaérgico).
- Irritabilidad, en el sentido de pérdida de autocontrol, el enfermo se enfada fácilmente. Llega a tener significación clínica en el DCL y suele aumentar en intensidad en la EA.
- Puede haber inquietud psicomotriz o agitación, sin estado delirante ni alucinaciones y con nivel de conciencia normal. Existen diversos grados, en casos leves o moderados el enfermo se mueve de forma constante, gesticula, oculta objetos y emite vocalizaciones verbales, sin mostrar agresividad. En casos graves, se presentan gestos físicos, el paciente se muestra agresivo e irritable, no coopera y se opone al cuidador. La agitación suele ser más intensa después de comer y al atardecer, y parece relacionarse con la alteración de las circunvoluciones orbitofrontales y del giro cingulado anterior.
- Si existen delirios, no suelen ser estructurados salvo en los cuadros confusionales, pero pueden hacerse muy precisos y consistir sobre todo en contenido de perjuicio.
- Puede aparecer una conducta motora anómala que se relaciona con afectación dorsal del giro cingulado anterior y corteza premotora izquierda. Se manifiesta como una actividad motora repetitiva, incesante. Da la sensación de que el enfermo va y viene por la casa, buscando algo que no encuentra o caminando sin parar, moviéndose de un lado a otro sin ir a ningún sitio, desorientado; o bien, se quiere ir de la casa actual a su antiguo domicilio, tratándose probablemente de síntomas con etiopatogenia diferente (vagabundeo).
- Los trastornos del sueño aparecen más en fases avanzadas, en relación con la fragmentación del sueño y reducción del sueño REM. En el insomnio, el paciente se despierta precozmente, se levanta y se viste porque quiere irse a trabajar y se agita. También puede invertirse el ritmo sueño-vigilia y permanecer

dormido la mayor parte del día. Finalmente, es menos frecuente que aparezca un estado de hipersomnolencia diurna, en relación con el propio insomnio, o con las alteraciones psicoconductuales.

- Trastornos de la alimentación: Son muy variados, desde pérdida de apetito, disminución o aumento de la ingesta, preferencias por los dulces, olvidar comer o comer dos veces, consumo de sustancias no alimenticias, dificultades para el uso de cubiertos, ó trastornos neurológicos clásicos de tipo disfagia.
- Trastornos del comportamiento sexual: No suelen ser significativos en esta demencia, siendo raro que exista una conducta hipersexual problemática.

En la **fase más grave**, aparece pérdida de memoria incluso para hechos antiguos, afasia total, apraxia para el uso de los cubiertos, incapacidad para caminar e incontinencia. En las fases terminales, el enfermo queda en un estado prácticamente vegetativo y fallece en relación con las complicaciones secundarias.

Manifestaciones neurológicas asociadas

- Parkinsonismo: Los signos parkinsonianos son frecuentes y precoces en la EA y su prevalencia e incidencia aumentan al progresar la demencia, según indican los estudios (Portet, Scarmeas et al. 2009). En las fases más leves predominan la bradicinesia y rigidez junto al trastorno de la marcha, empeorando este último con la progresión de la demencia, junto con las alteraciones posturales, mímica facial y habla (Scarmeas, Hadjigeorgiou et al. 2004, Portet, Scarmeas et al. 2009). En cuanto al sustrato morfológico del parkinsonismo en la EA, es dispar y no se justifica por la coexistencia de una enfermedad de Parkinson con una EA. Según Scarmeas et al. (2004), la aparición de los signos parkinsonianos no se correlaciona con un aumento de cuerpos de Lewy, ni en las series estudiadas hay un aumento de demencias por cuerpos de Lewy significativo. Según algunos autores, la afectación de la sustancia nigra se debe a múltiples causas como la agregación de α -sinucleína, acumulación de τ -fosforilada, y sobre todo, a la pérdida neuronal resultante. (Burns, Galvin et al. 2005). Los signos parkinsonianos también son más frecuentes en aquellos pacientes que toman tratamiento antipsicótico. Finalmente, son más frecuentes en personas de edad avanzada y aumenta su prevalencia sólo con el envejecimiento (Louis, Schupf et al. 2005).
- Crisis epilépticas: La incidencia de crisis epilépticas en pacientes con EA está aumentada, independientemente del estadio. Estudios recientes confirman que las crisis no provocadas son más frecuentes en la EA que en la población general, más en casos precoces, aunque con baja incidencia: 418 casos/100000 habitantes/año de observación (Scarmeas, Honig et al. 2009). Factores de riesgo son: tener actividad focal en el EEG y ser joven. Clásicamente se recoge que son convulsiones tónico-clónicas generalizadas, pero un porcentaje más alto de lo sospechado son de inicio focal (según estudios del 12 al 72%). Se llega a ver actividad en el EEG hasta en la mitad de los casos, incluyendo ondas trifásicas que pueden plantear dudas con la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Según las

series, las crisis repiten rara vez, las $\frac{3}{4}$ partes de los enfermos tienen 1 ó 2 a lo largo de su evolución (Mendez, Catanzaro et al. 1994). Sin embargo se indica tratamiento desde la primera crisis, en general con buena respuesta y escasos efectos secundarios, escogiéndose actualmente el levetiracetam como fármaco de primera indicación (Cumbo and Ligorì 2010).

- **Mioclónicas:** Refiriéndonos como tal a las mioclónicas diurnas, por lo general son asimétricas y distales, potenciadas por el movimiento y la postura. De causa no aclarada, se atribuyen a la pérdida celular de los núcleos serotoninérgico dorsal del rafe y noradrenérgico del locus coeruleus (Forstl, Burns et al. 1992), aunque otros estudios implican al núcleo dentado cerebeloso (Esquerda-Canals, Martí et al. 2013); también se plantea un origen cortical ante la coexistencia con crisis epilépticas y anomalías paroxísticas. La prevalencia es variable, del 0 al 80% según las series, pero aumenta con la intensidad de la demencia (Chen, Stern et al. 1991).

Signos neurológicos focales

1. Signos de liberación frontal:
 - a. Aparecen en una secuencia determinada: reflejo palmomentoniano, reflejo de hociqueo y nasopalpebral, chupeteo y reflejo de prensión forzada. Los 3 últimos se relacionan directamente con el deterioro intelectual.
 - b. Son cinco veces más frecuentes en la EA que en sujetos normales.
2. Paratonía: Aparece tardíamente en fases moderadas, hasta un 77% de pacientes en estadio GDS 6 y hasta el 100% en pacientes en estadio GDS 7. La Escala GDS (Escala de Deterioro Global de Reisberg) se presenta en el Anexo A (Reisberg 2007, Hobbelen, Tan et al. 2011).
3. Signos piramidales: La hiperreflexia, espasticidad y signos de Babinski se asocian significativamente al diagnóstico de demencia en la persona mayor (Chui, Teng et al. 1985).
4. Alteración de la mirada conjugada: Aparece tardíamente y se asocia a trastornos apráxicos severos.
5. Estereotipias: Aparecen en la demencia moderada. Consisten en movimientos constantes e innecesarios, como amasar y cogerse la ropa, confundiendo con la conducta motora anormal. Desaparecen las sincinesias como el braceo, pudiendo aparecer movimientos de tipo “miembro alienígena” parietal.

Heterogeneidad clínica en la enfermedad de Alzheimer

La EA es muy heterogénea tanto en la edad de comienzo como en la semiología y curso evolutivo, desconociéndose si estas variaciones se deben a la existencia de subtipos con su biología propia o a la variabilidad interindividual, algo muy frecuente en Medicina, o si depende de otros factores que se desconocen.

- Formas presenil y senil: Se entiende por forma presenil (EAP) la que aparece antes de los 65 años y senil la que aparece después de esta edad (EAS). El escoger esta edad es arbitrario y, sin duda, hoy día desfasado, siendo preferible utilizar el conjunto de criterios biológicos, de los cuales sólo uno es la edad. Así, Wallin y Glennow distinguen los tipos 1 y 2 de EA (Wallin and Blennow 1996).
 - La EA tipo 1 aparece antes de los 65 años, correspondiéndose con la forma presenil, y caracterizándose por síntomas neocorticales, afaso-apraxo-agnósicos y menor amnesia, así como un curso más rápido. La atrofia predomina en regiones mesiales temporales, la corteza cerebral está más alterada con pérdida neuronal más severa, la barrera hematoencefálica está más conservada, al igual que la sustancia blanca, y la alteración cognitiva está relacionada con la pérdida de sinapsis.
 - La EA tipo 2 corresponde a la mayoría de los enfermos que comienzan después de los 65 años, y equivale a la EAS, predominando la afectación de la memoria de evocación, con más confusión y desorientación y menor sintomatología neocortical; las lesiones vasculares son más frecuentes, la barrera está más afectada, los factores genéticos influyen menos y hay menos placas seniles y degeneración neurofibrilar.

Las características biológicas de ambos tipos son distintas, la correlación morfológica es relativamente distinta, siendo muy alta en la forma presenil y mucho menor en la senil. De hecho, muchos ancianos sin déficit cognitivo tienen cambios similares de la EA, lo que indica que el cerebro anciano puede tolerar estos cambios sin dar lugar a manifestaciones clínicas, siendo preciso para ello otros factores de riesgo sobreañadidos (Schmitt, Davis et al. 2000, Fotuhi, Hachinski et al. 2009).

- Formas neocorticales: Son muy precoces o intensas en aproximadamente el 14 al 17% de los pacientes con EA, según las series, al contrario de las formas típicas que causan una amnesia inicial que localiza la lesión en la región temporal mesial (Kramer and Miller 2000).
- Forma frontal (EAF): Es de rara aparición e implica una sobrecarga de lesiones en los lóbulos frontales, por lo que cursa con una aparición precoz de alteraciones conductuales y una importante repercusión en los test frontales (Johnson, Head et al. 1999, Talbot, Young et al. 2000).

Cuando esta afectación se debe a una EA, la afectación de la memoria de evocación y las funciones cerebrales posteriores están afectas, pero hay que hacer diagnóstico diferencial con la demencia frontotemporal, la parálisis supranuclear progresiva y ciertas demencias vasculares o sintomáticas (tumores frontales, hidrocefalia normotensa).

- Forma afásica: En este caso, la alteración del lenguaje, de tipo afasia, es intensa y desproporcionada en 1 de cada 10 casos de EA (Price, Gurvit et al. 1993), y se mantiene aislada durante años, siendo una afasia logopéfica y rara vez semántica (Godbolt, Beck et al. 2004). De hecho, cuando se verifican series de pacientes con afasia progresiva primaria, la tercera parte de los casos corresponden a una EA (Alladi, Xuereb et al. 2007, Deramecourt, Lebert et al. 2010). La frecuencia de este hallazgo depende sobre todo del tipo de afasia, siendo hasta el 77% mixta, el 44% no fluente y en el 10% de los casos de tipo semántica (Alladi, Xuereb et al. 2007). En estos casos, para el diagnóstico diferencial podría ayudar la ausencia de neuroimagen característica de la demencia frontotemporal y el depósito de amiloide mediante β A-PET en el caso de la EA focal expresada como afasia primaria (aunque esta prueba no está al alcance de la práctica clínica diaria actualmente).
- Forma apráxica: En ocasiones, la demencia comienza por una apraxia de ejecución, y en la mitad de estos casos se debe a una EA (Alladi, Xuereb et al. 2007). Suele haber mayor afectación de hemisferio izquierdo, afectando la apraxia al brazo derecho, apareciendo también sincinesias, síndrome del miembro alienígena y más adelante, alteraciones de la mirada conjugada y mioclonias. La apraxia también puede deberse a una lesión parietal derecha y entonces aparece una apraxia ideomotora, por la cual el paciente no puede hacer gestos simples con cualquier segmento del cuerpo a la orden, bien en la imitación o bien en el manejo de objetos reales. Esto se debe al fallo en la programación temporal, secuencial o espacial de los movimientos (p.ej., se le pide que haga el saludo militar y se golpea con la palma encima de la cabeza, o se le pide que haga la señal de la cruz y se lleva el puño a la boca). También tendrá una apraxia ideatoria, por la que no puede hacer una secuencia ordenada de gestos destinados a un fin, es decir, no puede planificar el gesto a ejecutar o no sigue el orden correcto (p.ej., no sabe peinarse o utilizar los cubiertos). Finalmente, puede desarrollar una alteración visual compleja (ver a continuación).
- Forma visual: Se denomina atrofia cortical posterior (ACP) a un síndrome en el que predominan las alteraciones visuales superiores, que se deben a la afectación de 3 posibles regiones o vías: 1-dorsal occipitoparietal (detecta movimiento y localiza objetos en el espacio), su lesión corresponde al síndrome de Balint; 2-ventral occipitotemporal (por la que se reconoce lo que se percibe), su lesión ocasiona agnosia visual, acromatopsia y alexia; 3-corteza visual primaria, cuya lesión produce hemianopsia o ceguera cortical.

Estas lesiones suelen ser progresivas y se van sumando, aunque inicialmente los enfermos se comportan más como ciegos que como dementes. En las pruebas de imagen se ve una ACP desproporcionada respecto al resto con gran dilatación de las astas occipitales (Alberca 2001). La ACP se debe en la mayoría de los casos a una EA con predominio de

lesiones en las áreas occipitales de asociación y corteza visual primaria (Hof, Vogt et al. 1997, Alberca 2001, Tang-Wai and Mapstone 2006). Esta distribución tan inusual, junto con el comienzo tan precoz, hace plantearse que se trate de una entidad propia. La presencia de marcadores paraclínicos y la presencia de amiloide en la β A-PET pueden contribuir al diagnóstico de EA y establecer el diagnóstico diferencial con otras posibles entidades como una demencia por cuerpos de Lewy, una degeneración corticobasal u otras patologías que, en general, tienen un diagnóstico más sencillo por la presencia de otros factores (adrenoleucodistrofia, leucoencefalopatía multifocal progresiva, síndrome de Baló).

Estratificación funcional del deterioro

Para estratificar la EA se utiliza la Escala de Deterioro global o GDS de Reisberg, con su equivalencia para la EA con la *Functional Assessment Staging* (Reisberg 2007), adaptada al castellano por el Grupo de estudio de neurología de conducta y demencias de la Sociedad Española de Neurología (SEN) (Guía SEN, 2002). Es una escala muy utilizada en la práctica clínica diaria y se presenta en el Anexo A.

La equivalencia del estadio GDS con el MiniMental (Folstein, Folstein et al. 1975, Lobo, Ezquerro et al. 1979, Lobo, Saz et al. 1999) es la siguiente:

- GDS1: Entre 30 y 35 puntos.
- GDS2: Entre 25 y 30 puntos.
- GDS3: Entre 20 y 27 puntos.
- GDS4: Entre 16 y 23 puntos.
- GDS5: Entre 10 y 19 puntos.
- GDS6: Entre 0 y 12 puntos.
- GDS 7: 0 puntos (impracticable).

2.2.6. Diagnóstico

El diagnóstico de sospecha es clínico y de probabilidad, a partir de los datos clínicos de la historia, exploración neurológica, neurocognitiva y de exclusión de otras patologías mediante las exploraciones complementarias, ya que no hay análisis biológicos específicos que permitan el diagnóstico de certeza en vida. Actualmente los estudios diagnósticos más aproximados son los realizados mediante biomarcadores (Humpel 2011).

Los criterios generalmente utilizados para los ensayos y las labores de investigación son los del grupo NINCDS-ARDRA (*National Institute of Neurological*

and Communicative Disorders Association), CIE-10 (Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª Edición-*International Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th edition*), DSM-IV (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 4ª edición-*American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition*) y actualmente los del reciente DSM-5 (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 5ª edición-*American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition*). Sólo los del primer grupo se refieren a la EA como tal, los demás, a demencia o deterioro cognitivo en general. Los criterios del DSM-IV son sencillos, de sensibilidad bastante alta, en torno a un 80%, y especificidad algo más baja, alrededor del 70%. Los del reciente DSM-5 son algo diferentes y habrá que valorarlos conforme a la experiencia (McKhann, Drachman et al. 1984, McKhann, Knopman et al. 2011, Morris, Blennow et al. 2014).

La realidad es que estos criterios diagnostican la EA por exclusión, en muchos casos. Por lo tanto, es necesario descartar otras demencias potencialmente tratables mediante los estudios complementarios pertinentes.

En líneas generales y como veremos a lo largo de la exposición, hacen más improbable el diagnóstico de EA la presencia de:

- Inicio agudo o de rápida evolución.
- Síntomas neurológicos focales en la exploración.
- Alteraciones de la marcha.
- Incontinencia en la fase inicial.
- Crisis convulsivas.

Los criterios de los diferentes grupos diagnósticos se exponen en el Anexo B. Los del grupo NINCDS-ADRDA y los del DSM-IV siguen siendo los más utilizados en la práctica clínica habitual y en los trabajos de investigación. Dubois y su grupo (2007) hicieron una revisión de los criterios NINCDS-ADRDA al comenzar el estudio de biomarcadores de la EA en sangre, en líquido cefalorraquídeo (LCR) (Vanderstichele, Van Kerschaver et al. 2000, Blennow, Zetterberg et al. 2007, Hansson, Buchhave et al. 2009, Rosen, Andreasson et al. 2012, Duits, Teunissen et al. 2014, Blennow, Mattsson et al. 2015, Ewers, Mattsson et al. 2015), y en neuroimagen a través del PET (Phelps 2000, Phelps 2000, Silverman, Small et al. 2001, Johnson, Minoshima et al. 2013, Liu, Fu et al. 2015, Omachi, Ito et al. 2015). Dichos autores sostienen que estos criterios son puramente clínicos y proponen que se añada al menos un criterio que incluya un biomarcador, bien a través de la visualización de amiloide por PET o por determinación en LCR de βA o proteína τ (Dubois, Feldman et al. 2007). En la práctica clínica diaria, no suele existir disponibilidad para realizar estudios con biomarcadores, por lo que se siguen utilizando los criterios clínicos habituales.

Procedimiento diagnóstico

Historia y evaluación clínica

Son los escalones fundamentales para el diagnóstico de demencia que es fundamentalmente clínico. Se deben incluir:

- Antecedentes familiares de demencia, psiquiátricos y de trastornos afectivos.
- Antecedentes personales: factores de riesgo vascular, TCE, hábitos tóxicos, tratamientos farmacológicos, especialmente antipsicóticos, benzodiacepinas (BZD) y antidepresivos.
- Comienzo y curso de la enfermedad: agudo, lento o fluctuante.
- Estado de ánimo.

Es necesaria una *información completa y fiable del cuidador principal*. La forma más objetiva de recogerla es mediante una serie de preguntas estructuradas recogidas en los cuestionarios para el informador, algunos de los cuales son: la Escala de Demencia de Blessed, que es la prueba más clásica (Blessed, Tomlinson et al. 1968), y el Test del Informador (*Informant Questionnaire on cognitive Decline in the elderly*) que es el más utilizado (Morales, Gonzalez-Montalvo et al. 1995).

La anamnesis debe completarse con una *exploración neurológica y general* y una evaluación neuropsicológica, que será comentada más adelante, en el apartado siguiente.

Se deben evaluar también las *alteraciones en la esfera psicoconductual*, existiendo escalas estandarizadas y validadas como la versión abreviada del *Neuropsychiatry Inventory* (NPI-Q) (Kaufers, et al. 2000) que evalúa de forma estandarizada la presencia, intensidad y repercusión en la vida diaria, de los delirios, alucinaciones, agitación, depresión, apatía, irritabilidad, conductas motoras anómalas, alteraciones del sueño y alimentación (Boada, Cejudo et al. 2002).

Finalmente se ha de evaluar la *capacidad funcional* del paciente, que a su vez se divide en: actividades básicas, instrumentales y avanzadas. Escalas de actividades básicas son el Índice de Katz y el más conocido Índice de Barthel (Mahoney and Barthel 1965). En relación a las actividades instrumentales, el más conocido es el Cuestionario de Actividad Funcional de Pfeffer (FAQ) (Pfeffer, Kurosaki et al. 1982); y la Escala de Lawton y Brody es también conocida y utilizada, pero tiene varios sesgos de género al incluir actividades como lavar la ropa y preparar la comida, que la mayoría de ancianos en España no han hecho nunca (Alberca 2011). La Escala Bayer de Actividades de la Vida Diaria, es una escala de actividades avanzadas, que tiene una versión española de 25 ítems; es lo suficientemente compleja para que se deba realizar

en una consulta de Neurología especializada (Hindmarch, Lehfeld et al. 1998, Erzigkeit, Lehfeld et al. 2001).

En relación a la evaluación neurocognitiva, es sin duda la parte esencial y diferenciadora de todo el examen, y también lo será en el seguimiento de los pacientes, especialmente en las fases iniciales de la demencia. En una primera fase, se utilizarán *test de cribado y detección diagnóstica*, que además de su brevedad, deberán reunir requisitos de aplicabilidad y condiciones suficientes de validez y fiabilidad. Posteriormente, una vez claro el diagnóstico de sospecha, se realizará una *batería neurocognitiva completa*, cuya selección no es siempre sencilla y que exponemos más detalladamente en el siguiente apartado.

Exploraciones complementarias

La EA es una enfermedad de diagnóstico clínico y de exclusión, ya que la certeza sólo se obtendría con el análisis anatómo-patológico. Por ello, además de todo lo anterior, que se orienta a la confirmación de la existencia de un deterioro cognitivo con mayor o menor repercusión funcional, deben realizarse unos estudios complementarios, orientados a descartar otras posibilidades diagnósticas, y especialmente, las demencias de etiología potencialmente reversible.

1. Estudios complementarios obligados son:
 - a. Analítica de sangre:
 - i. Fórmula, recuento, velocidad de sedimentación (VSG), hematocrito, hemoglobina, glucemia, función renal y hepática, iones (sodio ó Na, potasio ó K, magnesio ó Mg).
 - ii. Vitamina B12 y ácido fólico.
 - iii. Hormonas tiroideas.
 - iv. Serología de lúes.
 - b. Tomografía Computerizada (TC) craneal.
2. Estudios complementarios opcionales:
 - a. Resonancia Magnética (RM) cerebral: valorar según los casos atrofia hipocampal, lobar, cambios vasculares.
 - b. Tomografía por Emisión de Fotón Único (SPECT) de perfusión cerebral o de Positrón (PET) convencional con glucosa marcada.
 - c. EEG.
 - d. Serología de borrelia y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), en casos preseniles.
 - e. Estudios específicos en LCR.

Como comentábamos, los criterios diagnósticos habitualmente utilizados, del grupo NINCDS o del DSM-IV y actualmente DSM-5, diagnostican la EA por exclusión, por lo que es necesario descartar otras demencias mediante las consiguientes pruebas complementarias (Knopman, DeKosky et al. 2001).

Así, se realizarán los estudios arriba indicados de forma estandarizada, y los demás en situaciones concretas:

- La serología de borrelia o VIH en casos de sospecha clínica.
- El EEG está alterado en raras ocasiones, como en el delirium o en la enfermedad por priones. Suele ser patológico precozmente en la enfermedad por cuerpos de Lewy y mostrar un enlentecimiento de predominio temporal en fases avanzadas de EA.
- La RM cerebral va a permitir estimar el volumen cerebral global y la atrofia tisular según los estadios de Braak (Braak, Braak et al. 1993, Risacher and Saykin 2013). También pondrá de manifiesto lesiones vasculares de pequeño vaso y de sustancia blanca en patologías como las vasculitis, encefalitis autoinmunes o paraneoplásicas, y se pueden ver atrofas focales en demencias degenerativas diferentes a la EA como la frontotemporal.
- La RM funcional (fRM) proporciona información acerca de la integridad funcional de las redes cerebrales que participan en la memoria y en otras funciones cognitivas, en el anciano y en la EA incipiente (Johnson, Fox et al. 2012).
- El PET de fluorodeoxyglucosa (FDG) proporciona información sobre la actividad sináptica y metabolismo cerebral. El análogo de la glucosa, FDG, es un indicador del metabolismo cerebral que al unirse a la fluorina-18 se detecta con el PET. En la EA se observará un hipometabolismo en las áreas típicamente afectadas, por lo que puede ser útil para diferenciar las formas atípicas de EA de otras demencias como la frontotemporal, el DCL o la degeneración corticobasal (Johnson, Fox et al. 2012).
- En algunos casos, el DatScan, que es un tipo de SPECT cerebral de receptores con 123I-ioflupano, para el estudio de las vías dopaminérgicas presinápticas, puede ser útil para diferenciar la demencia de la enfermedad de Parkinson y de los cuerpos de Lewy, ya que está alterado en ambas.
- El estudio de los marcadores de LCR (τ , fosfo- τ y péptido β A-42) puede ser útil en algunos casos, por ejemplo, a veces es realmente difícil diferenciar una alteración frontal de una depresión de una EA. Las determinaciones de estos marcadores serán normales en este caso, donde incluso el SPECT y el PET pueden ser normales o mostrar una alteración frontal (Humpel 2011).
- Un avance prometedor es el PET-SCAN ó PET-AMILOIDE, basado en la posibilidad de detectar el amiloide o proteína τ . Todavía no hay pruebas de que permita un diagnóstico aún más precoz que la combinación de la clínica más los marcadores de LCR. El más desarrollado es el PIB-PET que detecta el amiloide, una de cuyas limitaciones es su poca especificidad, pues no detecta sólo el AB-42 sino otros tipos de amiloide, con lo cual no hay una adecuada correlación clínico-patológica. A pesar de ello, es un método que discrimina bien entre

personas sanas y con EA, detecta el depósito de amiloide en pacientes con DCL y predice con alta sensibilidad su evolución hacia la demencia; este dato puede ser de interés pronóstico para la selección de pacientes con DCL de alto riesgo (Liu, Fu et al. 2015, Omachi, Ito et al. 2015). Sin embargo, por ahora no es seguro que pueda valorarse en la clínica para tomar decisiones terapéuticas debido a la falta de especificidad de su ligamiento a varios tipos de fibra amiloide, incluyendo las de la degeneración neurofibrilar.

Vamos a exponer más detalladamente algunos aspectos de los biomarcadores conocidos, ya que son la esperanza actual del diagnóstico precoz de la EA. Se entiende como tal una sustancia que puede ser medida de forma objetiva como un indicador de un proceso biológico, patógeno, de una respuesta farmacológica o de una intervención terapéutica. En el caso de la EA se distinguen biomarcadores en el LCR y en los estudios de neuroimagen (Humpel 2011, Risacher and Saykin 2013):

- A. En el LCR hay tres marcadores bien establecidos y validados internacionalmente usando la técnica de enzimo-inmunoensayo (ELISA): β A, τ total y fosfo- τ , teniendo los tres juntos una sensibilidad combinada $>95\%$ y una especificidad $>85\%$. Así, el β A está reducido en enfermos de Alzheimer, la τ total aumentada y la fosfo- τ disminuye progresivamente según avanza la gravedad del deterioro.
- B. El β A-PET es una técnica de imagen que permite la cuantificación de la concentración de un determinado radiotrazador. Esto permite, de forma no invasiva, detectar los cambios metabólicos en zonas cerebrales donde la RM o el TC no manifiestan modificaciones. El radiotrazador tiene afinidad por el β A, existiendo actualmente, tres radiotrazadores aprobados: ^{18}F (florbetapir), ^{18}F (flutemetamol) y ^{18}F (florbetapen) (Phelps 2000, Phelps 2000, Johnson, Minoshima et al. 2013, Villemagne and Rowe 2013, Mitsis, Bender et al. 2014). En desarrollo están los radiotrazadores capaces de detectar la proteína τ (Xia, Arteaga et al. 2013, Chien, Szardenings et al. 2014).

Lo ideal sería poder hacer el diagnóstico de la EA basándose en datos positivos en vez de en criterios de exclusión como indican los criterios de Dubois et al. (2007), apoyando el diagnóstico de EA: la atrofia mesial temporal en la RM, la hipoperfusión en el SPECT o el hipometabolismo en el PET, el aumento de la t y fosfo- t y la disminución del péptido β A-42 en el LCR (al estar aumentado en el cerebro), así como en los actuales estudios in vivo que demuestran el depósito de amiloide y de las degeneraciones neurofibrilares.

La incorporación de la nueva metodología diagnóstica ha inducido a la revisión y actualización de los criterios diagnósticos, como puede verse en las revisiones de Morris y Blennow recientemente publicadas en este mismo año bajo el título original de *Harmonized diagnostic criteria for AD* (Weiner, Veitch et al. 2015). Básicamente,

estos autores incorporan a los criterios clínicos del grupo NINCDS-ADRDA, la presencia de biomarcadores in vivo para el diagnóstico clínico de EA.

Sin embargo, en la consulta de la mayoría de los hospitales españoles, a fecha de hoy, no disponemos de marcadores biológicos ni de β A-PET, por lo que seguimos recurriendo a los criterios clínicos de siempre y a las exploraciones complementarias habituales, como expone Knopman en su trabajo (Knopman, DeKosky et al. 2001).

Finalmente, es preciso mencionar el campo de la genética en la EA por las implicaciones que conlleva, especialmente en las formas de inicio precoz. Éstas son las que con más frecuencia tienen componente hereditario, y por lo tanto, más antecedentes familiares. Además, con mayor frecuencia suele tratarse de un patrón autosómico dominante. En estos casos se puede solicitar *consejo genético*, con las consecuencias que esto supone, ya que de encontrar resultados fiables, la persona tendrá posibilidades de padecer EA en un 50% de los casos. Como inicio se estudian mutaciones en los genes PS1, PS2 y APP localizados en los cromosomas 14, 1 y 21 respectivamente. Destacan en este campo los estudios de Seshadri y colaboradores (Seshadri, Fitzpatrick et al. 2010). La excelente revisión de Bagyinszky et al. (2014) aporta las últimas actualizaciones en este campo tan novedoso y complejo.

2.2.7. Diagnóstico diferencial

Para realizar el diagnóstico diferencial, se pueden dividir las demencias en tres grandes grupos que se exponen a continuación (listas adaptadas de Alberca 2011 y Zarranz 2013):

1. Demencias potencialmente reversibles

En primer lugar, recordemos que uno de los objetivos por los cuales realizamos los estudios complementarios, es para descartar las demencias potencialmente reversibles, siendo las principales:

1. Alteraciones metabólicas y déficits nutricionales.
 - Déficits vitamínicos (complejo B y D).
 - Hipotiroidismo.
 - Hipo e hiperparatiroidismo.
 - Síndrome de Cushing.
 - Hipoglucemia crónica (insulinoma).
 - Insuficiencia renal y hepática.
 - Trastornos del sodio (hipo e hipernatremia).
 - Insuficiencia hipofisaria.
 - Enfermedad celiaca.
2. Causas tóxico-metabólicas.
 - Intoxicación por monóxido de carbono.
 - Encefalopatía postanóxica.

- Alcoholismo.
 - Tóxicos industriales: plomo, mercurio, arsénico, aluminio, manganeso.
3. Fármacos: anticolinérgicos, antidepresivos tricíclicos, valproato, topiramato
 4. Infecciones: VIH, enfermedad de Whipple, lúes, enfermedad de Lyme, abscesos de Sistema Nervioso Central (SNC), leucoencefalopatía multifocal progresiva, meningoencefalitis fúngica (criptococo), meningoencefalitis tuberculosa.
 5. Enfermedades autoinmunes: vasculitis, enfermedad de Behcet, lupus eritematoso sistémico (LES), Síndrome de Sjögren, encefalitis autoinmune.
 6. Procesos neuroquirúrgicos: hematoma subdural crónico, hemorragia subaracnoidea, tumores primarios y metastásicos de SNC, hicrocefalia del adulto (triada de Hakim) y TCE.

Así pues, el diagnóstico de la EA ha de establecerse en dos pasos:

- i. De exclusión con aquellos procesos médicos, neurológicos o psiquiátricos que puedan presentarse con un deterioro cognitivo o de conducta, y que puedan tener un tratamiento específico; es decir, los que acabamos de especificar anteriormente. El diagnóstico se basa en la historia clínica y estudios complementarios.
- ii. Con las otras demencias degenerativas primarias y sintomáticas.

2. Otras demencias degenerativas primarias (además de la EA)

1. Demencias corticales.
 - a. Demencia por cuerpos de Lewy con o sin placas seniles.
 - b. Demencias frontotemporales.
 - i. Variante frontal: Pick clásica, demencia frontal sin histopatología específica y frontotemporal familiar con parkinsonismo asociado al cromosoma 17.
 - ii. Variante temporal (con demencia semántica).
 - iii. Afasia progresiva no fluente.
 - iv. Degeneración corticobasal.
 - v. Demencia frontotemporal asociada a enfermedad de motoneurona.
 - c. Formas con inicio focal.
 - i. Pick clásica.
 - ii. Afasia progresiva no fluente.
 - iii. Demencia semántica.
 - iv. ACP.
 - v. Otras formas: apraxia, agnosia y anartria lentamente progresivas.
 - d. Formas infrecuentes.
 - i. Esclerosis hipocámpica.

- ii. Demencia con gránulos argirófilos.
 - iii. Demencia con ovillos neurofibrilares y calcificaciones de los ganglios basales (Kosaka).
2. Demencias subcorticales.
- a. Enfermedad de Huntington.
 - b. Parálisis supranuclear progresiva.
 - c. Demencia asociada a la enfermedad de Parkinson.
 - d. Degeneración corticobasal.
 - e. Atrofia multisistema: predominio estriatal, autonómico o cerebeloso
 - f. Demencia mesolimbocortical.
 - g. Gliosis subcortical progresiva (incluida en las demencias frontotemporales, taupatía).
 - h. Heredoataxias progresivas.
- 3. Demencias sintomáticas**
1. Demencias vasculares.
- a. Demencia multiinfarto.
 - b. Demencia por infarto estratégico.
 - c. Demencia por enfermedad de pequeño vaso (predominio subcortical).
 - i. Enfermedad de Binswanger.
 - ii. Estado lacunar.
 - iii. Angiopatía amiloide con hemorragias.
 - iv. CADASIL (*Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarts and Leukoencephalopathy*).
 - d. Otras formas: Síndrome de Sneddon, vasculitis.
 - e. Demencia por isquemia-hipoxia.
 - i. Infartos incompletos de sustancia blanca.
 - ii. Infartos de regiones frontera.
 - f. Demencia por hemorragias.
 - i. Hematomas cerebrales.
 - ii. Hematoma subdural crónico.
 - iii. Hemorragia subaracnoidea.
2. Otras demencias secundarias.
- a. Demencia por procesos expansivos intracerebrales.
 - i. Hidrocefalia crónica del adulto.
 - ii. Tumores.
 - b. Demencias de origen infeccioso.
 - i. Demencia por VIH.
 - ii. Demencias priónicas.
 - iii. Neurolúes.
 - iv. Enfermedad de Whipple.
 - v. Meningoencefalitis crónicas.
 - vi. Virus.
 - c. Demencia de origen endocrinológico.

- i. Disfunción tiroidea.
 - ii. Disfunción suprarrenal.
 - iii. Disfunción paratiroidea.
- d. Demencia de origen metabólico.
 - i. Enfermedad de Wilson.
 - ii. Enfermedades de depósito peroxisomal.
 - 1. Leucodistrofias.
 - 2. Enfermedad de los cuerpos poliglucosanos.
 - iii. Degeneración hepatocerebral adquirida.
 - iv. Insuficiencia renal.
 - v. Porfirias.
- e. Origen carencial.
 - i. Déficit de vitamina B1, B12 y ácido fólico.
 - ii. Déficit de niacina
- f. Origen tóxico.
 - i. Demencia alcohólica.
 - ii. Fármacos.
 - iii. Metales.
 - iv. Compuestos orgánicos y monóxido de carbono.
- g. Patología desmielinizante.
 - i. Esclerosis múltiple.
 - ii. Leucodistrofias.
- h. Vasculitis:
 - i. LES, enfermedad de Behcet.
- i. Daño cerebral traumático.
 - i. Demencia postraumática.
 - ii. Demencia pugilística.
- j. Asociadas a neoplasias.
 - i. Encefalitis límbica.
 - ii. Carcinomatosis meníngea.
- k. Asociadas a epilepsia.
 - i. Enfermedad de Lafora.
- l. Otras.
 - i. Demencia postradioterapia.

En realidad, dentro de las denominadas demencias sintomáticas están incluidas las potencialmente reversibles, pero no todas las sintomáticas son curables, de ahí la importancia de hacer el diagnóstico diferencial lo más precozmente posible.

Los diagnósticos diferenciales más frecuentes de la EA son:

1. Deterioro cognitivo asociado a la edad.
2. Depresión.

3. Síndrome confusional agudo.
4. Efectos secundarios de medicación: Fármacos que como efecto secundario producen alteraciones de la cognición. Entre otros: BZD, nifedipino, quinidina, betabloqueantes, amiodarona, analgésicos narcóticos y no narcóticos, algunos antidepresivos (tricíclicos, mirtazapina, trazodona) y antipsicóticos.
5. Retraso mental.
6. Síndromes cognitivos focales.

La historia clínica, fármacos, evolución y estudios complementarios ayudarán al diagnóstico.

El curso evolutivo rápido o subagudo de una demencia debe hacer sospechar otros procesos, diferentes a la EA, potencialmente reversibles o demencias rápidamente progresivas (secundarias por ejemplo a lesiones ocupantes de espacio, enfermedades prionicas, etc.).

También es importante diferenciar el estado confusional agudo o delirium, que es un cuadro autolimitado que puede tener orígenes similares. Es importante prestar atención a la forma de instauración, generalmente aguda ó subaguda, teniendo en cuenta fármacos, tóxicos y enfermedades sistémicas, siendo el déficit de atención normalmente muy llamativo. En el caso de los procesos degenerativos, la alteración del lenguaje es frecuente y no suele ser habitual en las demencias reversibles salvo que coexistan lesiones focales responsables.

Un diagnóstico diferencial fundamental y muchas veces complejo, es entre demencia y depresión, ya que la segunda es muchas veces la antesala de la primera, otras veces se asocian, y otras veces, simplemente son difíciles de diferenciar. Algunos rasgos que pueden ayudar son:

En la depresión:

- El inicio suele ser definido, la evolución subaguda.
- Existen antecedentes de procesos depresivos previos.
- El paciente da quejas detalladas del déficit de memoria que tiene.
- Se esfuerza poco en responder en los test, con respuestas de tipo “no sé”, “no me acuerdo”, mejorando con claves. Suele haber un patrón incongruente con lagunas de memoria específicas.
- Los síntomas afectivos están presentes y el curso suele ser fluctuante.

En la demencia:

- El inicio es insidioso, la evolución lenta.
- No hay antecedentes de depresión.
- El paciente no tiene conciencia de enfermedad, habitualmente.

- Se esfuerza por responder. Hay congruencia entre el comportamiento y el déficit. Intenta disimular el déficit pero no mejora con claves. No hay lagunas específicas.

2.2.8. Pronóstico

La evolución es hacia la invalidez y desde el diagnóstico hasta el fallecimiento suelen pasar unos 5-10 años de media, dependiendo de muchos factores.

Se identifican como factores de peor pronóstico (Alberca 2011, Pascual 2012):

- Comienzo presenil.
- Sexo femenino.
- Nivel cultural bajo.
- Evolución preclínica rápida.
- Mayor afectación cognitiva al inicio.
- Aparición de ciertos signos neurológicos, como afasia y parkinsonismo.
- Ciertos factores genéticos.
- Ausencia de respuesta al tratamiento.

2.2.9. Tratamiento

Consideraciones generales

Actualmente se conocen numerosos objetivos etiopatogénicos y fisiopatológicos sobre los que se podrá actuar en un futuro próximo (Middleton and Yaffe 2009, Tarditi, Caricasole et al. 2009), como fármacos que combaten el depósito de β A, el estrés oxidativo, la inflamación, etc. Sin embargo en la práctica, se expondrán a continuación los fármacos disponibles y las medidas no farmacológicas cognitivas y conductuales asociadas al tratamiento farmacológico.

No existen reglas universalmente aceptadas para la prevención primaria de la EA, pero se deben tratar los procesos comórbidos y los factores de riesgo de la pérdida cognitiva en general y de la EA en particular, como los factores de riesgo vasculares (HTA, diabetes, dislipemia, hipoperfusión, alteraciones del ritmo cardiaco, etc.). Son necesarias una nutrición adecuada rica en vitaminas B, E, antioxidantes y ácidos grasos ricos en omega-3 (dieta mediterránea), aunque no se ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la EA; también se indica realizar ejercicio físico adaptado a la edad del paciente. Estos aspectos del tratamiento han sido estudiados por Scarmeas et al. (2009). Debe evitarse el tabaco y aunque se indica que el alcohol y la cafeína de forma moderada podrían “proteger” o reducir el riesgo de padecer la enfermedad, no se aconsejan con la enfermedad establecida por su efecto sobre la conducta.

Las *indicaciones generales* del tratamiento del paciente con demencia son las siguientes:

- Identificar posibles causas de demencia reversible.
- Identificar y tratar los factores comórbidos.
- Identificar posibles fármacos causantes o agravantes del deterioro cognitivo.
- Valorar la capacidad del enfermo para su autocuidado y la toma de decisiones.
- Atender a la salud del cuidador principal.
- Informar al paciente y cuidador de las posibilidades terapéuticas.
- Diagnosticar formalmente la EA y su intensidad.
- Plantear e introducir el tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE) y memantina en el momento adecuado.
- Dirigirle a posibles tratamientos no farmacológicos.
- Detectar alteraciones conductuales: plantear tratamiento y sus posibles efectos secundarios.
- Hacer seguimiento del paciente y modificar el tratamiento según proceda.

Tratamiento farmacológico

Una vez diagnosticada la enfermedad, la realidad es que, hoy en día, no se dispone de tratamiento curativo, siendo los fármacos aceptados para su administración de eficacia comprobada, aunque muy modesta. Éste es un tema controvertido para algunos autores, destacando las investigaciones de Reisberg, Selkoe y colaboradores, por su validez y fiabilidad (Selkoe and Schenk 2003, Reisberg, Doody et al. 2006, Reisberg 2007, Ames, Kaduszkiewicz et al. 2008, Selkoe 2011, Selkoe 2013). Borkowska (2005) realiza en 63 pacientes un estudio de seguimiento, al año de tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE). Éstos son los fármacos comercializados hoy día para la EA. La autora realizó una evaluación neurocognitiva en la que incluyó el MiniMental, ADAS-cog, *Trail Making* y Stroop. En sus conclusiones, el 84% de los pacientes empeoraron en la puntuación del MiniMental entre los 6 y 12 meses, mientras que en el resto de los test mostraron oscilaciones; sin embargo, según el ADAS-cog la impresión fue de mejoría funcional global. A pesar de todo, el tratamiento no puede prevenir el deterioro de la memoria ni de las funciones ejecutivas.

A modo de resumen, podemos decir que los IACE ofrecen una respuesta muy modesta aunque confirmada, y que deben de ser mantenidos sólo si son bien tolerados y si las puntuaciones en las escalas de los test de control confirman al menos un mantenimiento a lo largo del tiempo. En relación a la memantina, fármaco para el estadio moderado-severo, su indicación es la teórica estabilidad de la cognición, capacidad global, funcional y de la praxis, y mientras sea así, deberá mantenerse (Reisberg, Doody et al. 2006).

La elección del fármaco depende del estadio, manifestaciones clínicas, tolerabilidad y facilidad de uso. En líneas generales, para las fases leve y moderada se dispone de los IACE que son: rivastigmina, donepezilo y galantamina. Para las fases moderada y severa se dispone de la memantina, que es un antagonista no competitivo

del receptor glutamatérgico NMDA (N-metil-D-aspartato), disminuyendo los niveles de glutamato que, de forma patológica, se producen en esta fase.

En la Tabla 2.1 se expone un resumen con las principales características de los fármacos.

	Donepezilo	Rivastigmina	Galantamina	Memantina
<i>Vida media</i>	70 h	De 1-2h a 10h	7-8h	3-8h
<i>Metabolismo</i>	Hepático	Periférico	Hepático	Renal
<i>Dosis inicial</i>	5 mg/24h	1.5 mg/12h	8mg/24h	2,5 mg/12h
<i>Dosis máxima</i>	10 mg/24h	6mg/12h	24mg/24h	20mg/24h
<i>Presentaciones</i>	Comprimidos 5mg Comprimidos 10 mg	Capsulas 1,5 mg, 3 mg, 4.5 mg, 6mg Solución 2 mg/ml Parche transdérmico 4.6/24h, 9.5,13 mg/24 h	Cápsulas lib retardada 8, 16 y 24 mg y solución 4 mg/ml	Comp 5/10/15/20 mg Comp 10 y 20 mg Solución 5 mg/puls
<i>Aumento de dosis</i>	Tras 4 semanas de la inicial	Tras 2 semanas de la inicial -Colinérgicos:	Cada 4 semanas	Semanas tras las 3 primeras semanas
<i>Efectos secundarios</i>	-Colinérgicos: Nauseas, vómitos, diarrea, anorexia, pérdida de peso -Hepáticos: 3-9%	Nauseas, vómitos, diarrea, anorexia, pérdida de peso -Hepáticos:5% Ulcus gastro-duodenal activo, Enfermedad del seno, retención urinaria	-Colinérgicos: Nauseas, vómitos, diarrea, anorexia y pérdida de peso -Hepáticos: 5%	-Colinérgicos: Alucinaciones, confusión, vértigo, fatiga, dolor de cabeza, psicosis
<i>Precauciones</i>	Asma/EPOC, bradicardia	Ulcus gastroduodenal activo, enfermedad del seno, retención urinaria	Asma/EPOC, intervenciones quirúrgicas	IR Moderada, epilepsia, ICardiacaIII/IV, IAM reciente
<i>Contraindicaciones</i>	Ulcus gastroduodenal activo, enfermedad del seno, retención urinaria	Insuficiencia hepática grave	Asma/EPOC, intervenciones quirúrgicas	-Riesgo de psicosis junto con: dextrometorfano, amantadina, fenitoína, L-dopa
<i>Interacciones farmacológicas</i>	Ketoconazol, itraconazol, fluoxetina, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, alcohol, betabloquetantes	No descritas	Atropina, betabloqueantes, digoxina, paroxetina, ketoconazol	-Reduce el efecto de: neurolépticos, baclofeno, cimetidina, ranitidina, nicotina
<i>Relación con comidas</i>	No precisa	Administrar con la comida	Administrar con comidas. Asegurar adecuada ingesta de líquidos	No precisa

Tabla 2.1. Fármacos disponibles para la EA (tomada del Proceso Asistencial del paciente con demencia de SACYL, 2012).

En la fase leve-moderada, en general, la eficacia de los tres fármacos IACE respecto a placebo es similar, aceptándose que mejoran el declinar cognitivo en medio año aproximadamente, y que los valores del MiniMental se suelen mantener en torno al basal durante el primer año de tratamiento (Ames, Kaduszkiewicz et al. 2008, Molnar, Hutton et al. 2008). Lo cierto es que unos pacientes responden al tratamiento y otros no, sin que existan marcadores para la respuesta. En la práctica, se aconseja mantener el tratamiento si el proceso mejora, se estabiliza, o disminuye la rapidez de empeoramiento antes de ser tratado, utilizándose el MiniMental para establecer los cambios y ciertas funciones consideradas diana.

En la fase de demencia moderada a severa, se introducirá la memantina, antagonista de baja afinidad, no competitivo, del receptor glutamatérgico NMDA que, de forma modesta, mejora la cognición y la capacidad global, capacidad funcional y de la praxis, teniendo además un efecto positivo sobre los cuidadores. Reisberg realizó un amplio estudio sobre su eficacia que publicó en 2006 (Reisberg, Doody et al. 2006), contándose también con publicaciones más recientes (Aguera-Ortiz 2010).

Las líneas terapéuticas emergentes vienen orientadas hacia el campo de la inmunoterapia (Dodart, Bales et al. 2002), y tienen como diana los elementos patógenos de la enfermedad como:

1) El β A, en forma de inmunización activa o pasiva, estando actualmente en vigor ensayos clínicos con: (i) el m266 mediante inmunización pasiva, que ha demostrado en ensayos preclínicos en ratones la disminución de la placa amiloide en la corteza cerebral y concretamente en el hipocampo (Tucker, Moller et al. 2015) DeMattos, Bales et al. 2001, Dodart, Bales et al. 2002); (ii) el solanezumab, que es un anticuerpo monoclonal que se une a formas solubles de amiloide, pudiéndose neutralizar la formación de péptidos neurotóxicos de éste; de forma que en las fases 1 y 2 de los ensayos parece reducir los niveles de amiloide en plasma y LCR sin efectos adversos significativos (Doody, Thomas et al. 2014); y (iii) otros anticuerpos monoclonales que están actualmente en estudio mediante ensayos clínicos (Panza, Frisardi et al. 2011, Salloway, Sperling et al. 2014).

2) Una segunda diana terapéutica es la proteína τ mediante el denominado azul de metileno (MTC), que es el primer inhibidor de la agregación de la proteína τ in vitro capaz de disolver los pares de filamentos helicoidales que constituyen las neurofibrillas; en este sentido disponemos de las investigaciones de Wischik et al. (2015) con prometedores resultados.

3) Finalmente quedan los neurotransmisores como dianas terapéuticas, así: (i) el idalopiridina es un agente que actúa sobre el receptor 5-HT₆, antagonista colinérgico, glutamatérgico, noradrenérgico y dopaminérgico, que en ratas ha sido capaz de revertir el deterioro cognitivo; actualmente están desarrollándose los ensayos en fase 2 y 3 con mejoría de la función cognitiva respecto a donepezilo, pero con leves a moderados efectos secundarios (Wilkinson, Windfeld et al. 2014); y (ii) el eceniclina es un agente que potencia de forma selectiva la respuesta del receptor α -7 a lo largo del hipocampo y

la corteza cerebral, como si fuera la propia acetilcolina, lo cual activa las redes neuronales, mejorando las capacidades cognitivas, la memoria y las funciones ejecutivas; actualmente se encuentra en ensayos fase 3 (Deardorff, Shobassy et al. 2015).

Selkoe, en su trabajo (2013), hace una excelente revisión crítica del tratamiento actual de la EA. Trata de concluir por qué están o pueden estar fallando algunos de los actuales ensayos clínicos avanzados con agentes individuales; por ej. semagacestat, un inhibidor no selectivo de la γ -secretasa, enzima que genera el β A. Asimismo, realiza una selección de posibilidades terapéuticas a investigar según la secuencia patogénica de la EA.

Por otra parte, las alteraciones psicoconductuales implican un tratamiento farmacológico adecuado y si es preciso una actuación no farmacológica para solucionar las necesidades del enfermo, evitar la intervención de factores agravantes y modificar los factores ambientales inadecuados.

Los trastornos de conducta vienen a aparecer en las fases iniciales, pero no suelen precisar tratamiento hasta las fases de demencia moderada-severa, exceptuando la depresión. Normalmente interviene el déficit colinérgico, por lo que los IACE ejercen un efecto beneficioso. Si éste no es suficiente, tenemos que recurrir a fármacos psicotrópicos específicos según el síntoma que predomine: ansiedad/depresión, apatía, psicosis, agitación/agresividad (Alberca 2011, Pascual 2012).

Para tratar la ansiedad se utilizarán las BZDs, prefiriendo las de vida media corta y a dosis bajas, como alprazolam o lorazepam, evitando también los posibles desencadenantes, y vigilando los posibles efectos secundarios. Si la ansiedad es crónica, se emplean los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS), la trazodona o la mirtazapina, que por la noche ejercen cierto efecto sedante. Se deben evitar los tricíclicos por su efecto anticolinérgico, que empeora la atención y la memoria (Alberca 2011, Pascual 2012).

Para la depresión se utilizan los antidepresivos: ISRS (sertralina, fluoxetina, paroxetina, citalopram, escitalopram), duales (venlafaxina, duloxetina), serotoninérgicos y adrenérgicos (mirtazapina), inhibidor de la recaptación de serotonina, noradrenalina y dopamina (bupropion), inhibidor de la recaptación de noradrenalina (reboxetina), inhibidor no selectivo de aminas (trazodona). En general parece que la sertralina y el escitalopram tienen el mejor perfil de efectividad/efectos adversos, pero la trazodona y mirtazapina son los más sedantes y pueden ser necesarios en este sentido (Alberca 2011, Pascual 2012).

Para la agitación se utilizan los antipsicóticos, los más frecuentes dentro de los atípicos son risperidona y quetiapina, y de los típicos el haloperidol, con el cual aparecen más efectos adversos de tipo extrapiramidal, pero es mejor tolerado en relación a efectos anticolinérgicos, sedantes o cardiotoxicos (Robles Castineiras, Diaz Gravalos et al. 2012).

Tratamiento no farmacológico

El tratamiento no farmacológico tiene la finalidad de aliviar la situación tan angustiada de los cuidadores y mejorar la calidad de vida tanto de éstos como de los pacientes.

La medida más eficaz es la *formación adecuada de los cuidadores* para enfrentarse al deterioro progresivo de su familiar, adoptar las medidas adecuadas, aprender a comunicarse con la persona afectada, conseguir su colaboración, evitar en lo posible las situaciones conflictivas y afrontar la situación con el menor desgaste psicológico posible.

El abandono de los pacientes acelera su deterioro, mientras que su estimulación les ayuda a mantener su autonomía en las tareas básicas de higiene, vestido, comida y aseo.

Existen diferentes *programas de psicoestimulación cognitiva*, que incluyen no sólo estimulación cognitiva propiamente dicha, sino también cinesiterapia, gimnasia, musicoterapia, actividades de relajación y talleres ocupacionales (Tarraga, Boada et al. 2006, Garcia-Alberca 2015).

La vigilancia de los cuidadores y de las residencias, la adecuada asistencia social y ayuda en las asociaciones de familiares son esenciales para evitar situaciones de abuso y maltrato que se pueden llegar a producir en estos pacientes tan frágiles y vulnerables.

2.2.10. Aspectos éticos y legales en relación con la EA

Un último comentario, no por ello menos importante, es el aspecto ético y legal relacionado con la EA. Al ser la demencia una enfermedad que afecta al intelecto y a la voluntad de la persona, es necesario plantearse desde las primeras fases del diagnóstico, las consecuencias que, sin duda va a tener sobre la capacidad para tomar decisiones. Esto va a suponer un conflicto ético y moral. ¿Qué información dar al enfermo, especialmente en la fase inicial, cuando todavía puede comprender lo que le está pasando?, ¿qué conciencia tiene de su enfermedad?. Ya que, si bien hay pacientes que son conscientes de sus déficits, otros tienen una anosognosia total o “insight” nulo. Sin embargo, el enfermo está en su derecho de organizar su vida, en todos los sentidos, así como poder programar su futuro en la medida de lo posible. ¿Qué información dar al cuidador? ¿Cuándo llega el momento de la incapacitación legal del enfermo?

Según una estimación realizada por la Asociación Americana de EA, menos de la mitad de los pacientes con EA o sus cuidadores conocían sus diagnósticos (Alzheimer’s Association, 2015). Existían diferentes motivos para ello, siendo el más importante el retraso del diagnóstico de la enfermedad. Efectivamente, al menos el 50%

de los mayores de 65 años que tenían demencia no fueron diagnosticados por su médico, por diferentes motivos: 1) clínicos: falta de entrenamiento, posible estigmatización del paciente; 2) factores asociados al paciente: asumir que los fallos eran debidos a la edad, barrera del lenguaje, olvidar mencionar el deterioro cognitivo; y 3) fallos del sistema: falta de tiempo, de especialistas. Lo que está claro, es que mientras la EA permanezca incurable, los pacientes y sus familias tienen derecho a decidir sobre los tratamientos disponibles y a planificar su futuro. Y así, en una amplia revisión sobre las preferencias de conocer el diagnóstico de demencia, se obtuvo que de los 23 estudios, aproximadamente el 90% de los sujetos sanos estaban a favor de conocer el diagnóstico frente al 85% de los sujetos con demencia; es decir, en ambos grupos se prefiere el conocimiento de la enfermedad (van den Dungen, van Kuijk et al. 2014). Otros autores estudian el principio ético de decir la verdad en relación con el diagnóstico de la enfermedad y se proporciona al paciente el derecho de decidir cuánta información quiere conocer o necesita (Sullivan, Menapace et al. 2001). En su siguiente trabajo, los mismos autores abordan la cuestión específicamente en relación con la EA (Sullivan and O'Connor 2001).

El imperativo legal es otra razón para comunicar el diagnóstico ya que, según países, para conducir se necesita un informe que indique la aptitud para ello. Por ejemplo en España, según la legislación vigente, los enfermos con deterioro cognitivo, entre ellos, EA, han de pasar un proceso de evaluación en el Centro de Reconocimiento correspondiente, que consta de historia clínica y una exploración que realizan un médico general, un oftalmólogo y un psicólogo. Asimismo, deben superar la denominada batería de conducción ASDE Dritest, y aportar un informe médico oficial sobre su estado de salud. Por todo ello, habitualmente, el paciente con demencia leve ya no suele superar esta batería y todo el proceso global, y se le considera no apto para conducir. Todos estos aspectos están recogidos en la Guía de Práctica Clínica sobre la Atención Integral a las personas con EA y otras demencias, editada por el Ministerio de Ciencia e Innovación en 2011. Además, el diagnóstico precoz permitirá al paciente tomar decisiones legales en relación con su salud y aspectos financieros, que en un futuro no le será posible hacer. Finalmente, este mismo enfoque le proporcionará al cuidador una educación y soporte que le ayudarán enormemente para afrontar los años venideros (Jennings, Reuben et al. 2015).

Además del conocimiento del diagnóstico, es necesario tener en cuenta aquellos principios legales que habrá que valorar con el paciente y la familia:

1. Principio de autonomía del paciente y Consentimiento Informado: No hay que olvidar nunca que el paciente es, por encima de todo, una persona y que detrás de su deterioro está su historia y sus vivencias. No debemos olvidar tampoco que la Legislación protege especialmente la autonomía del paciente. Una de las actuaciones de este principio es el Consentimiento Informado (CI) (L.41/2002, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica). No es un documento de carácter legal, sino que concreta el derecho del paciente a recibir información.

La base de todo ello es la adecuada información recibida por el paciente, y, los centros y servicios sanitarios deben respetar las decisiones adoptadas sobre su propia salud.

2. Documento de Instrucciones Previas: El mismo respeto conlleva el documento de Instrucciones Previas, también conocido como Voluntades Anticipadas o Testamento Vital. Éste es un documento que permite la expresión por escrito de la voluntad o decisión sobre los cuidados y tratamiento en relación a la salud y destino del propio cuerpo y órganos, en el periodo del final de la vida y del propio fallecimiento, en una situación de imposibilidad de expresar tales decisiones de forma personal (regulado también por la L.41/2002).
3. Capacidad jurídica y capacidad de obrar: El paciente con demencia sigue siendo titular de derechos subjetivos y deberes jurídicos, es lo que se denomina capacidad jurídica. Esta capacidad la tiene toda persona por el hecho de serlo, pero no toda persona tiene capacidad de obrar. La capacidad de obrar (Art. 322 del Código Civil), es la aptitud de la persona, mayor de edad o menor emancipada, para el pleno y válido ejercicio de los derechos subjetivos y los deberes jurídicos. En principio, no puede considerarse a las personas con demencia como presuntos incapaces, pues toda persona mayor de edad que no se encuentra incapacitada por sentencia firme, debe ser considerada capaz aunque se le observe algún tipo de trastorno. A partir de aquí se llega al concepto de incapacitación, que supone: la privación de la capacidad de obrar de una persona física en virtud de sentencia judicial firme y por causas establecidas por la ley (Art.199 del Código Civil). El Art. 200 del Código Civil indica que las causas de incapacitación son las enfermedades o deficiencias persistentes de carácter físico o psíquico que impidan a la persona gobernarse a sí misma.
 - a. ¿Quién puede promover el proceso de incapacitación (Art. 757 LEC)?
 - i. El presunto incapaz.
 - ii. El cónyuge o persona en situación de hecho asimilable.
 - iii. Los ascendientes, descendientes o hermanos del presunto incapaz.
 - iv. El Ministerio Fiscal si las personas anteriores no existieran o no la hubieran solicitado.
 - b. Dicho proceso debe ser iniciado en el Juzgado de Primera Instancia del lugar de residencia del presunto incapaz (Art. 756 LEC).
 - c. En caso de producirse sentencia firme de incapacidad, el Art. 215 del Código Civil, indica que la guarda y protección de la persona y bienes de los menores o incapacitados, se realizará en los casos que proceda mediante:
 - i. La tutela, Arts. 222 a 285 del C.C.
 - ii. La Curatela, Arts. 286 a 297 del C.C.
 - iii. El defensor judicial, Arts. 299 a 302 del C.C.
 - iv. El administrador judicial, Arts. 299 bis.
 - v. El guardador de hecho, Arts. 303 a 306 del C.C.

4. Internamiento del paciente con demencia: El artículo 763 de la Ley de Enjuiciamiento Civil supone que el internamiento, por razón de trastorno psíquico, de una persona que no esté en condiciones de decidirlo por sí misma, aunque esté sometida a la patria potestad o tutela, requerirá autorización judicial. Por ello, y en líneas generales, para llevar a cabo un internamiento, se deben tener en cuenta:
 - a. ¿Qué tipos de internamiento existen?
 - b. ¿Cómo actuar si la persona está desamparada y en peligro?
 - c. ¿Qué ocurre si existe resistencia?
 - d. ¿En qué momento del internamiento involuntario debe intervenir la autoridad judicial?
 - e. ¿Cuáles son las características principales del procedimiento?
 - f. ¿Están previstos legalmente otros supuestos del internamiento?

2.2.11. Perspectivas actuales

En conclusión podemos decir que, en general, la sociedad y la comunidad científica están más sensibilizadas a la problemática asociada a las demencias y en concreto a la EA. Se ha avanzado mucho en el tratamiento no sólo farmacológico sino no farmacológico de esta enfermedad, mejorando la calidad de vida tanto de los enfermos como de sus familiares, pasando a ser tratados por un equipo multidisciplinar en el que se incluyen neurólogos, psiquiatras, psicólogos, logopedas, fisioterapeutas y trabajadores sociales, con la finalidad de enlentecer el proceso degenerativo especialmente a corto y medio plazo. A fin de valorar los resultados de los tratamientos, se debe seguir realizando estudios y ensayos clínicos controlados y respaldados por la evidencia.

Si bien en estos últimos años asistimos a una mejoría de los medios para esta enfermedad, todavía son insuficientes, siendo necesario aumentar y mejorar los recursos disponibles, especialmente para las instituciones, profesionales y cuidadores que atienden a estos enfermos, así como los dirigidos a potenciar la investigación y desarrollar de nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas.

2.3. Evaluación neurocognitiva de la enfermedad de Alzheimer

A continuación se expone un resumen de lo que debe ser la exploración neurocognitiva de las demencias, en general, y más concretamente de la EA, desde el diagnóstico de sospecha de demencia, pasando por el sistema de recogida de información del cuidador y las principales escalas de valoración funcional.

2.3.1. Introducción

Como se ha desarrollado anteriormente, el diagnóstico de la EA es predominantemente clínico, siendo la parte fundamental la anamnesis, la exploración neurológica, así como la evaluación neurocognitiva, que vamos a desarrollar en este apartado, siendo apoyo necesario los estudios complementarios para realizar el diagnóstico diferencial con otras patologías.

Desde el primer contacto con el enfermo y su cuidador, se empiezan a utilizar los cuestionarios o escalas, ya que son los métodos más objetivos para obtener información de ambos.

Ante una sospecha de demencia, la evaluación neurocognitiva, es sin duda, la parte esencial y diferenciadora de todo el examen, y también lo será en el seguimiento de los pacientes, especialmente en las fases iniciales.

2.3.2. Test de cribado o screening

Son test breves, que se utilizan en las primeras fases de sospecha de demencia, que, además de su brevedad, deben reunir requisitos de aplicabilidad y condiciones suficientes de validez y fiabilidad.

Los principales test de cribado o *screening* son:

- *Mini-Mental State Examination* (Folstein, Folstein et al. 1975): Es el más utilizado internacionalmente. Existe una adaptación Española de 35 puntos realizada por Lobo en 1979 (Lobo, Ezquerra et al. 1979) y, posteriormente, el mismo grupo realizó una nueva validación del test tradicional de Folstein de 30 puntos en 1999 (Lobo, Saz et al. 1999). Se presentará ampliamente en el Capítulo 4 de esta investigación.
- *Short Portable Mental Status Questionnaire* o Test de Pfeiffer (SPMSQ), con su validación española (Martinez de la Iglesia, Duenas Herrero et al. 2001): Consta de 10 ítems que evalúan orientación, información, memoria y cálculo, aplicable a analfabetos, aunque influido por el nivel educativo, y rápido de aplicar.
- Test de fluidez verbal semántica: Consiste en nombrar elementos de una categoría en 1 minuto. Es rápido, pero de escasa validez y fiabilidad. El más utilizado es el de nombres de animales, muy dependiente de variables sociodemográficas, como nivel educativo, sexo y edad. Sin embargo, el de nombres de personas ha demostrado estar menos influenciado por el nivel educativo.
- Test del Reloj (Aprahamian, Martinelli et al. 2010, Mainland, Amodeo et al. 2014, Amodeo, Mainland et al. 2015): Consiste en pedirle al paciente que dibuje un reloj cuyas manecillas marquen una hora determinada. Esta tarea, aparentemente sencilla, exige la puesta en marcha de múltiples dominios cognitivos como la atención, comprensión verbal, memoria remota, habilidad visuoespacial y visuoconstructiva, conocimiento numérico, razonamiento

abstracto y funciones ejecutivas. Se puede solicitar a la orden o a la copia. Se puntúa de diferentes formas, según una escala de 10 puntos valorando la esfera, los números y las manecillas, validada en un estudio español (Cacho, Garcia-Garcia et al. 1999) y una escala de 7 puntos utilizada en el test de los 7 minutos. Algunas desventajas son no evaluar la memoria inmediata y tener cierto sesgo educativo al utilizar lápiz y papel.

- Test de los 7 minutos (T7M): Valora la orientación, memoria facilitada, fluidez (animales en 1 min) y el test del reloj. Existe una adaptación española (del Ser Quijano, Sanchez Sanchez et al. 2004).
- Test de las fotos o Fototest (Carnero-Pardo and Montoro-Rios 2004): Se basa en el principio del recuerdo facilitado e incorpora una prueba de denominación y otra de fluidez verbal (nombres de personas). Es muy breve, aplicable a analfabetos y ha demostrado no estar influenciado por el nivel educativo. Su utilidad es similar al Mini-Mental (Carnero-Pardo and Montoro-Rios 2004, Carnero-Pardo, Espejo-Martinez et al. 2011, Carnero-Pardo, Espejo-Martinez et al. 2011, Carnero-Pardo, Cruz-Orduna et al. 2013).

A modo de *resumen*, para la *evaluación inicial* de pacientes con sospecha de deterioro cognitivo, se seguirán las consideraciones generales siguientes:

1. Es necesario realizar una historia clínica y una evaluación física y neurológica completa.
2. Debe interrogarse al cuidador principal con escalas objetivas.
3. Deben emplearse los denominados test de cribado o *screening*, teniendo en cuenta, que su principal valor añadido es la experiencia que tiene quien los aplica, ya que sabrá cuáles indicar.
4. Se evitarán aquéllos que requieran tareas de lápiz y papel o los que estén muy influenciados por el nivel educativo en sujetos analfabetos o de muy bajo nivel cultural.
5. Se adoptará una postura flexible, tratando de aplicar una estrategia escalonada en caso de precisar. Si existen casos dudosos, es decir, si existen puntuaciones en rango dudoso se aplicará un segundo instrumento y se repetirá el proceso las veces que se precise en el tiempo.
6. Para ello, los test seleccionados deben ser complementarios, es decir, deben evaluar dominios distintos o ampliar la información (p.ej., Fototest y test del reloj).

2.3.3. Baterías neurológicas estandarizadas

Una vez se tiene el diagnóstico de sospecha de demencia, se debe realizar una batería neuropsicológica completa, que explore las distintas funciones o dominios cognitivos.

Se puede recurrir a una batería fija, las denominadas baterías intermedias, diseñadas para el estudio de las demencias en general, y entre ellas de la EA, divididas en apartados cognitivos estandarizados. Algunas de las más utilizadas son:

- *Alzheimer's Disease Assessment Scale* (ADAS) (Mohs 1996).
- *Mattis Dementia Rating Scale* (MDRS) (Alexopoulos and Mattis 1991, Perlick and Mattis 1994).
- *Extended Scale for Dementia* (EDS).
- *Cambridge Index of Mental Disorder in the Elderly* (CAMDEX) y su subapartado CAMCOG (Lima and Lourenco 2010, Aprahamian, Martinelli et al. 2011, Aprahamian, Martinelli et al. 2011, Esteba-Castillo, Dalmau-Bueno et al. 2013).
- *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* (CERAD) (Morris, Mohs et al. 1988, Morris, Heyman et al. 1989, Morris, Edland et al. 1993).
- *Hierarchic Dementia Rating Scale* (HDR) (Démonet, Doyon et al. 1990, Poon, Lam et al. 2008).
- Versión abreviada del Test Barcelona-R (PIEN) (Guardia, Pena-Casanova et al. 1997, Pena-Casanova, Guardia et al. 1997, Pena-Casanova, Meza et al. 1997).

Se dispone también de test de valoración de función cognitiva global, destacando dos: (i) la Escala de inteligencia de Wechler para adultos (*Wechler Adult Intelligence Scale ó WAIS, WAIS-III*), para valorar la capacidad intelectual compuesta; y (ii) el Test de acentuación de palabras ó TAP (*National Adult Test ó NART*), para la estimación de la capacidad intelectual.

Para la valoración de la lateralidad, se utilizan principalmente: (i) el inventario de lateralidad manual de Edinburgo (*Edinburgh Handedness Inventory*); (ii) el Test de orientación derecha-izquierda ó TODI (*Right-Left Orientation Test ó RLOT*) y (iii) el *Purdue Pegboard Test* (PPT), especialmente para la valoración de la destreza motora.

La evolución de la EA sigue habitualmente un sentido inverso al desarrollo del niño, pero también son frecuentes las excepciones y la heterogeneidad clínica, pudiendo aparecer las alteraciones del lenguaje, las apraxias y alteraciones visuoespaciales. Además, dentro de cada función, pueden aparecer disociaciones, que se fundamentan en los predomios topográficos específicos de las lesiones cerebrales.

Por ello, en ocasiones, la selección de una determinada batería neuropsicológica para la evaluación de un paciente con probable EA resulta un aspecto delicado e incluso conflictivo. Algunos factores que influyen en tal decisión son: la disponibilidad de la prueba, fundamentos teóricos de la misma, experiencia clínica con ésta, valoración subjetiva de la literatura, evaluación objetiva y empírica de los test en función de las características psicométricas del test y el ámbito determinado en el que se desarrolla.

La revisión de la bibliografía especializada permite observar las convergencias, discrepancias y las diferentes clasificaciones de los test propuestos en relación a los distintos ámbitos cognitivos.

En España se han publicado los resultados del Proyecto Neuronorma (Pena-Casanova, Quinones-Ubeda et al. 2009, Pena-Casanova, Quinones-Ubeda et al. 2009, Pena-Casanova, Quinones-Ubeda et al. 2009), representando un gran avance en el estudio neurocognitivo de la EA y otras demencias. Este Proyecto constituye un estudio multicéntrico en el que han participado 7 hospitales españoles, siendo el objetivo la estandarización y validación de instrumentos neurocognitivos en personas de más de 49 años, incluyendo grupos control y sujetos con EA y DCL.

La batería Neuronorma incluye una serie de test habitualmente usados para examinar los dominios cognitivos y son los siguientes:

1. Atención y memoria de trabajo:
 - a. Test de dígitos
 - b. Test de Corsi
2. Atención-concentración y funciones ejecutivas:
 - a. Test de trazo (*Trail-Making Test*)
 - b. Test de Símbolo-Dígito (*Symbol Digit Modalities Test*)
3. Lenguaje:
 - a. Denominación: Test de Boston (*Boston Naming Test*)
 - b. Comprensión: Test de fichas (*Token Test*)
4. Funciones visuoperceptivas y visuoespaciales:
 - a. Batería de percepción especial y visual (*Visual Object and Space Perception Battery*)
 - b. Juicio de orientación en líneas
5. Visuoconstructivo gráfico:
 - a. Figura compleja de Rey-Osterrieth (copia)
6. Memoria verbal y visual:
 - a. Test de recuerdo libre y selectivamente facilitado (*Free and cued Selective Reminding Test*)
 - b. Figura compleja de Rey-Osterrieth (memoria)
7. Ejecutivo (capacidad verbal y léxica):
 - a. Fluidez léxico-semántica: Animales, frutas y verduras, objetos de la cocina
 - b. Fluidez léxica formal: Palabras iniciadas por “p”, “m”, “r”
 - c. Fluidez léxica formal de letra excluida: “a”, “e”, “s”
8. Ejecutivo: Resistencia a la interferencia

- a. Test de interferencia Palabra-Color Stroop
9. Ejecutivo-Planificación:
- a. Torre de Londres (versión Drexel University)

Neuronorma aporta una serie de avances en su metodología como son:

- Maximización del número de sujetos estudiados.
- Definición de la influencia de la edad, escolaridad y sexo en los rendimientos de cada test.
- Creación de tablas normativas ajustadas a la edad.
- Ajustes en función de la escolaridad.

En el Anexo C, se expone un listado con los test neurocognitivos más utilizados, según el dominio cognitivo que estudian de forma predominante (Peña-Casanova 2004).

Como resumen, puede afirmarse que una evaluación neuropsicológica debe ser integrada, lo que implica considerar la suma de la información proporcionada por la anamnesis, la exploración neurológica, las exploraciones complementarias, los resultados de los test, la situación funcional de la vida diaria, y la presencia de trastornos psicoconductuales y del comportamiento. Esta integración debe reflejarse en el informe final. El punto principal de la evaluación debe ser la cualificación y el análisis estructural de los síntomas, en que debe centrarse la psicometría y neuropsicología. Los predomios topográficos de la neuropatología de base se expresan en perfiles cognitivos que pueden tener cierto grado de especificidad etiológica y así ayudar al diagnóstico diferencial; la definición y comparación de estos perfiles aportará datos sobre las relaciones entre el cerebro y la función cognitiva (Alberca 2011).

A pesar de la diversidad de pruebas diseñadas y utilizadas en pacientes con EA, la revisión bibliográfica efectuada ha permitido constatar la escasez de estudios multidimensionales en el área de la Neurofisiología, es decir, que incluyan una evaluación precisa tanto neurocognitiva como neurofisiológica. En efecto, trabajos como los de Perry, Harrington o Rajan, analizan en profundidad la disfunción ejecutiva de los enfermos de Alzheimer (Perry and Hodges 1999, Harrington, Chiang et al. 2013, Rajan, Wilson et al. 2015). Sin embargo, autores como Roh, van de Hiele y especialmente Zappoli, analizan en conjunto los estudios neuropsicológicos y la actividad electroencefalográfica (Zappoli, Versari et al. 1995, van der Hiele, Vein et al. 2007, Roh, Park et al. 2011).

Por todo ello, resulta imprescindible integrar la evaluación neurocognitiva con pruebas específicas de memoria y funciones ejecutivas con la neurofisiológica, en concreto de la señal del EEG, siendo éste el objetivo principal de nuestra investigación. Así pues, tras realizar el MiniMental como test de cribado, aplicable a pacientes y controles, junto con los otros datos de la historia clínica y exploraciones complementarias, nos hemos orientado al estudio de la memoria y capacidad de

aprendizaje mediante el Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC) y las funciones ejecutivas, mediante el Stroop y el *Trail-making* (Harrington, Chiang et al. 2013, Moreira, Lima et al. 2014). Sus características se describen con detalle en el Capítulo 4.

2.4. Evaluación neurofisiológica en la enfermedad de Alzheimer

En el siguiente apartado se introduce el concepto de Ingeniería Biomédica y los conceptos básicos de procesamiento de señales biomédicas. Posteriormente se hace una introducción a la electroencefalografía y finalmente la relación y utilidad de esta técnica en la EA.

2.4.1. Fundamentos del procesamiento de señales biomédicas

Actualmente las disciplinas de la Medicina y la Ingeniería están muy relacionadas entre sí y cada vez se complementan más (Valentinuzzi, 1988). Los puntos de encuentro entre la Ingeniería y las Ciencias de la Salud son cada vez más amplios, desde el simple diseño de unos sensores de monitorización de la actividad de algún proceso fisiológico al desarrollo de laboratorios automatizados complejos. Es en este contexto, en el que surge la disciplina denominada Ingeniería Biomédica (Bronzino, 2000), que se considera una entidad interdisciplinar que integra la Ingeniería y las Ciencias de la Salud.

Conviene destacar que ciertos conceptos tienden a utilizarse indistintamente; no obstante, existen matices importantes (Bronzino, 2000):

- i. La Ingeniería Biomédica es una disciplina científica que estudia y busca la aplicación de principios y métodos de la Ingeniería para entender, modificar o controlar sistemas biológicos, diseñar y fabricar productos que permitan monitorizar funciones fisiológicas y ayudar al diagnóstico y tratamiento de enfermedades.
- ii. El término Bioingeniería es más general y se utiliza para identificar a la rama de la Ingeniería que se centra en el estudio y comprensión de los fenómenos biológicos.
- iii. Por otro lado la Ingeniería Clínica se basa en la aplicación de herramientas de tipo clínico para solventar problemas asistenciales de salud en el ámbito hospitalario. Sería equivalente a la aplicación de la Ingeniería Biomédica en un ámbito estrictamente clínico.

Una de las ramas de la Ingeniería Biomédica se centra en el análisis de señales fisiológicas, para entender, monitorizar o ayudar a la identificación de diferentes procesos fisiológicos. En este punto, conviene indicar que se considera que una señal se define como la variación de una corriente eléctrica u otra magnitud que se utiliza para

transmitir información. En el caso de que haya sido generada por un sistema fisiológico, es cuando se habla de señal biomédica (Zoreda, 1992; Cohen, 2000). Como se puede apreciar de la definición anterior, el término señal biomédica abarca un rango muy amplio de magnitudes biológicas. En este sentido, en función de la fuente que haya generado la señal, se distingue entre señales de origen óptico (p.ej., saturación de oxígeno en sangre), eléctrico (p.ej., electrocardiograma, electromiograma, electroencefalograma, electrogastrograma y electrooculograma, entre otras), magnético (p.ej., magnetocardiograma y magnetoencefalograma, entre otras), acústico (p.ej., ecografía, señales vocales, fonocardiograma, entre otras), químico (p.ej., proteínas y enzimas), mecánico (p.ej., mecanomiograma, presión intracraneal y presión de flujo aéreo, entre otras), etc (Bronzino, 2000; Cohen, 2000). Estas señales se pueden registrar, almacenar y presentar apropiadamente para ayudar al médico en el diagnóstico y tratamiento de distintas patologías (Zoreda, 1992).

Típicamente, los especialistas médicos han analizado las señales biomédicas mediante inspección visual. Sin embargo, es una tarea muy compleja, que consume mucho tiempo, presenta un alto grado de subjetividad y no siempre permite extraer la información relevante de la señal. Este último aspecto se debe en gran medida a que las señales fisiológicas suelen estar contaminadas por diversos tipos de ruido (Bronzino, 2000). Por todo ello, se ha trabajado arduamente en el desarrollo de herramientas que faciliten el análisis y la interpretación de las señales biomédicas (Cohen, 2000). Es en este contexto donde nació el procesado de señales biomédicas, que se basa en la aplicación de técnicas de procesado de señal para ayudar a destacar características difícilmente observables con una simple inspección visual u obtener patrones de comportamiento para distintos estados fisiológicos o patológicos (Bronzino, 2000).

Es importante mencionar que el procesado de señales biomédicas típicamente se divide en tres partes, que a su vez se subdividen en varias etapas (Bronzino, 2000):

- i. Adquisición de la señal biomédica
 - Detección, muestreo, cuantificación y digitalización del registro biomédico.
 - Preprocesado de la señal: eliminación de ruido.
 - Almacenamiento y/o transmisión del registro biomédico preprocesado.
- ii. Procesado de la señal biomédica
 - Segmentación de la señal.
 - Filtrado en la banda de interés.
 - Aplicación de parámetros en el dominio del tiempo, frecuencia o tiempo-frecuencia.
- iii. Interpretación de resultados y extracción de patrones
 - Análisis estadístico: inferencia sobre las propiedades de la señal.
 - Determinación de los patrones: clasificación de la señal.

La señal biomédica que se estudia en esta Tesis Doctoral consiste en el registro de la actividad eléctrica espontánea generada por el cerebro, denominada EEG. En el siguiente apartado se describen sus principales características y métodos de registro. No

obstante, conviene destacar que su interés en la presente investigación deriva del hecho que el procesamiento de la información neuronal se encuentra alterado en las enfermedades neurológicas que afectan al SNC (Cummings 2004). Por lo tanto, es razonable suponer que el EEG, que mide el flujo de corriente generado por las neuronas de las áreas cerebrales en funcionamiento (Niedermeyer, Lopes da Silva, 2005), refleje las alteraciones de este tipo de enfermedades.

2.4.2. Introducción a la electroencefalografía

El EEG es una exploración (o prueba) que se basa en la recogida, mediante electrodos de superficie aplicados sobre el cuero cabelludo, de la actividad eléctrica generada en la corteza cerebral (potenciales postsinápticos de las neuronas piramidales) (Gil-Nogal, Parra, et al. 2001). Los electrodos se colocan según el sistema aceptado internacionalmente (sistema 10-20) por la federación Internacional de Sociedades de Electroencefalografía y Neurofisiología Clínica para cubrir todas las áreas corticales (frontal, parietal, temporal y occipital). En este sistema se emplean una serie de marcas en el cráneo como puntos de referencia para situar los electrodos (Martí 1988). La conexión entre ellos determina los puntos de registro. En el registro bipolar los electrodos se conectan de dos en dos. En el registro con referencia común se mide la diferencia de potencial existente entre cada electrodo. Y en el registro con referencia promedio se conectan todos los electrodos al promedio de todos ellos (Martí, 1988).

Resulta esencial adoptar ciertas precauciones en la realización del EEG. Se requiere personal entrenado, el ambiente de registro ha de ser un lugar tranquilo e idealmente la persona ha de encontrarse en reposo y tranquila. Pueden utilizarse además diversas estrategias para modificar la actividad cerebral durante el registro, como la apertura y cierre de ojos, la hiperventilación o la estimulación luminosa intermitente a diferentes frecuencias (Gil-Nogal, Parra, et al. 2001).

La actividad eléctrica recogida en el EEG es de baja amplitud (0-100 μ V) y se clasifica según la frecuencia de las ondas del trazado en (Gil-Nogal, Parra, et al. 2001):

- Ondas delta, inferiores a 4 Hz.
- Ondas zeta, de 4 a 3 Hz
- Ondas alfa, de 8 a 13 Hz
- Ondas beta, de 13 a 30 Hz. Se suelen distinguir entre ondas beta 1 (de 13 a 19 Hz) y ondas beta 2 (de 19 a 30 Hz).
- Ondas gamma, con frecuencias superiores a 30 Hz.

En el individuo despierto normal predominan las ondas rápidas y aproximadamente simétricas en ambos hemisferios. En las regiones occipitales con ojos cerrados se suele recoger una actividad regular alfa de 8-10 Hz que se atenúa al abrir los ojos (Klimesch, Schack et al. 2005, Klimesch 2012).

Los EEG son capaces de reflejar los cambios existentes en la actividad eléctrica cerebral en los diversos estados fisiológicos y patológicos (Simón, 1983), por lo que se

emplean habitualmente en la práctica clínica. Las indicaciones del EEG se concentran hoy día en el estudio de la epilepsia, trastornos del sueño y alteraciones del estado de la consciencia. La interpretación correcta del EEG requiere de una amplia experiencia por parte del clínico, ya que no toda la información registrada y atípica es también patológica; existen importantes variaciones interindividuales y variantes de la normalidad. En todo caso, es indispensable conocer la edad y estado de vigilia del sujeto.

En el enfermo de Alzheimer tiende a producirse un enlentecimiento progresivo de la actividad cerebral, quizás inicialmente más focalizado a nivel temporal y posteriormente de localización más generalizada. Este hallazgo es en sí mismo inespecífico, ya que la actividad del EEG se lentifica en su fondo por ejemplo en todas las encefalopatías metabólicas, conforme disminuye el nivel de conciencia (Hulbert and Adeli 2013). Para facilitar el estudio de estas señales, ya desde los estudios de Cohen y colaboradores (2000) se ha tratado de diseñar programas generales para la interpretación del EEG; actualmente se pretende realizar programas mucho más específicos, por ejemplo, tratando de extraer la información significativa enmascarada por la contaminación ruidosa (Hulbert and Adeli 2013).

Un nuevo avance en este sentido, también con el objetivo de incrementar la fiabilidad en su interpretación y dotar de un mayor significado clínico al EEG, fue la introducción de técnicas matemáticas en la interpretación del EEG. Entre ellas se encuentran: el análisis en frecuencia de la señal, los histogramas, el filtrado adaptado, el reconocimiento estadístico de formas, etc. (Martí, 1988). Estos métodos de análisis han mostrado su utilidad en la diferenciación de estados fisiológicos y patológicos del EEG, y, en combinación con las hipótesis adecuadas, pueden resultar útiles en el estudio de los cambios asociados a determinadas patologías, como por ejemplo: patologías: cardiaca, síndrome de apnea del sueño y en demencias (Desseilles, Dang-Vu et al. 2008, Friberg and Cronberg 2013, Hulbert and Adeli 2013). Por ello, en esta Tesis Doctoral vamos a emplear estas técnicas para profundizar en el estudio de la actividad base del EEG en enfermos de Alzheimer y sujetos de control.

2.4.3. Análisis de la actividad neuronal en la enfermedad de Alzheimer

La elevada prevalencia de la EA hace que sea un problema de especial relevancia, siendo su principal factor de riesgo la edad y creciendo exponencialmente con ésta (Instituto Nacional de Estadística. <http://ine.es>). Por ello, diversos organismos nacionales e internacionales consideran que se está convirtiendo en un grave problema de salud pública, debido no sólo desde un punto de vista social sino por el coste económico para los sistemas sanitarios (McKhann, Knopman et al. 2011, Reitz, Brayne et al. 2011).

Como hemos visto previamente, con la finalidad de optimizar el tratamiento de la EA se han llevado a cabo estudios destinados a potenciar el diagnóstico de esta enfermedad, especialmente, en relación con los biomarcadores (Hampel, Wilcock et al. 2011, Ewers, Mattsson et al. 2015, Liu, Fu et al. 2015, Omachi, Ito et al. 2015). No

obstante y dado que su precisión, y especialmente su acceso a la práctica clínica diaria es muy limitada, son necesarias nuevas técnicas que ayuden a la detección y diagnóstico precoz de la enfermedad. En este sentido, conviene mencionar que existen diferentes técnicas de neuroimagen avanzada, como la resonancia magnética funcional (fMRI, *functional magnetic resonance imaging*) y estructural, (sMRI, *structural magnetic resonance imaging*), la PET, la imagen por tensor de difusión (DTI, *diffusion tensor imaging*), la espectroscopia por resonancia magnética (MRS, *magnetic resonance spectroscopy*), el magnetoencefalograma (MEG) y el EEG. En estos momentos, ninguna de ellas está recomendada en el protocolo diagnóstico rutinario de la EA, pero diversas investigaciones sugieren que pueden ser útiles para delimitar potenciales biomarcadores para la detección precoz de la EA (Hampel, Prvulovic et al. 2011).

Los conocimientos actuales son muy limitados para entender los procesos implicados en la regulación y organización de los sistemas funcionales del cerebro, y para ello, las técnicas de EEG son muy adecuadas porque reflejan información esencial en el funcionamiento de la red neuronal (Rossini, Rossi et al. 2007, Stam and van Straaten 2012, van Diessen, Numan et al. 2014, Stam, van Straaten et al. 2015). Los registros de EEG se adquieren en la superficie del cráneo, siendo sensibles a las corrientes de volumen generadas en el encéfalo. Se trata de una herramienta ampliamente utilizada en la práctica clínica diaria, fácil de realizar y muy barata, por lo que es fundamental ahondar en la investigación de las alteraciones que produce la EA en la señal EEG para poder optimizar su uso en el diagnóstico de esta enfermedad (Dauwels, Vialatte et al. 2010, Babiloni, Lizio et al. 2015).

Para caracterizar la actividad cerebral, el EEG ha sido ampliamente utilizado en las últimas décadas (Jeong, Chae et al. 2001, Jeong 2004, Stam 2005, Rossini, Rossi et al. 2007, van der Hiele, Vein et al. 2007, Kramer, van der Flier et al. 2008, van Diessen, Numan et al. 2014). La mayoría de los estudios se centraban en tratar de discriminar si un grupo de sujetos tenía o no una determinada enfermedad respecto a un grupo control. Debido al impacto de la EA, que además se espera que aumente en los próximos años (Reitz, Brayne et al. 2011), parte de estos estudios tratan de definir patrones patológicos que orienten hacia el diagnóstico precoz de la misma. Con el fin de obtener una caracterización exhaustiva de las diversas jerarquías de organización y funcionamiento neuronal en la EA, los estudios llevados a cabo han abordado típicamente tres niveles de análisis (Stam 2010) (i) análisis de los patrones de activación local, (ii) estudio de las interacciones entre la actividad de los diferentes sensores, y (iii) caracterización de la organización y funcionamiento a nivel de red.

En el primer nivel de análisis, típicamente se han llevado a cabo numerosos **análisis espectrales**. Éstos permiten estudiar las componentes en frecuencia que forman el espectro de la actividad EEG, ofreciendo una interpretación sencilla desde el punto de vista clínico. El hallazgo más común consiste en una *lentificación* de la actividad oscilatoria cerebral, que se va agravando conforme aumenta la gravedad de la demencia (Schreiter-Gasser, Gasser et al. 1993, Fernandez, Hornero et al. 2006, Schreiter Gasser, Rousson et al. 2008). A partir de los años noventa se empezaron a generalizar el uso de

técnicas de **análisis no lineal**. Su uso viene motivado por el hecho que en una red neuronal, como el cerebro, la no linealidad aparece incluso a nivel celular en el comportamiento de las neuronas. Por lo tanto, el análisis no lineal puede proporcionar información relevante acerca de la dinámica cerebral, que no puede obtenerse con métodos de análisis lineal, como los espectrales. Mediante los parámetros no lineales se ha visto que estadios avanzados de EA conllevan una *pérdida de complejidad* (Jeong 2004, Abasolo, Hornero et al. 2006) y de *irregularidad* (Abasolo, Hornero et al. 2005, Abasolo, Hornero et al. 2006). Conviene mencionar que el origen de la lentificación y de la alteración de las propiedades no lineales del EEG no es del todo conocido, pero diversas investigaciones sugieren que está relacionado con el déficit colinérgico (Jeong 2004).

En el segundo nivel de análisis, diversos estudios han abordado la caracterización de los patrones de acoplamiento neuronal en la EA. Típicamente, la EA se ha definido como un *síndrome de desconexión* cortical, que provoca una pérdida cognitiva debido a una disfunción estructural y funcional en las conexiones corticales de larga distancia (Leuchter, Newton et al. 1992). Este hecho se justifica con varios estudios que sugieren que las placas seniles y los ovillos neurofibrilares afectan sobre todo a las sinapsis de las fibras de los enlaces corticales largos (Jeong 2004). Las investigaciones de conectividad cerebral se han centrado en la utilización de medidas de sincronismo como la coherencia, correlación y la información mutua (Stam, de Haan et al. 2009, Alonso, Poza et al. 2011). Así, se ha observado una *pérdida global de coherencia* (Berendse, Verbunt et al. 2000, Jelles, Scheltens et al. 2008, Sankari, Adeli et al. 2011) y una *reducción del nivel de sincronización* de la actividad electromagnética cerebral (Park, Che et al. 2008, Stam, de Haan et al. 2009, Lee, Park et al. 2010). No obstante, los resultados obtenidos son controvertidos. La disminución de la coherencia puede verse influida por una variación en el acoplamiento neuronal a diferentes frecuencias, de forma que la conectividad aumenta en las bandas de baja frecuencia (Locatelli, Cursi et al. 1998, Alonso, Poza et al. 2011) y disminuye en las bandas de alta frecuencia (Stam, Jones et al. 2007, Stam, de Haan et al. 2009). Asimismo, diversos estudios apoyan la hipótesis de que la EA implica una reducción más significativa de la coherencia para la conectividad entre los grupos neuronales lejanos (Besthorn, Forstl et al. 1994), mientras que la conectividad en los grupos neuronales cercanos se ve menos afectada (Leuchter, Newton et al. 1992, Locatelli, Cursi et al. 1998).

Los estudios de acoplamiento neuronal son una extensión natural de los análisis de activación local; sin embargo, la complejidad de sus resultados ha supuesto un reto para su interpretación. Para poder abordar con ciertas garantías el análisis de los patrones de interacción funcional, recientes investigaciones han establecido un marco de trabajo que permita interpretar de manera intuitiva los cambios observados en dichos patrones y las implicaciones patológicas derivadas de los mismos. En este sentido, es importante destacar que las alteraciones en los patrones de conectividad reflejan una modificación en la topología y funcionamiento de la red neuronal. De la comunicación entre las diferentes áreas cerebrales dependen las funciones cognitivas, que se van a ver

progresivamente afectadas a lo largo de la evolución de la EA. En los últimos años, la **teoría de redes complejas** se ha introducido para estudiar la compleja organización del cerebro (Bullmore and Sporns 2009). En relación directa con la misma, aparece la **teoría de grafos**, que permite construir la red de conexiones mediante medidas de acoplamiento neuronal. Su aplicación al estudio de la EA con señales tanto de EEG como de MEG ha revelado que se producen cambios estructurales en la topografía de red y en el funcionamiento de la misma (Stam, Jones et al. 2007, He, Chen et al. 2008, de Haan, Pijnenburg et al. 2009, Stam, de Haan et al. 2009, Ahmadlou, Adeli et al. 2010, de Haan, van der Flier et al. 2012, Tahaei, Jalili et al. 2012). Sin embargo, al igual que ocurre con los estudios de acoplamiento funcional, los resultados de éstos son controvertidos,. Por lo tanto, es fundamental seguir profundizando en la caracterización de los patrones de organización y funcionamiento de la red neuronal en la EA.

Capítulo 3. Hipótesis y objetivos

3.1. Introducción	56
3.2. Hipótesis de trabajo	56
3.3. Objetivos de la investigación	57

3.1. Introducción

A continuación, se exponen, en primer lugar, las hipótesis de trabajo de las que parte esta investigación, con el fin de conseguir los objetivos generales propuestos, desde los objetivos específicos.

3.2. Hipótesis de trabajo

En esta Tesis Doctoral se parte de las siguientes hipótesis de trabajo:

1. La afectación funcional progresiva en la EA se expresa tanto en la clínica, como en la exploración neurológica, así como en el rendimiento en pruebas de evaluación neurocognitiva.
2. Los pacientes con EA presentan aspectos característicos en la evaluación neurocognitiva y en la señal digitalizada del EEG analizada mediante métodos espectrales y no lineales.
3. Las alteraciones en la evaluación neurocognitiva se asocian a alteraciones en la señal de EEG, caracterizadas mediante métodos avanzados de procesado de señal espectrales y no lineales.

La utilidad del análisis espectral y no lineal del EEG en la distinción de estados fisiológicos y patológicos ya ha sido demostrada en numerosos estudios (Jeong, Chae et al. 2001, Jeong 2004, Stam 2005, Stam, Jones et al. 2007, Jelles, Scheltens et al. 2008, Kramer, van der Flier et al. 2008, Stam 2010, van Diessen, Numan et al. 2014). Por ello, en esta Tesis Doctoral se han seleccionado este tipo de métodos de procesado de señal para el estudio de pacientes con EA, partiendo de la base de que diferencias entre los EEG, no apreciables de forma visual por el clínico, puedan ser diferenciables tras aplicar este tipo de métodos. Posteriormente se compararán estos resultados con un conjunto de parámetros correspondientes al rendimiento neurocognitivo del grupo de enfermos de EA, analizándose las posibles implicaciones de los resultados obtenidos para la práctica clínica actual y sus limitaciones.

3.3. Objetivos de la investigación

Tras haber explicado las hipótesis de trabajo, a continuación se enumeran los objetivos generales y específicos de la investigación.

3.3.1. Objetivos generales

1. Realizar un estudio clínico de un grupo de pacientes con EA en una consulta ambulatoria de Neurología, que incluya una evaluación neurocognitiva de memoria y funciones ejecutivas, así como una evaluación neurofisiológica de la actividad electroencefalográfica (EEG) analizada mediante parámetros espectrales y no lineales.
2. Determinar en pacientes con EA la asociación de variables clínicas y neurocognitivas con parámetros EEG espectrales y no lineales.
3. Contribuir mediante esta investigación al diagnóstico de la EA.

3.3.2. Objetivos específicos

Para llevar a cabo los objetivos generales, fijamos los siguientes objetivos específicos:

1. **Realizar una evaluación neurocognitiva dirigida a las funciones ejecutivas y memoria mediante pruebas seleccionadas.** En esta investigación se orientó el estudio a los dominios de la memoria y las funciones ejecutivas como un objetivo específico, al demostrarse su afectación precoz en estadios precoces e incluso preclínicos de EA según recientes fuentes bibliográficas.
2. **Realizar un procesamiento de señales EEG de pacientes con EA y grupo control mediante métodos espectrales y no lineales seleccionados.** Para ello, se efectuó una búsqueda bibliográfica de métodos de medidas espectrales y no lineales aplicables a señales biomédicas en general y a registros EEG en particular, y se seleccionaron técnicas novedosas y adecuadas para los objetivos del estudio.
3. **Elaborar de una base de datos de señales EEG de paciente con EA.** Los pacientes provienen del Hospital Universitario Río Hortega y han formado parte del estudio de investigación, de forma voluntaria, y bajo consentimiento informado. Para ello, se obtuvo permiso de la comisión de Investigación y Ética del Hospital. Los EEG fueron realizados en el Servicio de Neurofisiología Clínica del Hospital mediante un electroencefalógrafo digital XLTEK de Natus Medical, Inc. Concretamente, se registraron 5 minutos de actividad EEG en condiciones basales, con el paciente despierto y en reposo.
4. **Revisar el estado actual de la EA.** Se realizó una búsqueda bibliográfica actualizada sobre los aspectos más importantes de la EA en el ámbito clínico, especialmente en relación a la neurobiología, que como sabemos, es el punto de partida de las últimas técnicas diagnósticas, así como de las líneas terapéuticas actualmente en estudio. Se revisaron también los aspectos clínicos más importantes, la metodología diagnóstica y los tratamientos disponibles.

Asimismo, se hizo una revisión detallada de la metodología de evaluación neurocognitiva empleada para el diagnóstico de las demencias en general y la EA en particular, incluyendo las baterías estandarizadas y los test empleados en esta investigación.

5. **Analizar de forma crítica los resultados obtenidos y establecer la posible contribución de la evaluación neurocognitiva y la señal EEG al diagnóstico de la EA**, por medio de la comparación con otros trabajos realizados por investigadores relevantes en la comunidad científica internacional.
6. **Iniciar una línea de investigación multidisciplinar acerca de la evaluación clínica, neurocognitiva y neurofisiológica de pacientes con EA en régimen ambulatorio.**
7. **Publicar y difundir los resultados obtenidos en Congresos Nacionales, Internacionales y Revistas de revisión por pares** incluidas en el *Journal Citation Report*.

Capítulo 4. Material y Métodos

4.1. Introducción	60
4.2. Sujetos	60
4.3. Aspectos éticos y de protección de datos	61
4.4. Variables e instrumentos de medida	61
4.5. Procedimiento	95
4.6. Análisis estadístico	95
4.7. Gestión bibliográfica	97

4.1. Introducción

En este capítulo se explica el procedimiento de recogida de pacientes, desde que llegaron a la consulta de Neurología del Hospital Río Hortega de Valladolid, así como los criterios de elaboración de la Base de Datos, las variables de medida utilizadas en la investigación, tanto sociodemográficas, clínicas, neurocognitivas como neurofisiológicas, el sistema estadístico utilizado para su análisis y los gestores bibliográficos empleados.

4.2. Sujetos

El primer paso consistió en crear una base de datos (variables sociodemográficas, clínicas, neurocognitivas y EEG) formada por enfermos con demencia debida a EA y sujetos control. Todos los sujetos participantes en el estudio han sido captados en el Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, y pertenecen bien al grupo de pacientes con EA o bien al grupo control. Respecto al primer grupo, el contacto inicial se realizó en la consulta de Neurología General, después que los participantes acudieran por primera vez o para revisión de su enfermedad (Wallin and Blennow 1996, Blennow, de Leon et al. 2006), siendo el motivo de consulta mayoritario la pérdida de memoria.

Para mayor claridad, los criterios de inclusión en la investigación para los sujetos de este grupo, se presentan en relación con las dos fases del procedimiento seguido: reclutamiento y evaluación.

1. Fase de reclutamiento:
 - a. Sujeto de ambos sexos de edad igual o superior a 60 años.
 - b. Confirmación de la existencia de una EA probable según criterios del DSM-IV y del grupo NINCDS-ADRDA, tras analizar la historia clínica y pruebas complementarias.
 - c. Existencia de un informador o cuidador disponible.
 - d. Firma del Consentimiento Informado tras haber recibido información sobre la investigación. El Documento de consentimiento Informado se representa en el Anexo J de este trabajo.
2. Fase de evaluación:
 - a. Obtención de un registro electrofisiológico válido en condiciones de vigilia

Los criterios de exclusión fueron:

1. No tener realizado el EEG
2. Existencia de artefactos en las señales EEG que impidieran un adecuado análisis de éstas.
3. Sospecha de otro tipo de demencia al realizar el diagnóstico clínico, diferente a la EA.

En el caso del grupo control, se ofreció participar a aquellos sujetos, con motivos de consulta variables, anamnesis sugestiva de ausencia de deterioro cognitivo, MiniMental >27, exploración neurológica normal y firma del consentimiento informado. Los criterios de exclusión, en este caso, fueron sospecha de deterioro cognitivo y EEG no válido por artefactos.

4.3. Aspectos éticos y de protección de datos

Conviene destacar que la investigación se diseñó respetando la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica. Cada uno de los sujetos y sus cuidadores fueron informados del estudio y preguntados para participar en el mismo, dando su consentimiento por escrito en caso afirmativo. El protocolo fue aprobado por las Comisiones de Investigación y de Ética del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid.

Los investigadores que no estuvieron implicados en la recogida de datos de los participantes en el estudio (p.ej. los investigadores del Grupo de Ingeniería Biomédica, encargados de realizar el procesado de las señales EEG), no tuvieron acceso a los datos personales. Únicamente el equipo médico dispuso de los mismos, como parte de su práctica clínica habitual, y fueron tratados de acuerdo a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y al secreto entre médico y paciente. Los registros EEG se trataron de manera anónima. Por ello, durante las fases de procesado de los mismos y de interpretación de los resultados, en ningún momento se hizo uso de datos susceptibles de protección especial, de acuerdo a la ley de protección de datos, previamente indicada.

4.4. Variables e instrumentos de medida

A continuación se describen las variables sociodemográficas, clínicas, neurocognitivas y neurofisiológicas utilizadas en la investigación, haciendo especial mención a los test neurocognitivos utilizados, que se describen de forma detallada en este apartado.

4.4.1. Variables sociodemográficas y clínicas

Las variables sociodemográficas recogidas fueron: edad, sexo, fecha de nacimiento, fecha de captación en el estudio, lugar de residencia (rural o urbano), nivel educativo (sin estudios, primarios, secundarios, universitarios), actividad laboral que ha tenido o tiene (ama de casa, obrero o empleado, funcionario, otros) y estado laboral (activo, jubilado, incapacitado, otros). Estas variables se utilizaron para analizar, y en su caso eliminar, su posible influencia en los análisis realizados.

Por otro lado, la anamnesis clínica incluyó: antecedentes familiares de demencia, hábitos tabáquico y enólico, antecedente de trastornos afectivos, otras enfermedades somáticas y tratamientos farmacológicos activos. Junto con los datos anteriores, y para realizar el diagnóstico clínico se realizaron una serie de estudios complementarios, de

los cuales se recogieron: analítica y TC cerebral (para detectar la presencia de atrofia córtico-subcortical, enfermedad de gran vaso y/o pequeño vaso). Una vez realizado el diagnóstico clínico, datos adicionales recogidos fueron, la intensidad de la enfermedad (leve, moderada o grave) y la existencia de tratamiento para la misma y con qué fármaco (IACE ó memantina).

4.4.2. Estudios neurocognitivos

Las variables sociodemográficas y clínicas anteriores, se complementaron con la administración de diversos test neuropsicológicos. Concretamente, se administraron a cada enfermo: (i) el MiniMental;(ii) el test Stroop; (iii) el test *Trail-Making*; y (iv) el test TAVEC.

El MiniMental (Folstein, Folstein et al. 1975, Lobo, Ezquerra et al. 1979, Lobo, Saz et al. 1999), es un test de *screening* o cribado, que, junto con la realización de la anamnesis, la exploración neurológica y el resto de exploraciones complementarias, sirvió para realizar el diagnóstico clínico de demencia degenerativa primaria tipo EA, siguiendo los criterios del DSM-IV y del grupo NINCDS-ADRDA.

En relación a las otras pruebas, conviene destacar que actualmente existen gran cantidad de combinaciones de test neuropsicológicos que constituyen baterías y pretenden, o intentan, formar patrones topográficos de deterioro. A partir de éstos, se trata de generar perfiles cognitivos que ayuden al diagnóstico diferencial de las demencias y puedan orientar hacia los grandes grupos etiológicos de demencia: EA, demencia por cuerpos de Lewy, demencia vascular y demencia frontotemporal y sus variantes (Alberca 2011). Se han seleccionado los test indicados previamente por su relativa menor utilización, dentro de las baterías habitualmente en uso en la práctica clínica diaria, así como su orientación al estudio de las funciones ejecutivas y de la memoria. A cada paciente se le aplicó la batería con los test: Stroop (Golden 1975), *Trail-Making* (Tombaugh 2004) y TAVEC (Benedet 1996), según manual.

En cada prueba se analizan una serie de variables que posteriormente se tratará de correlacionar con los hallazgos neurofisiológicos.

A continuación se describen cada uno de los test empleados.

1. Mini-Mental State Examination (MiniMental)

Origen y generalidades

El Mini-Mental State Examination, desarrollado por Folstein y colaboradores en 1975 (Folstein, Folstein et al. 1975), ha sido traducido y adaptado al español por Lobo y colaboradores en 1979 (Lobo, Ezquerra et al. 1979, Lobo, Saz et al. 1999), denominándose Mini-Examen Cognoscitivo. En la adaptación se realizaron algunas modificaciones respecto al original, como la adición de dos nuevos ítems (dígitos en orden inverso y similitudes), aumentando la puntuación de 30 a 35. Posteriormente

revalidaron y normalizaron el Mini-Examen Cognoscitivo (primera versión en castellano), denominando a la nueva versión, más aproximada a la original, MEC-30.

Dominios cognitivos evaluados

El MiniMental, permite detectar el deterioro cognitivo y evaluar su gravedad, así como establecer un seguimiento de los cambios cognitivos en el tiempo, documentando la respuesta del paciente en relación con su tratamiento (Prieto, Delgado et al. 2011).

Las áreas cognitivas exploradas por el MiniMental son:

- Orientación temporal y espacial
- Memoria inmediata
- Atención y cálculo
- Memoria diferida
- Lenguaje y praxis: nominación, repetición, comprensión de órdenes verbales, lectura, escritura espontánea y copia de dibujo.

Metodología

Aunque existen dos versiones, se recomienda utilizar la de 30 puntos porque es la que permite realizar comparaciones con estudios de otras latitudes geográficas. Se presenta en el Anexo F de este trabajo.

Para realizar la prueba se le solicita al sujeto que diga o haga las siguientes preguntas y se puntúa de la siguiente forma:

- Orientación (tanto la temporal como la espacial son 5 puntos cada una): Se le pregunta por el día de la semana (1 punto), fecha (1), mes (1), año (1) y estación del año (1). Se puede considerar correcta la fecha con 1 ó 2 días de diferencia. Para la orientación espacial se le pregunta por el nombre del Hospital (1), la planta (1), la ciudad (1), la provincia (1) y el país (1).
- Memoria de fijación (3 puntos): Se le solicita al sujeto que escuche con atención 3 palabras que debe repetir después, por cada palabra repetida se le otorga 1 punto. Se le avisa que más tarde las tendrá que repetir. Las debe repetir hasta aprenderlas, por ej., pelota, caballo y manzana.
- Atención y Cálculo (5 puntos): Se le pide al paciente que reste de 7 en 7 desde 100 y por cada respuesta correcta se le da 1 punto, se puede comenzar diciendo ¿cuántas son 100 menos 7?, una variante es que deletree la palabra “mundo” de forma inversa y por cada letra correcta se le otorga 1 punto.
- Recuerdo (3 puntos): Debe recordar los 3 objetos que nombró anteriormente y por cada uno se le da 1 punto.
- Nominación (2 puntos): Se muestran 2 objetos y se le pide que los nombre, por ej., un bolígrafo y un reloj, por cada uno se le da 1 punto.

- Repetición (1 punto): Se le pide al paciente que repita la siguiente frase: “Tres perros en un trigal”, ó “Ni sí, ni no ni peros”, ó “El flan tiene frutillas y frambuesas”.
- Comprensión (3 puntos): Se le indica una orden simple: Tomar un papel con su mano derecha (1 punto), doblarlo por la mitad (1 punto) y ponerlo en el suelo (1 punto).
- Lectura (1 punto): Se le pide que lea una frase previamente escrita (no en voz alta) y realice lo que se indique en ella. La frase suele ser “Cierre los ojos”.
- Escritura (1 punto): Se le pide que escriba una oración con sujeto y predicado. Se acepta el sujeto tácito. La frase debe tener sentido.
- Dibujo (1 punto): Debe copiar un dibujo (son dos pentágonos cruzados). Deben estar presentes los 10 ángulos, los lados y la intersección. No se tienen en cuenta el temblor, las líneas disparejas o no rectas.

Versión normalizada

La revalidación y normalización del MiniMental, con su versión en castellano, instrumento de elección para la evaluación cognoscitiva de la población geriátrica, se debe a Lobo y colaboradores (Lobo, Ezquerra et al. 1979, Lobo, Saz et al. 1999), realizada a partir de la primera versión de Tolosa y colaboradores de 1987 pero no validada.

Ha demostrado ser un test sencillo y práctico, no precisa materiales especiales, puede ser administrado por personal no especializado y requiere un corto tiempo de administración. Su interpretación es inmediata; además se ha demostrado la estabilidad de sus puntajes, así como su validez y fiabilidad en procedimientos de tipo test-retest. Se ha comprobado también su fiabilidad mediante la correlación de sus parámetros con otras pruebas neuropsicológicas de forma suficiente para poblaciones provenientes de diferentes campos clínicos: Neurología, Psiquiatría y Geriatria (Lobo, Ezquerra et al. 1979).

También se ha estudiado el funcionamiento y estabilidad de los diferentes ítems en otras patologías además de la EA como la demencia frontotemporal y la enfermedad de Parkinson (Prieto, Delgado et al. 2011). Sus propiedades psicométricas han sido investigadas por López et al (Lopez, Charter et al. 2005), que en general y como puntuación global de todos los ítems, le consideran un buen test discriminativo, aunque también con algunos defectos como el tener ítems muy sencillos, muchos puntos de corte y falta de puntuaciones estandarizadas (internacionales). A pesar de ello, el test se usa desde 1975 y por la mayoría de los profesionales. Tampoco hemos de olvidar el metanálisis de Soubelet (Soubelet and Salthouse 2011) que incluye a 2511 sujetos de diferentes edades evaluados entre 2004 y 2009 en un estudio longitudinal, cuyo objetivo fue evaluar las habilidades cognitivas de dichos sujetos mediante el MiniMental y cómo evolucionan estas habilidades con el tiempo. Sus resultados indican que las principales

funciones estudiadas, lenguaje, razonamiento y memoria, varían en función de la edad y del tiempo, especialmente a partir de los 70 años.

Resultados e interpretación

- El tiempo de corrección es de 5-10 minutos aproximadamente.
- Tanto para el MiniMental de 35 puntos como para el de 30, la puntuación total es la suma de puntuaciones de cada ítem, que es de 0-35 y 0-30 respectivamente. Existen unas puntualizaciones:
 - En ambos casos, el punto de corte para población geriátrica (>65 años) es de 23/24, es decir, puntuaciones ≤ 23 indicarían un posible deterioro cognitivo y ≥ 24 indicarían un funcionamiento cognitivo normal. Hemos de considerar esto como una normal general, que como siempre, *tendrá sus excepciones*, como tendremos la ocasión de comprobar en nuestra investigación (Carnero Pardo and del Ser 2007).
 - En adultos, el punto de corte recomendado para el MiniMental-35, es de 27/28, por lo que puntuaciones ≤ 27 se consideran indicativas de un posible deterioro cognitivo *incipiente*.
 - Existen además puntuaciones normativas del rendimiento cognoscitivo en la población general geriátrica, globales y estratificadas por tramos de edad (65-69, 70-74, 75-79, 80-84 y ≥ 85) y por escolarización (sin estudios, estudios mínimos, medios y universitarios).
 - Las tablas de puntuación del MiniMental de 30 puntos se pueden consultar en el estudio de Lobo y colaboradores (Lobo, Saz et al. 1999)
- Cuando concurren circunstancias especiales como analfabetismo o déficit sensorial grave (ceguera, hemiplejía que impida escritura, etc) ha de recalcularse el resultado en base al número de ítems que se hayan podido aplicar. En este caso puede haber un sesgo en los resultados.

Limitaciones y fortalezas

Si bien es indudable que el MiniMental es el instrumento más utilizado internacionalmente como herramienta para la detección, evaluación y seguimiento del deterioro cognitivo y demencia (Ismail, Rajji et al. 2010), presenta una serie de limitaciones:

1. Escasa validez de contenido, especialmente en relación a la memoria. A pesar de que el elemento principal, o al menos uno de los más importantes para el diagnóstico de demencia es la alteración de la memoria, sólo 6 de los 30 puntos evalúan este dominio (memoria inmediata y diferida).
2. La validez discriminativa es relativamente discreta. Se dispone de un metanálisis de la utilidad diagnóstica del MiniMental (ACP Journal, 1991) que muestra unos valores de sensibilidad y especificidad moderados (0.87 y 0.82, respectivamente).

3. Existe un importante sesgo cultural. En este sentido, es poco sensible en sujetos con buen nivel cultural y poco específico en sujetos con bajo nivel educativo, siendo además difícilmente aplicable a analfabetos. Se desaconseja su uso, por lo tanto, en poblaciones con bajo nivel educativo ya que la corrección de puntuaciones no soluciona este problema (Rosselli, Tappen et al. 2006, Scazufca, Almeida et al. 2009).
4. Su fiabilidad es limitada, tanto en su versión original en inglés como en español (0.64) (Lobo, Saz et al. 1999).
5. No es tan rápido ni fácil de aplicar, en especial en sujetos con deterioro cognitivo de cierta severidad o con nivel educativo bajo.
6. Es poco sensible al cambio en sujetos con buen nivel cultural y sin deterioro, pues se alcanza fácilmente la puntuación máxima (fenómeno techo).
7. Existen múltiples versiones y su aplicación no está bien estandarizada. Las variaciones se encuentran en las palabras a recordar, la forma de aplicar la prueba de atención y cálculo, el dibujo a realizar, los objetos a denominar, el orden de aplicación de los ítems de lenguaje o la orden a cumplimentar.
8. No ha sido evaluado de forma objetiva para el DCL.

Las limitaciones han sido tratadas especialmente en los estudios de Scazufca (Scazufca, Almeida et al. 2009), Rosselli (Rosselli, Tappen et al. 2006), e Ismail y colaboradores hacen una comparativa de test breves en los que algunos investigadores son partidarios de continuar utilizando el MiniMental como test de cribado y otros no (Ismail, Mulsant et al. 2013).

2. Test de Stroop

Origen y generalidades

En español, Test de Colores y Palabras, fue desarrollado por Charles J. Golden, en 1978, a partir de versiones anteriores como los de estudios del propio Stroop en 1935. Es uno de los test más antiguos y más ampliamente utilizados en Psicopatología para examinar la atención y la inhibición de respuesta. El primer informe publicado se debe a Cattell (1886).

En su formato original, los sujetos deben: a) leer palabras que son nombres de colores; b) nombrar el color de ítems no verbales y c) nombrar el color del ítem, que es una palabra, impresa en color, ambos no correspondientes, (p. ej., la palabra “rojo” impresa en color azul). Se mide el tiempo de las tres secciones del test y los fallos que cometen. Finalmente se calculará una ecuación correspondiente a la denominada “interferencia”. El efecto de la respuesta inhibitoria se debe al enlentecimiento de la segunda y sobre todo tercera parte, por la dificultad de nombrar el color de los ítems y de los ítems de color incongruente, por la denominada interferencia, que se explicará más adelante (Bondi, Serody et al. 2002).

Es un test clínico de fácil aplicación, rápida administración (unos cinco minutos), válido y fiable, eficaz tanto para la evaluación de disfunciones cerebrales

como para la de psicopatologías en general. Puede administrarse como test único o formando parte de una batería neuropsicológica. Existen varias versiones, con formatos, instrucciones y tiempos diferentes. En esta investigación, se ha utilizado la versión normalizada.

Se desarrolló a partir de investigaciones de psicólogos experimentales, que observaron que la identificación de colores era siempre más lenta en adultos que sabían leer que la lectura de los nombres de los colores. Así, tenemos las investigaciones de Cattell en 1886, Brown en 1915 y Ligon en 1932, que expusieron sus teorías por las que nombrar colores era siempre más lento que leer palabras. Posteriormente Stroop en 1935 sugirió que la diferencia entre ambas tareas se debía a que los colores estaban asociados a una variedad de respuesta conductual, mientras que las palabras sólo a un tipo de respuesta conductual, la lectura. Así diseñó el test que lleva su nombre como Test Stroop de Colores y Palabras. Sobre los estudios de Stroop se realizaron después gran cantidad de experiencias. Ha resultado ser una prueba muy fiable en la identificación de diferencias individuales (Jensen & Rohwer, 1966) y por su naturaleza en cierto modo paradójica (Dyer, 1973; Bonis, 1968). Se ha investigado mucho sobre el Stroop a nivel cognitivo, sobre la personalidad, en Psicopatología y en el diagnóstico y comprensión de disfunciones cerebrales orgánicas, especialmente en la EA (Bondi, Serody et al. 2002, Hutchison, Balota et al. 2010, Ben-David, Tewari et al. 2014).

Dominios cognitivos evaluados

Se trata de un test que ha demostrado examinar procesos psicológicos básicos útiles en el estudio de la Neuropsicología humana y de los procesos cognitivos. Las dimensiones básicas que evalúa, que se asocian con la flexibilidad cognitiva, la resistencia a la interferencia procedente de estímulos externos, la creatividad, la psicopatología y la complejidad cognitiva, juegan un papel importante en numerosos procesos cognitivos interrelacionados que determinan la habilidad individual para afrontar el estrés cognitivo y la capacidad para procesar órdenes complejas. Así, este test, puede ser útil en campos tan importantes como la Neuropsicología, Neurofisiología, estudio de la personalidad y procesos cognitivos en Psicopatología.

Evalúa la capacidad de cambio de una estrategia inhibiendo la respuesta habitual y ofreciendo una respuesta diferente ante otro estímulo. Los resultados demuestran reiterativamente en los primeros estudios de Stroop y posteriores, que la latencia de respuesta del sujeto aumenta cuando la palabra es incompatible con el color con que está impresa.

Este test llamaba la atención por la conducta de los sujetos en la lámina en que no coincidía el nombre de cada color con el color de la tinta usada para imprimirlo. Se comprobó que cuando se pedía al sujeto que leyese las palabras lo hacía tan rápidamente como cuando las palabras estaban impresas en tinta negra, pero que cuando se le pedía que nombrase el color de la tinta con que estaba escrita la palabra, el tiempo aumentaba en casi un 50%. Esta gran disminución de la velocidad de identificación de los colores se conoce como “efecto de interferencia color-palabra” (Stroop 1935)

Se han realizado otras versiones empleando otras palabras (White, 1969), y otros símbolos como flechas (Shor, 1970); sin embargo, no se encontró correlación entre la interferencia del Stroop y la interferencia medida por estos test. Esto indica que hay un factor especial de relación entre el citar colores y el leer palabras, que no se halla presente en el resto de las versiones, y a dicho factor se deben los resultados únicos y fiables obtenidos con el Stroop (Dyer, 1972).

Algunos estudios neuropsicológicos han demostrado que la interferencia del Stroop se produce como consecuencia de interferir el proceso verbal y no en la fase de respuesta ni en la confusión del sujeto (Wheeler, 1977). Parece que los estímulos de este test activan un proceso automático de respuesta verbal que interfiere con el nombramiento de los colores aprendido conscientemente. El sujeto realiza la tarea o bien ejecutando las dos respuestas secuencialmente (1-lectura de la palabra>>>2-nombramiento del color) o bien suprimiendo mediante el control voluntario la respuesta automática de lectura de palabras (Golden, 1976).

La originalidad del Stroop radica en el hecho de que la palabra coloreada suscita una respuesta verbal automática que requiere muchas de las mismas funciones neuropsicológicas que son necesarias para nombrar los colores. Además, la velocidad de ambas reacciones (leer palabras y nombrar colores) es tal, que la respuesta de leer palabras ocupa los canales neuropsicológicos que, al mismo tiempo, la respuesta de nombrar colores necesita para ser procesada. En otras versiones, por ejemplo, la de flechas y direcciones, la velocidad del proceso es mucho menor.

Los procesos automáticos no consumen atención, no disminuyen la velocidad de procesamiento, en definitiva, no consumen recursos ni están sometidos al control del sujeto, habiéndose adquirido mediante aprendizaje. Los procesos controlados, sí requieren esfuerzo y consumen recursos, hallándose implicadas tareas complejas, no necesariamente rápidas, entre ellas la capacidad atencional y ejecutiva (Milliken y Lupianez, 1999).

Todo esto, indica, que la lámina de interferencia del Stroop, mide básicamente, la capacidad del individuo para separar los estímulos de nombrar colores y palabras. Ciertas personas pueden hacerlo y suprimir la respuesta de lectura concentrándose en la tarea de nombrar los colores; otras personas no son capaces de suprimir el nombramiento de la palabra y han de procesar tanto la palabra como el color antes de responder; finalmente, en otros sujetos, las respuestas de palabra y color están muy confundidas debido a niveles altos de interferencia.

Los estímulos de Stroop, afectan por tanto, a niveles básicos, a la capacidad del sujeto para clasificar información de su entorno y reaccionar selectivamente a esa información. Por este motivo, este test es útil en la investigación de una amplia serie de procesos psicológicos fundamentales, tanto en personas normales como discapacitados.

Según autores, las funciones y utilidad del Stroop se pueden resumir en:

1. El Stroop se aplica para medir procesos cognitivos muy diversos relacionados con las funciones ejecutivas como la flexibilidad (Fisher, Freed y Corkin, 1990), atención selectiva (Ben-David, Tewari et al. 2014) y la capacidad de inhibición de respuestas automáticas, capacidad propia y vinculada específicamente al lóbulo frontal (Milham, Banich y Barad, 2003).
2. Otros autores añaden la capacidad de velocidad de procesamiento de información (Ben-David, Tewari et al. 2014). La lectura de palabras es más rápida que la de colores y el aumento de la latencia de interferencia se atribuye a varias posibilidades, según autores:
 - a. Los procesos automáticos (lectura) interfieren con los controlados (nombramiento de color).
 - b. Lindfield y Wingfield (1999) relacionan los déficits inhibitorios con la lentitud de la velocidad de procesamiento de la información.
 - c. Jin y Chen (2001) estudiaron la influencia de dos mecanismos (inhibición y habituación) en el proceso de atención selectiva de la memoria de trabajo en condiciones en las existía o no interferencia a la distracción. Los resultados sugirieron que la distracción de la inhibición influye en la codificación, almacenamiento y procesamiento de la memoria de trabajo; la habituación influye en la codificación y el almacenamiento, pero no el procesamiento de la memoria de trabajo.
3. Se utiliza ampliamente en la detección de disfunciones cerebrales que afectan a la atención (Armengol y Gavanaugh, 2003), atención selectiva (Sabri, Melara y Algom, 2001) y atención dividida (Mackin, 2002). Su ejecución requiere de los procesos puestos en marcha para realizar una determinada acción (nombrar el color en que está escrita una palabra, mientras se debe impedir la intrusión de un proceso automático (la lectura de una palabra), elicitado por el mismo estímulo. Aquí ejerce un papel importante el cíngulo anterior y sus conexiones con los lóbulos frontales, especialmente con el hemisferio izquierdo, implicada en la formación de asociaciones de palabras y relacionada con el procesamiento de tipo verbal y, la otra, más superior, implicada en el procesamiento de tipo visuoespacial.
4. Posner sugiere que este circuito de conexiones lleva a cabo la función cognitiva atribuida al componente de la memoria de trabajo (Baddeley, 1986).

El test Stroop se usa como instrumento para la detección de disfunciones cerebrales, de forma aislada o incluido en otras baterías neuropsicológicas (McPherson, Fairbanks et al. 2002, Pena-Casanova, Quinones-Ubeda et al. 2009, Piquard, Derouesne et al. 2010, Coubard, Ferrufino et al. 2011, Moreira, Lima et al. 2014). Es especialmente sensible en el estudio o diagnóstico de patologías de lóbulo frontal, ya que no hay muchos test que estudien este área (Cipolotti, Healy et al. 2015). Tiene también capacidad para diferenciar entre pacientes psiquiátricos y orgánicos.

Su implicación en estas funciones, hace al Stroop especialmente útil para el estudio neurocognitivo de la EA en el ámbito de su disfunción ejecutiva, siendo especialmente sensible en los estadios precoces de la enfermedad (Bondi, Serody et al. 2002, Hutchison, Balota et al. 2010, Harrington, Chiang et al. 2013, Ben-David, Tewari et al. 2014).

Metodología

Se presenta en tres páginas que pueden verse en el Anexo G. La primera página contiene 100 palabras de colores escritos en tinta negra. La segunda es una página con 100 “X” impresas en color. La tercera es una página de color-palabra con las 100 palabras de la primera página impresas en los colores de la segunda página (sin que coincidan el color y la palabra). Se pide a los sujetos que lean las columnas de estímulos durante 45 segundos. Se obtienen tres puntuaciones: (i) lectura de palabras (página uno), (ii) denominación de colores (página dos), y (iii) denominación del color de impresión de palabras de colores (página tres). Se calcula una puntuación de interferencia.

La primera versión del Stroop contenía una hoja con las palabras “rojo”, “verde”, “marrón”, “azul” y “púrpura” impresas en 10 columnas y 10 filas. Todas las palabras estaban impresas en tinta de color diferente al indicado por la palabra (p. ej., la palabra “rojo” podía estar impresa en cualquier otro color que no fuera rojo). La segunda lámina del test estaba formada por pequeños rectángulos de colores y la tercera por las palabras de los colores citados impresas en tinta negra.

Para el desarrollo de una versión normalizada, fue necesario analizar las formas disponibles, que tenían algunas características diferentes:

- a) Número de colores. La versión original del Stroop constaba de 5 colores. En versiones posteriores se utilizaron 3, 4 y 5 colores (Thurstone & Mellinger, 1953; Broverman, 1960). Golden (1975) comparó los resultados utilizando versiones con 3, 4 y 5 colores sin encontrar diferencias estadísticamente significativas, por lo que se escogió la versión más simple de 3 colores a la hora de construir la versión normalizada.
- b) Forma de presentación de los colores en la segunda lámina. Los estímulos usados para presentar los colores han sido muy variados, como rectángulos, círculos, cruces, esvásticas y sílabas sin sentido (Stroop, 1935; Jensen, 1965; Golden, 1974). Lo que es estrictamente necesario es que los colores de los estímulos usados en la lámina de los colores coincidan con los colores incluidos en la lámina de interferencia color-palabra. En esta última, se presentan palabras (p.ej., ROJO) y no estímulos coloreados, lo que hace que el color parezca más claro de lo que en realidad es por efecto de los espacios en blanco. Por este motivo, se decidió utilizar un estímulo similar (la palabra) en la lámina de colores. Pero también era necesario que el estímulo no tuviera valor semántico, por lo que se pensó que la presentación más adecuada sería formar grupos de “X”, concretamente, grupos de cuatro “X” para mantener un número de signos muy similar al de los nombres de los colores (AZUL, ROJO, VERDE).

- c) Presentación de los elementos. La mayor parte de las versiones del Stroop consistían en matrices de 10 x 10 ó de 5 x 20 elementos, que, a su vez, podían leerse por filas ó columnas. Estos detalles no tendrían mayor importancia en sujetos normales, pero en caso de sujetos con deficiencias (p.ej., daño cerebral) podrían desorientarse en la lámina al tener que leer por filas (Silverstein, 1965). Para reducir estos problemas, en la versión normalizada se adoptó el formato de 5 columnas de 20 elementos, indicándose a los sujetos que trabajasen por columnas. Esto reduce la dificultad de los cambios de orientación espacial y, además permite imprimir el test en hojas de papel de tamaño normalizado A4.
- d) Forma de puntuación. Se han empleado fundamentalmente 2 métodos de puntuación: (i) tiempo que se tarda en completar 100 elementos y (ii) número de elementos realizados en cierto lapso de tiempo. Aunque varios estudios demostraron que, en personas normales, los resultados de ambos métodos son iguales, se ha preferido el segundo con un tiempo de 45 segundos por varias razones:
- ✓ El test tiene un tiempo límite. En ciertos sujetos discapacitados para completar 100 elementos pueden necesitar de 10 a 15 minutos sin que ello añada información útil.
 - ✓ La versión de 45 segundos se puede usar tanto para la aplicación individual como para el grupo.
 - ✓ La realización de 100 elementos puede producir una gran frustración en niños pequeños y personas discapacitadas y llevar a que rehúsen continuar o producir otros problemas similares.

Versión normalizada

La versión normalizada, de Golden (1975), consta de 3 láminas, conteniendo cada una 100 elementos distribuidos en 5 columnas de 20 elementos cada una. El contenido de cada lámina se describe a continuación:

- La primera lámina está formada por las palabras “ROJO”, “VERDE” y “AZUL”, ordenadas al azar e impresas en tinta negra en una hoja de tamaño A4. No se permite que la misma palabra aparezca dos veces seguidas en la misma columna.
- La segunda lámina consiste en 100 elementos iguales (“XXXX”) impresos en tinta azul, verde o roja. El mismo color no aparece dos veces seguidas en la misma columna. Los colores no siguen el mismo orden de las palabras de la primera lámina.
- La tercera lámina consiste en las palabras de la primera lámina impresas en los colores de la segunda, mezcladas ítem por ítem. El primer ítem (la palabra) es el color del ítem uno de la primera lámina impreso en la tinta del color del ítem uno de la segunda lámina. No coincide en ningún caso el color de la tinta con el significado de la palabra.

Existen estudios específicos de validez y fiabilidad de este test, un ejemplo es el realizado por Maureira y colaboradores en 2014 (Maureira, 2014).

Resultados e interpretación

- Sistema de puntuación:

El test de Stroop es aplicable tanto individualmente como en grupo. En este segundo caso, sólo puede hacerse cuando se trata de sujetos que no van a necesitar ayuda individual, como estudiantes mayores, adultos, pero no en poblaciones disminuidas, personas con problemas cerebrales, esquizofrenia, etc. En el test Stroop se obtienen 3 puntuaciones principales:

P: número de palabras leídas en la primera lámina

C: número de elementos realizados en la lámina de los colores (segunda lámina)

PC: número de elementos realizados en la tercera lámina

Los errores no se cuentan pero reducirán la puntuación total ya que harán que el sujeto repita el elemento y correrá el tiempo.

- Cálculo de la Interferencia(I):

La fórmula para calcular el valor de PC estimado (PC_{est}) es la siguiente:

$$PC_{est} = \frac{C \times P}{C + P}, \quad (4.1)$$

y la I es igual a:

$$PC - PC_{est} = PC - \frac{(C \times P)}{C + P}. \quad (4.2)$$

La PC_{est} debe obtenerse con esta fórmula en todos los casos. Dicha fórmula deriva de suponer que la forma más sencilla de leer la lámina PC es leer primero la palabra y después nombrar el color. De forma que el tiempo necesario para resolver un elemento en la tercera lámina sería la suma del tiempo de leer una palabra más el tiempo de nombrar un color.

El tiempo para nombrar un elemento de PC sería:

$$\frac{45}{P} + \frac{45}{C} = \frac{45(P+C)}{P \times C}. \quad (4.3)$$

El número de ítems realizados en 45 segundos será:

$$\frac{45}{\left[\frac{45(P+C)}{P \times C} \right]}, \quad (4.4)$$

que es igual a:

$$\left[\frac{1}{(P+C)/(P \times C)} \right] = \frac{P \times C}{P+C} \quad (4.5)$$

- Factores que interfieren en la puntuación:

Dado que la puntuación de la interferencia proviene de las obtenidas en las láminas de lectura y colores, no necesita ser corregida en función de la *edad*. En teoría, la puntuación media es 0 y la desviación típica es 10. Los sujetos con puntuación superior a 0 tienen una alta resistencia a la interferencia, lo cual no es muy significativo a la hora del diagnóstico de disfunciones cerebrales orgánicas pero sí como instrumento de investigación. Las puntuaciones de interferencia se calculan sobre las puntuaciones directas de P, C, y PC ya corregidas por la edad.

La edad influye de forma diferente en los niños, dependiendo sobre todo de la diferenciación en la lectura de palabras y en la nominación de los colores, pero no nos vamos a detener ya que no es objeto de nuestra investigación.

En teoría, esta puntuación corregida debe medir una dimensión pura de flexibilidad cognitiva, siendo de gran utilidad para individuos con alto o bajo potencial de flexibilidad cognitiva, adaptación al estrés cognitivo y creatividad. A diferencia de otros test, éste se ve poco afectado por el *rendimiento del individuo*. El rendimiento real, depende de muchos factores como la oportunidad, capacidades físicas, apoyo de otros, cociente intelectual, etc., los cuales no son evaluados por el Stroop.

Existen también varios estudios en relación a la influencia del *sexo*. Por regla general existe la idea de que las mujeres tienen una mayor capacidad para nombrar los colores (Brown, 1915; Ligon, 1932; Stroop, 1935; Jensen, 1965). Pero luego, en la lámina de colores-palabras, es decir, en la interferencia, las cosas no están tan claras. No obstante, existe un estudio de Golden (Golden, 1974) bastante amplio donde se comparan 117 mujeres y 102 varones. En él, no se encontraron diferencias significativas en las 2 primeras láminas y sí en la 3ª a favor de las mujeres. No se hallaron tampoco diferencias estadísticamente significativas entre ambos para la interferencia. Así que en todo caso, las diferencias entre los dos grupos son pequeñas e intrascendentes en la clínica e investigación.

- Cálculo de puntuaciones T:

La puntuación T (puntuación típica, con media 50 y desviación típica de 10) se corrige según la edad, siguiendo unos datos normalizados, presentados en la tabla D.1 del Anexo D.

Obviamos las franjas de edad infantil que no son objeto de nuestra investigación:

1. Adultos jóvenes (de 16 a 44 años): La puntuación T se obtiene a partir de las puntuaciones directas y consultando las puntuaciones normalizadas que se presentan en la tabla D.1 del Anexo D. La interferencia se obtiene a partir de la fórmula que ya conocemos.
2. Adultos de 45 a 64 años: La puntuación directa se incrementará como se indica a continuación:
 - P corregida por edad: $P+8$
 - C corregida por edad: $C+4$
 - PC corregida por edad: $PC+5$

Con las edades corregidas se puede usar la tabla D.1, expuesta en el Anexo D, para determinar la puntuación T y la interferencia se calculará a partir de las puntuaciones corregidas por la edad.

3. En adultos mayores, las correcciones a realizar por la edad son las siguientes:

- P corregida por edad: $P+14$
- C corregida por edad: $C+11$
- PC corregida por edad: $PC+15$

Igual que en el caso anterior, con las edades corregidas, se usarán los valores expuestos en la tabla D.1 del Anexo D, para determinar T y la fórmula conocida para calcular la interferencia.

En general, en todo tipo de análisis, para considerar significativa una diferencia en puntuaciones, ésta debe ser de al menos 10 puntos T. Los límites considerados normales se encuentran entre 35 y 65 puntos T en cualquiera de las puntuaciones.

- Perfiles más frecuentes de puntuación:
 - Puntuaciones bajas en palabras:
 - P muy baja (<50) con C y PC normales.
 - Corresponde a la dislexia pura, es decir, incapacidad para leer sin observarse otras carencias.
 - Si la lentitud en la lectura se debe a problemas psiquiátricos o rechazo a leer, se producirá una interferencia normal o alta.
 - Es una técnica útil en el diagnóstico de niños discapacitados.
 - Todas la puntuaciones son bajas:
 - Se asocia a lesiones de hemisferio izquierdo o difusas (demencias).
 - Puede asociar dificultad en la pronunciación (disartria) o con perseveración (repetición de la misma respuesta), que orienta a lesión de lóbulo frontal izquierdo. En estos casos, la interferencia suele ser poca. Si es normal, la patología es más difusa.

- P normal; C y PC bajos:
 - Suele asociarse a lesiones cerebrales de hemisferio derecho.
 - Causan incapacidad para clasificar las claves de color.
 - En algunos casos más raros (Golden, 1977) este patrón se debe a la incapacidad para citar verbalmente los colores.
- P y C normales; PC bajo:
 - Este patrón se suele asociar con lesiones prefrontales aisladas, izquierdas o bilaterales.
 - Es sensible a formas tempranas de atrofia cerebral que afecta a estas áreas (EAP) y atrofiaciones posteriores como las producidas por abuso crónico de drogas.
- Todas las variables son normales:
 - Sujetos normales.
 - Daños cerebrales recuperados, reducidos o en hemisferio derecho.
 - Stroop normal suele descartar daño amplio y progresivo, con interferencias significativas en la conducta. En caso de este último, orientar a patología psiquiátrica o de otro tipo, más que a una disfunción cerebral.

Es importante observar cómo realiza el sujeto el test y no sólo la puntuación que obtiene:

- Si tiene dificultades para seguir el orden de las columnas, aunque lo intente, puede ser que tenga dificultades de orientación espacial que orienten a patología de hemisferio derecho.
- La perseveración suele acompañar a las lesiones de hemisferio izquierdo.
- Puntuaciones bajas debidas a dificultad para contener la frustración, negándose a seguir la tarea, o mostrando reacciones de ira, suelen indicar desórdenes psiquiátricos o lesiones cerebrales agudas, aunque dichas lesiones son lo suficientemente severas para producir otra sintomatología hemisférica.
- Finalmente, aunque el test puede usarse en personas de bajo nivel cultural, es necesario que no sean analfabetos, para no cometer errores en caso de patologías de hemisferio izquierdo.

Algunos datos que permiten el diagnóstico diferencial entre la patología psiquiátrica y la orgánica son:

- Los pacientes psiquiátricos suelen obtener valores normales en las tres puntuaciones, con medias hasta un 10% más bajas que los normales (Golden, 1976), u obtener un valor P y PC bajo y C normal o alto. Es decir, según Golden, la C podría discriminar entre ambos, debiendo en caso de sospecha de esquizofrenia, repetirse dos veces el test.

- Hay que tener en cuenta que el uso de medicamentos psicótrópos puede afectar a los resultados y confundir los efectos con la existencia de daño cerebral.

Limitaciones y fortalezas

Como tal, es un test que tiene una serie de aspectos positivos (Golden, 1975):

- Administración en un tiempo corto
- Precisa un nivel educativo básico
- No está sujeto a influencias culturales
- Se traduce con facilidad a diferentes idiomas

Sin embargo, ha de utilizarse con prudencia, debiéndose conocer sus limitaciones (Golden, 1975):

- Las alteraciones en la lectura de palabras se relacionan con lesiones en hemisferio izquierdo.
- Las alteraciones en el nombramiento de colores pueden deberse a:
 - Lesiones en hemisferio derecho: si la dificultad se debe a la capacidad en el reconocimiento y clasificación de un estímulo de color.
 - Lesiones de hemisferio izquierdo: si la dificultad está en no poder atribuir un nombre al estímulo de color.

3. Trail Making Test

Origen y generalidades

El *Trail-Making*, test de los senderos o test de trazo, está entre los test neurocognitivos más habituales en la práctica clínica diaria (Rabin, Barr et al. 2005), en parte por ser uno de los más sensibles al daño cerebral (Reitan and Wolfson 1994). Inicialmente, formaba parte de la denominada *Army Individual Test Battery* en 1944 y después fue incorporado a la *Halstead-Reitan Battery* (Reitan and Wolfson 1994). El estudio original es de Partington y Leiter, conocido como *The Partington Pathways Test* de 1938 (Partington J et al, 1949).

Como se explicará más adelante, el *Trail Making* consta de dos partes, A y B. La alternancia requerida para realizar la parte B implica una habilidad ejecutiva, además de otras funciones como velocidad psicomotora y visuomotora, que deben coordinarse para poder realizar adecuadamente esta parte del test (Lezak, Howieson et al. 2004). Estudios recientes sugieren que con el paso de la edad, las puntuaciones del test decaen, no siendo un parámetro tan independiente como inicialmente parecía (Ivnik, Malec et al. 1996; Rasmusson, Zonderman et al. 1998). Es además una herramienta fundamental para evaluar la atención como también se explicará.

Dominios cognitivos evaluados

El *Trail Making* es una prueba muy sensible al daño cerebral en general, por lo que es muy utilizado en la práctica clínica diaria.

De manera fundamental y amplia, estudia el dominio de la atención y, además, otros tan importantes como la exploración y velocidad visual y, a partir de ésta, la coordinación visuomotora, la flexibilidad mental, la alternancia conceptual y la función motora (Tombaugh 2004).

Concretamente, el *Trail Making*, parte A, evalúa atención y velocidad de procesamiento fundamentalmente. Por su parte, el *Trail Making*, parte B, más largo y con más interferencia visual de ítems, mide flexibilidad cognitiva, considerada tarea ejecutiva propiamente dicha (Tombaugh 2004).

Metodología

Se trata de una prueba neuropsicológica dividida en dos partes que consiste en la realización de un trazado mediante un lápiz sobre una hoja que exhibe números (la parte A) y números y letras (la parte B). Se presenta en el Anexo H (Tombaugh 2004).

La parte A consta de veinticinco números que el sujeto debe unir consecutivamente de la forma más rápida que pueda sin levantar el lápiz del papel, contabilizándose el tiempo en segundos y los fallos que comente, aunque, según estudios, puede contabilizarse sólo el tiempo de ejecución (Tombaugh 2004).

La parte B consiste en la unión alternativa de un número y una letra, conservando el orden de sucesión de los números y el orden alfabético de las letras, extendiéndose los números del uno al trece y las letras de la A a la L. Se contabilizará también el tiempo en segundos y los errores cometidos, aunque, lo mismo que sucedía con la parte A, según estudios, puede contabilizarse solo el tiempo de ejecución (Tombaugh 2004).

Versión normalizada

La versión normalizada clásica por excelencia es la de Tombaugh (Tombaugh 2004), existiendo numerosos estudios internacionales de validez y fiabilidad (Rabin, Barr et al. 2005, Ashendorf, Jefferson et al. 2008). Se encuentran también datos normativos latinoamericanos (Fernández, Marino et al. 2002) y otros estudios norteamericanos e italianos que ofrecen datos normativos y psicométricos para cuantificar los resultados del test. Por regla general, se cuantifica solamente el tiempo de ejecución y no los fallos cometidos y se engloba dentro del percentil correspondiente a su edad y nivel educativo, diferenciándose para las partes A y B. Los datos normalizados más utilizados se muestran en la tabla E.1 del Anexo E.

Según todas estas investigaciones, el *Trail Making* posee una alta sensibilidad para detectar deterioro cognitivo en estadios precoces (Verhulsdonk, Hellen et al. 2015)

y la capacidad de evaluar diferentes niveles de deterioro cognitivo (Bastug, Ozel-Kizil et al. 2013). De hecho, Chen y colaboradores consideran que es uno de los test que mejor discrimina entre la EA presintomática y los sujetos no demenciados (Chen, Ratcliff et al. 2000). Es especialmente válido para la evaluación del daño cerebral frontal, sobre todo la parte B (Spikman, Deelman et al. 2000). Puede dar también información en enfermedades como la encefalopatía tóxica crónica (Nilson, Barregard et al. 1999).

En resumen, el *Trail Making* se utiliza bien para estudiar el dominio atencional y la función ejecutiva frontal, siendo válido aisladamente o formando parte de baterías neuropsicológicas estandarizadas (McPherson, Fairbanks et al. 2002, Pena-Casanova, Quinones-Ubeda et al. 2009, Pena-Casanova, Quinones-Ubeda et al. 2009, Pena-Casanova, Quinones-Ubeda et al. 2009, Molinuevo, Gomez-Anson et al. 2011, Martyr and Clare 2012).

Resultados e interpretación

Las variables consideradas en el *Trail Making* son: (i) el tiempo de realización de las dos partes A y B, y (ii) los fallos cometidos en cada una, teniendo en cuenta fundamentalmente la edad. La tasa de error de forma aislada es difícil de interpretar, ya que en algunas series hasta el 34.7% de los sujetos sanos cometían 1 error (Ruffolo, Guilmette et al. 2000). Stuss y colaboradores encontraron un factor predictivo positivo en relación con la existencia de daño cerebral frontal para la existencia de más de 1 error (Stuss, Bisschop et al. 2001). Según ellos, existen tres tipos de errores claramente establecidos:

1. Errores secuenciales o de procedimiento, por indicar mal el número o letra, ya sea de la parte A o B.
2. Errores perseverativos, fallo reiterativo de procedimiento, de número a letra, o viceversa, sólo de la parte B.
3. Errores de proximidad, de unión entre dos números por estar próximos entre sí, aunque no sean correctos.

El estudio clásico de Tombaugh estratifica de forma normalizada los resultados de 911 sujetos por edad y nivel educativo, concluyendo que estas dos son las principales variables que pueden influir en el test, fundamentalmente la primera (Tombaugh 2004). En este estudio se presentan las tablas estandarizadas por edad y nivel educativo, aunque normalmente, los resultados del *Trail Making* se presentan como se ha indicado anteriormente. Ashendorf y colaboradores, proponen en su investigación unos datos normativos del total de errores en sujetos sanos, sujetos con DCL y demencia (Ashendorf, Jefferson et al. 2008). Ivnic propone también una tabla de percentiles para estratificar los resultados del test (Ivnic et al. 1996).

El test es considerado de tanta utilidad en la práctica clínica diaria que Bastug y colaboradores proponen un formato oral, para aquellos casos en que existe una discapacidad motora e incluso visual (Bastug, Ozel-Kizil et al. 2013).

Limitaciones y fortalezas

Como acabamos de decir, es un test muy sensible y útil para el estudio y diagnóstico del daño cerebral, y, dentro de éste, para el estudio de la disfunción ejecutiva de la EA, como muestra la investigación de Cahn (Cahn, Salmon et al. 1995). Sin embargo, como posibles limitaciones, queda claro y establecido que existe una influencia significativa de la edad a partir de los 60 años, lo cual es coherente con la disminución de la velocidad de procesamiento de la información (Spreeen y Strauss, 1991). Menos influencia, pero también a tener presente, es la del nivel educativo.

4. TAVEC (Test de Aprendizaje Verbal España Complutense)

Origen y generalizades

El TAVEC es la versión española (M.J. Benedet y M. A. Alejandre) de la americana CVLT (*California Verbal Learning Test*) (Delis, Kramer, Kaplan y Ober, 1987). Es un instrumento neurocognitivo específico para la evaluación de la memoria y capacidad de aprendizaje, y por su estructura, de la atención y habilidades ejecutivas, al utilizar estrategias de aprendizaje.

Tiene sus primeros antecedentes en las listas de aprendizaje de elementos verbales de Ebbinghaus (1885), siendo los antecesores más próximos el Test de las 15 palabras de Rey (1958) y los derivados de él, entre ellos la primera versión americana de 1987. De hecho, la línea de investigación del TAVEC en España, es similar a la que en su día se siguió con el CVLT, lo que facilita una potencial comparación de resultados obtenidos tanto en investigación como en clínica.

En el TAVEC se utilizan listas de aprendizaje de elementos verbales, concretamente 3 listas para aprendizaje, interferencia y reconocimiento. A la hora de interpretar los resultados, éste va más allá que su homólogo americano, ya que considera un modelo de memoria que se integra en las teorías de modularidad de la mente, permitiendo superar el denominado modelo multialmacén. Así se determinará o no la normalidad del sujeto (comparando con una muestra similar en edad, sexo y nivel educativo), describiendo el modo de funcionamiento de su sistema de memoria y determinando la forma y motivo de desviación si la hay.

Las investigaciones de Sales-Galán (Sales-Galan, Melendez-Moral et al. 2013) y Rodríguez (Rodríguez Rodríguez, Juncos-Rabadan et al. 2008) orientan el uso del TAVEC a la discriminación entre el DCL y el envejecimiento normal por su elevada sensibilidad, con resultados estadísticamente significativos comparados con baterías como el Test Barcelona Revisado en el caso de la primera y el CAMCOG en el caso de la segunda, entre otros.

Otros autores como Hirni (Hirni, Kivisaari et al. 2013), McLaughlin (McLaughlin, Wright et al. 2014) y Simon (Simon, Leach et al. 1994) dan un paso más

y obtienen resultados estadísticamente significativos en pacientes con EA leves y moderados.

Dominios cognitivos evaluados

Los dominios principales que evalúa el TAVEC son las habilidades cognitivas de la memoria y capacidad para el aprendizaje (Benedet 1996, Benedet 2014). Por tanto, se puede utilizar en todos aquellos casos en que se sospeche un *deterioro cognitivo* y en otras patologías en las que existe *daño cerebral adquirido* que puede afectar a la *memoria*, como son los TCE y la epilepsia. El objetivo del TAVEC, en definitiva, es evaluar la curva de aprendizaje, la estabilidad del mismo, la retención de información a corto y largo plazo, el uso de estrategias de aprendizaje y la susceptibilidad a la interferencia. Su importancia reside en ser un instrumento básico de evaluación que dispone de normas adaptadas a la población española, lo cual le otorga un gran valor como prueba diagnóstica.

Además, su estructura y diseño permite distinguir los 3 procesos básicos implicados en el sistema mnésico: codificación, almacenamiento y recuperación. Así, a través de las diferentes subpruebas, se puede evaluar la capacidad de aprendizaje de la memoria verbal, el recuerdo a corto y largo plazo, la utilización de claves, y la memoria de reconocimiento de la información que se presentó previamente. Este test, a diferencia de otros que evalúan la memoria, requiere de mayor esfuerzo de procesamiento, ya que la información verbal tiene una organización semántica subyacente.

Metodología

El TAVEC está compuesto por siete subpruebas:

- Recuerdo libre inmediato, lista A (lista de aprendizaje de dieciseis ítems, para la que hay cinco ensayos)
- Recuerdo libre inmediato, lista B (dieciseis ítems, un ensayo)
- Recuerdo libre a corto plazo
- Recuerdo libre a largo plazo
- Recuerdo a corto plazo con claves semánticas
- Recuerdo a largo plazo con claves semánticas
- Reconocimiento

Las siete subpruebas están agrupadas en tres listas: de aprendizaje, interferencia y reconocimiento. La lista de *aprendizaje* (lista A) se presenta en cinco ensayos, la lista de *interferencia* (lista B), en una sola vez después de la lista A, y una lista de *reconocimiento* al final.

Las listas A y B se componen de dieciseis palabras agrupadas en cuatro categorías semánticas distintas. La lista B comparte dos categorías de la primera y añade otras dos nuevas. La lista de reconocimiento comprende 44 palabras, incluyendo todas las de la lista A, ocho de la lista B, cuatro palabras prototípicas de la lista A, ocho relacionadas fonéticamente con la lista A y ocho palabras no relacionadas con las listas.

Las dieciseis palabras de las listas A y B son: 1)-Lista A: taladradora, limones, cazadora, azafrán, uvas, comino, medias, pala, laurel, mandarinas, sierra, zapatos, romero, piña, tornillos y guantes. 2)- Lista B: espumadera, cerezas, atún, hierbabuena, kiwis, batidora, ajo, lenguados, pimentón, fresas, gallos, platos, albaricoques, trucha, oregano y cazuela.

La prueba se divide en dos partes de veinte minutos cada una:

1. En la primera parte:
 - a. Se administran los cinco ensayos de la lista A, para lo cual, se leen las dieciseis palabras en cada uno de ellos y después de cada uno, el sujeto repetirá las palabras que recuerde.
 - b. Después se administra la lista de interferencia (lista B), tras la cual, igualmente el sujeto repetirá las palabras que recuerde.
 - c. Posteriormente se aplicarán dos ensayos de recuerdo de la lista A, el primero de recuerdo libre y el segundo, de recuerdo con claves semánticas, ambos a corto plazo.
2. En la segunda parte:
 - a. Se administran dos ensayos de recuerdo a largo plazo de la lista A, libre y con claves semánticas.
 - b. Finalmente se aplica la lista de reconocimiento, para lo cual se leen las palabras y, detrás de cada una, el sujeto tratará de identificar si pertenecen a la lista A. El propósito de esta tarea, no es el aprendizaje de estas palabras, ya que se supone que forman parte del vocabulario del sujeto, sino que pueda discriminar las de la lista del resto de las palabras de su vocabulario (Benedet et al., 1998; Chirivella et al., 2003; Ferri et al., 2008).

Se debe tener en cuenta que para realizar esta prueba de forma correcta, es preciso asegurarse previamente de las siguientes premisas:

1. Es necesario mantener una suficiente capacidad de atención mientras se realiza la prueba, en caso contrario, podemos estar evaluando no sólo la capacidad de aprendizaje sino la dificultad atencional.
2. Poseer habilidades de comprensión auditiva adecuadas, si éstas están comprometidas en el ámbito de la oración o discurso, el sujeto puede no comprender las instrucciones; si sus dificultades son en el ámbito léxico o fonológico, puede no comprender las palabras de la lista.
3. No tener dificultades para acceder al léxico fonológico (es decir, no tener anomia fonológica). En caso contrario, el sujeto puede bloquearse al producir determinadas palabras de la lista, o decir parafasias que pueden ser interpretadas como intrusiones.
4. Poseer un sistema semántico lo suficientemente mantenido para no presentar una anomia semántica, que implicaría dificultades para utilizar adecuadamente estrategias semánticas.

Resultados e interpretación

En cada lámina, se cuantificarán los resultados: número de palabras correctas (C), número de intrusiones (I), perseveraciones (P), estrategias seriales (ESer) o semánticas (ESem), entendiéndose por cada uno de estos conceptos lo siguiente:

- Respuesta correcta: Palabra que figura en la lista correspondiente.
- Intrusión: Palabra que no forma parte de la lista y puede proceder de otra lista de aprendizaje o no.
- Perseveración: Palabra que aparece por segunda o tercera vez en una misma prueba, sin que el paciente sea consciente de ello o sin que esté seguro de haberla dicho antes. Puede ser una intrusión repetida.
- ESem: Cada vez que el paciente dice una palabra de la misma categoría inmediatamente después de otra de la misma categoría. No se cuenta el punto si entre ambas hay intrusiones o perseveraciones aunque sean de la misma categoría. El número máximo es de doce, ya que la primera vez que aparece una palabra por categoría no se puntúa (Martin, Wiggs et al. 1994).
- ESer: Cada vez que el paciente dice una palabra correcta inmediatamente después de otra correcta, que resulta ser la que le precede en la lista correspondiente. El número máximo es de quince, ya que la primera vez que aparece una palabra de la lista no se puntúa.

En esta fase, se puede comenzar a rellenar las tablas que se presentan en el cuadernillo de respuestas, numeradas de la 1 a la 7, y que se presentan en las Tablas I.1 a I.7 del Anexo I. Así, se puede rellenar la Tabla de puntuación I.1, que hace referencia a las palabras correctas y consta de siete columnas, correspondiendo a los cinco ensayos, y las pruebas de recuerdo libre a corto y largo plazo. En cada columna se escribe el número de orden en que fue producida esa palabra. En todas las pruebas de recuerdo libre se escriben las estrategias semánticas y seriales, intrusiones y perseveraciones. Se rellenan también las tablas de puntuación I.2, I.3 e I.4, a partir de la primera.

En la tabla de puntuación I.4 (Anexo I), se definen las regiones de primacía (las cuatro primeras palabras de la lista de aprendizaje), media (las ocho siguientes) y recencia (las cuatro palabras restantes). Las tres regiones se calculan en porcentaje mediante una fórmula: a) el numerador de cada fórmula es el número de casillas rellenas en las regiones de primacía (cinco columnas de aprendizaje correspondientes a las cuatro primeras palabras), media (cinco columnas correspondientes a las ocho siguientes de la lista) y recencia (cinco columnas correspondientes a las cuatro últimas palabras de la lista); b) el denominador de las tres fórmulas es el número total de casillas rellenas en las columnas correspondientes a los cinco ensayos; y c) se calcula cada fórmula y se escribe el resultado en la línea “Porcentaje” de la columna correspondiente. Los tres porcentajes deben sumar 100 (Simon, Leach et al. 1994).

En la Tabla de puntuación I.5 (Anexo I) se escribe el total de Intrusiones y Perseveraciones correspondientes a los cinco ensayos de aprendizaje y a cada prueba de recuerdo. En la prueba de reconocimiento, se anotarán:

- Los Aciertos.
- Los Falsos Positivos (FP) que corresponden al total de respuestas sí registradas en las columnas BC, NC, PR, FR y NR:
 - BC: Las cuatro palabras de la lista B que pertenecen a las categorías semánticas que comparte con la lista A.
 - NC: Las cuatro palabras de la lista B que pertenecen a las categorías semánticas que esta lista no comparte con la A.
 - PR: Las cuatro palabras cada una de las cuales es prototípica de cada una de las cuatro categorías que integran la lista A.
 - RF: Las palabras que sólo guardan una relación fonética con palabras de la lista A.
 - NR: Las ocho palabras no relacionadas con las palabras de ninguna de las dos listas A ó B.
- Las Omisiones: Corresponde a (16-Aciertos)
- Cálculo del Índice de Discriminabilidad:

$$1 - \frac{FP+Omisiones}{44 \times 100} \quad (4.6)$$

- Cálculo del sesgo de respuesta:

$$\frac{FP-Omisiones}{FP+Omisiones} \quad (4.7)$$

*Si el valor de FP o de Omisiones es cero, se sustituye por 1

Se rellena la Tabla de puntuación I.6 (Anexo I) con los correspondientes valores, calculándose los Índices 3 a 9 utilizándose la siguiente fórmula:

$$\frac{PD \text{ del índice } 2^{\circ} - PD \text{ del índice } 1^{\circ}}{PD \text{ del índice } 1^{\circ}} \times 100. \quad (4.8)$$

Los índices 3 a 9 comparan las siguientes variables:

- Índice 3: Comparación del Recuerdo inmediato de la lista B con el recuerdo libre del primer ensayo de aprendizaje de la lista A (RI-B frente a RI-A1).
- Índice 4: Comparación del Recuerdo libre a corto plazo con el Recuerdo inmediato del ensayo 5 de las listas A (RL-CP frente a RI-A5).
- Índice 5: Comparación del Recuerdo con claves a corto plazo con el Recuerdo con claves a largo plazo (RC_L-CP frente a RC_L-LP).
- Índice 6: Comparación del Recuerdo libre a largo plazo con el Recuerdo libre a corto plazo (RL-LP frente a RL-CP).
- Índice 7: Comparación del Recuerdo con claves a largo plazo con el Recuerdo libre a largo plazo ((RC_L-LP frente a RL-LP).
- Índice 8: Comparación del Reconocimiento con el Recuerdo Libre a largo plazo (Recon-Ac frente a RL-LP).

- Índice 9: Comparación del Reconocimiento con el Recuerdo con claves a largo plazo (Recon-Ac frente a RC_L-LP).

Estos valores se trasladarán a la Tabla de puntuación I.7 (Anexo I).

Finalmente, es necesario transformar las puntuaciones directas en puntuaciones típicas, según la edad mediante unas tablas adaptadas a la edad, que nos informan de cuántas desviaciones típicas se distancia el sujeto de la media de su grupo de referencia. Disponemos de estas tablas en el manual del TAVEC (Benedet 1996). Por ejemplo, una puntuación *Z* de -2, significa que el sujeto se encuentra dos desviaciones estándar por debajo de la media. Este tipo de puntuación aglutina el 99% de la muestra entre los valores 3.5 y -3.5%; y así se puede saber que entre 1 y -1 está el 65% de la muestra y entre 2 y -2 el 95%.

Estudio normativo

Para el proceso de selección de palabras que componen el TAVEC, expuesto en Benedet et al. (1998), se siguió la metodología de Battig y Montague (1969), recogiendo datos acerca de la frecuencia del uso de las palabras de las seis categorías semánticas. Su uso entre países occidentales no es de esperar que difiera entre sí, siendo dos de alta frecuencia (frutas y prendas de vestir), y otras dos de frecuencia media-baja (especias y herramientas). En total, se seleccionaron 32 palabras. A partir de ahí, se elaboraron las listas A y B y la lista de Reconocimiento que consta de 44 palabras, organizadas como sigue: (i) las dieciséis palabras de la lista A; (ii) dos palabras de cada una de las dos categorías semánticas que la lista B comparte con la A; (iii) dos palabras de cada categoría semántica específica de la lista B; (iv) una palabra “prototípica” (es decir, de entre las de más elevada frecuencia de uso) de cada una de las cuatro categorías semánticas que integran la lista A; (v) ocho palabras (dos por categoría semántica) relacionadas sólo fonémicamente con otras tantas de la lista A; y (vi) ocho palabras (cuatro largas y cuatro cortas) no relacionadas con ninguna lista, excepto por el hecho de que se trata de cosas que se pueden comprar.

Se aplicó una versión experimental a una muestra de 102 sujetos adultos normales de diferentes grupos de edad y tres niveles educativos y los resultados recogidos aconsejaron la introducción de ciertos cambios. La versión definitiva quedó con cuatro categorías semánticas: prendas de vestir, frutas, herramientas y especias. La lista B comparte con la A las categorías de especias y frutas e incluye pescados y utensilios de cocina (Benedet 1996, Benedet 2014).

Para poder comparar los resultados obtenidos de un paciente en concreto, con los obtenidos por el grupo de individuos normales de su edad, se llevó a cabo un estudio normativo que incluyó 1015 sujetos, españoles, residentes en Madrid. Se consideraron variables sociodemográficas de edad (desde los ≥ 16 años, diferenciándose en siete grupos), sexo y nivel educativo (Benedet 1996, Benedet 2014).

Diversos posibles factores pueden influir en los resultados. Por ello, se consideraron un total de 33 variables, que en definitiva son las que se desglosan en las diferentes tablas de resultados del test, de cuyos resultados se puede concluir que:

- La *edad* determina diferencias significativas en todas las variables, excepto en seis: porcentaje de primacía, porcentaje de recencia, uso de estrategia serial en prueba de recuerdo inmediato de lista B, e Índices 3 (RI-B con RI-A1), 6 (RL-LP con RL-CP) y 7 (RC_L-LP con RL-LP).
- El *sexo* determina diferencias estadísticamente significativas en trece variables, todas las de recuerdo (excepto el porcentaje de recuerdo de palabras de la región de primacía y todas las que conciernen al uso de estrategias semánticas).
- El *nivel educativo* determina diferencias significativas en todas las variables referentes al recuerdo y reconocimiento, todas las referentes al uso de estrategias semánticas en las pruebas de recuerdo de la lista A y al uso de estrategia serial en el recuerdo de la lista B, variables referentes a intrusiones, falsos positivos e índice de discriminabilidad.
- Si se cruzan edad y sexo, sólo la variable de “Falsos positivos” es significativa.
- Si se cruzan edad y nivel educativo, se observan diferencias significativas en nueve variables: número total de palabras recordadas en los cinco ensayos de la lista A, todas las pruebas de recuerdo a corto y largo plazo, uso de estrategia semántica en la prueba de recuerdo libre a largo plazo, producción de falsos positivos, índice de discriminabilidad y sesgo de respuesta.
- Si se cruzan sexo y nivel educativo, se observan diferencias significativas sólo en la variable Perseveraciones.
- Si se cruzan edad, sexo y nivel educativo, sólo se observan diferencias significativas en la variable Falsos positivos (al igual que al cruzar edad y sexo).

En resumen, se puede concluir que:

- a) La variable *Falsos Positivos*, obtiene siempre valores estadísticamente significativos, excepto cuando se considera sólo el sexo, o cuando se cruza éste con el nivel educativo.
- b) La *edad* es la variable más determinante para la producción de Falsos positivos, seguida del nivel educativo.
- c) Las variables referentes al recuerdo, tienen valores significativos, considerando por separado la edad, el sexo o el nivel educativo. Si se cruzan, dejan de tener valor.
- d) El índice de discriminabilidad (el reconocimiento real de las palabras aprendidas) sólo es significativo cuando se consideran por separado la edad o el nivel educativo, o si se cruzan los dos.

Estudio de fiabilidad

La fiabilidad de un test, se define como la exactitud con la que mide las variables que son su objetivo y se estudia mediante diferentes métodos: consistencia interna, test-retest o formas paralelas.

En un test de aprendizaje de listas de palabras, semánticamente estructuradas, el recuerdo de la estructura semántica de la lista y de la posibilidad de utilizarla como estrategia de aprendizaje es más importante que el recuerdo de las palabras propiamente dicho. Por lo tanto, afectará igualmente al método de test-retest y de formas paralelas. El método de consistencia interna, está basado en la división de las variables del test en dos mitades equivalentes (Delis et al, 1987), de forma que los elementos de la lista de aprendizaje resultan interdependientes, tanto dentro de un mismo ensayo de aprendizaje como entre los diferentes ensayos. Éste último, es el mismo sistema que permite comparar los resultados de investigación de ensayos con TAVEC y los del CVLT, aunque los grupos de edad de éste comprenden de los 53 a los 68 años. El grupo de Delis desarrolló un trabajo con el DVLTL, con varios tipos de pacientes y patologías, donde se puede apreciar las diferencias entre los patrones de respuesta (Delis et al., 1987):

- a) Alcoholismo ($n=25$, varones):
 - Dificultades ligeras en recuerdo inmediato, crecientes del ensayo uno al cinco de lista A.
 - Primacía y recencia normales.
 - Decremento de recuerdo a corto y largo plazo, considerado normal.
 - Número de perseveraciones e intrusiones considerada normal.
 - Reconocimiento: Número de falsos positivos elevado y número de aciertos inferior a la media.
- b) Enfermedad de Parkinson ($n=38$):
 - Todas las pruebas de recuerdo, resultados inferiores a la media.
 - Pocas estrategias semánticas.
 - Número de intrusiones superior a la media.
 - Reconocimiento: Aciertos normales, Falsos positivos elevados, Índice de discriminabilidad bajo.
- c) Esclerosis múltiple ($n=56$):
 - Dificultades ligeras en el recuerdo inmediato
 - Perseveraciones superiores a la media e intrusiones aun mayor
 - Reconocimiento: Índice de discriminabilidad mejor que el recuerdo a largo plazo (problema en relación con la recuperación, más que con aprendizaje).
- d) Enfermedad de Huntington ($n=14$):
 - Recuerdo inmediato, corto y largo plazo inferior a la media.
 - Número de palabras en región media muy bajo.
 - Pocas estrategias semánticas.

- Elevado número de intrusiones y pocas perseveraciones.
 - Reconocimiento: Número de aciertos inferior a la media, elevado número de falsos positivos, su reconocimiento es equivalente al recuerdo libre a corto plazo.
- e) Enfermedad de Alzheimer ($n=11$) (Simon, Leach et al. 1994):
- Importante deterioro del recuerdo desde el primer ensayo.
 - Estrategias semánticas al azar.
 - Más palabras en región de recencia.
 - Elevado número e intrusiones.
 - Reconocimiento: Elevado número de falsos positivos hacia el “sí”, con índice de discriminabilidad inferior a su recuerdo libre a largo plazo.

Conviene destacar que la interpretación de los resultados de fiabilidad se lleva a cabo a tres niveles: 1) Nivel cuantitativo, psicométrico de los resultados; 2) Nivel cualitativo, descriptivo del funcionamiento del sistema de memoria del sujeto; y 3) Nivel cualitativo explicativo.

- 1) Primer nivel cuantitativo psicométrico de los resultados: Consiste en determinar hasta qué punto los resultados del test coinciden o se apartan de los de los individuos de su edad, consultando las tablas correspondientes.

A partir de ahí, se extraen las conclusiones de normalidad o no. Si están dentro del rango medio (mas/menos una desviación típica), en el segundo nivel de interpretación se describirá el modo como funciona el sistema de memoria del sujeto, según el modelo multialmacén. Si se apartan del rango medio, además de describir lo previo, se deberá explicar a la luz del modelo neuropsicológico (tercer nivel de interpretación) qué componente del sistema de memoria o del sistema cognitivo general es el responsable de ese funcionamiento deficiente y en qué consiste este último.

- 2) Segundo nivel de interpretación: Descripción del funcionamiento del sistema de memoria del sujeto. En este nivel y según los modelos multialmacén, podemos llevar a cabo los análisis especificados a continuación:

1. Pruebas de recuerdo.

- a) *Curva de aprendizaje*: Se trata de evaluar la progresión del aprendizaje, es decir, el número de palabras que el paciente ha repetido en cada uno de los cinco ensayos de aprendizaje de la lista A. En los jóvenes hay un incremento regular y suele alcanzar el máximo (*i.e.*, 16) entre el tercero y el quinto ensayo. Un incremento mayor entre el primero y segundo suele indicar dificultad para “entrar” en una tarea nueva, como en los ansiosos o en los que presentan la rigidez de las lesiones prefrontales. Una curva con puntas y valles, puede indicar ausencia de estrategias de aprendizaje o distractibilidad. Un estancamiento a partir de un determinado ensayo, que la capacidad de aprendizaje ha llegado a su límite. Un descenso de la curva a partir de tercero o cuarto ensayo,

cansancio o que se ha perdido la estrategia que se está usando. Todas estas posibilidades han de evaluarse en el contexto de la historia clínica del paciente.

- b) *Efecto de primacía y recencia*: Los estudios de laboratorio sobre el aprendizaje de listas de palabras ponen de manifiesto que en condiciones de recuerdo inmediato, suele ser más fácil recordar las tres o cuatro primeras palabras y las cuatro o cinco últimas. Estos son los efectos de primacía y de recencia (Simon, Leach et al. 1994). En la Tabla de puntuaciones I.1 (Anexo I), se presentan las regiones de primacía, media y recencia y en la tabla I.4 (Anexo I) los efectos correspondientes. Se piensa que el efecto de primacía se debería a la recuperación de las palabras que ya han sido trasvasadas a la memoria a largo plazo (MLP) y el de recencia a la actividad de la memoria a corto plazo (MCP).
- c) *Estabilidad del aprendizaje*: Se valora analizando la Tabla de puntuaciones I.1 (Anexo I) para valorar hasta qué punto las palabras recordadas en un ensayo se mantienen en los siguientes. Aun cuando la curva sea progresiva, sólo se puede hablar de estabilidad si, una vez que las palabras han sido recordadas, aparecen de modo sistemático en los ensayos siguientes. Si, además aparecen tras la interferencia y el intervalo de los veinte minutos, podemos decir que han sido consolidadas. Así, un aprendizaje asistemático, traduce un uso de estrategias también asistemático, típico de disfunción ejecutiva.
- d) *Uso de estrategias de aprendizaje*: El TAVEC induce dos tipos de estrategias de aprendizaje, serial y semántica. La estrategia serial consiste en intentar recordar las palabras en el orden en que aparecen en las listas. La estrategia semántica consiste en agrupar las palabras por categorías e intentar recordarlas según estas categorías (Arahamian, Martinelli et al. 2011). Se trata de ver si el paciente utiliza estas estrategias y si lo hace de forma sistematizada. Existe otra estrategia que es la fonológica, pero es menos aplicable a las palabras del TAVEC. El uso de estrategias en los cinco ensayos de la lista A, se compara con el de todas las pruebas de recuerdo, proporcionando información útil sobre cómo están las funciones cognitivas y especialmente de memoria.
- e) *Susceptibilidad a la interferencia*: El sistema de aprendizaje de cada individuo es susceptible en mayor o menor grado de verse afectado por los fenómenos de interferencia. Se habla de interferencia proactiva cuando la información que acaba de ser aprendida intercepta o dificulta la entrada de información nueva en la memoria a largo plazo. La interferencia retroactiva es cuando la información nueva que llega al sistema, interrumpe el proceso de consolidación de la información que había entrado antes, y ésta se pierde, al menos en parte.

- i. La interferencia proactiva se valora de dos formas: Un efecto de primacía muy fuerte en comparación con el aprendizaje de la zona media. Un número de palabras recordadas en el ensayo B claramente inferior al primer ensayo de la lista A, lo que indicaría que las palabras de la lista A bloquean la entrada de información nueva.
 - ii. La interferencia retroactiva (la producida por el aprendizaje de la lista B sobre el de la lista A), se puede valorar comparando el rendimiento del quinto ensayo de la lista A con el rendimiento del recuerdo libre a corto plazo, habiendo pasado entre ambos, no sólo la interferencia sino un periodo de tiempo.
- f) *Retención de la información a corto y a largo plazo:* Comparando el rendimiento del paciente en las pruebas de recuerdo libre a corto y largo plazo, especificado en el parámetro Índice 4 (Tabla de puntuaciones I.7, Anexo I), podemos inferir hasta cierto punto los efectos del paso del tiempo sobre la información aprendida. Éste puede conllevar una pérdida de la información por desvanecimiento y también una consolidación de la misma. Entre ambas pruebas, está la de recuerdo con claves semánticas que puede influir en la de recuerdo a largo plazo, ya que al darle al paciente claves, le proponemos una organización de la información que puede venir a reforzar su propia estrategia semántica si se la había impuesto o hacerle descubrir esa posibilidad para recuperar la información si no lo había hecho.
- g) *Comparación del recuerdo libre con el recuerdo con claves semánticas:* (Índices 5 y 7 de la Tabla de Puntuaciones I.7. Anexo I). Nos permite valorar si el déficit de un paciente afecta más al proceso de almacenamiento o de recuperación de la información. Si el rendimiento es igualmente pobre en el recuerdo libre y en el recuerdo con claves semánticas, estarán implicados los procesos de aprendizaje. Si el recuerdo con claves es superior al recuerdo libre, el problema estará en los procesos de recuperación (Delis et al., 1987).
- h) *Intrusiones:* Ya sabemos que el recuerdo de una lista de palabras no sólo implica el aprendizaje de estas palabras en sí, sino el aprendizaje de la discriminación de este conjunto de palabras (ya supuestamente almacenadas en la memoria a largo plazo). Las intrusiones suponen una dificultad para llevar a cabo esta discriminación. Éstas pueden ser producidas en las pruebas de recuerdo libre, inmediato, a corto y largo plazo. Véase la Tabla de puntuaciones I.5 (Anexo I). Se pueden considerar también los Falsos positivos de la prueba de reconocimiento, reflejados en el “índice de discriminabilidad” (Tabla de puntuaciones I.6 del mismo Anexo). En una fase más avanzada se diferencia también si las intrusiones: proceden o no de la otra lista, pertenecen a las categorías semánticas que las listas comparten, guardan relación

fonológica con palabras de las listas, o no guardan relación alguna con palabras de las listas

- i) *Perseveraciones*: Son de dos tipos: A) Cuando no controla las palabras que va diciendo y llega un momento en que el sujeto no recuerda las que ha dicho; éstas son normales en las listas largas, e incluso en personas mayores, especialmente al final de las listas del TAVEC. Sin embargo, cuanto más próximas al comienzo de la lista más probable es que estén relacionadas con patología cerebral, y frecuentemente se asociarán a la frase “no sé si lo he dicho ya”, traduciendo un fallo del sistema supervisor. Suelen estar asociadas a un fallo del sistema prefrontal. B) El otro tipo de perseveración puede aparecer desde el comienzo de la lista, consiste en que la respuesta previa aparece inadecuadamente de forma repetida (perseveración recurrente) interfiriendo con el procesamiento normal de la información. Traducen dificultad patológica para inhibir las respuestas ya dadas y suelen estar relacionadas con daño en la región parietal y temporal izquierda (Gallagher, 1991). Las perseveraciones se presentan en la Tabla de puntuación I.5 del Anexo I.
2. En general, el rendimiento de los pacientes en la prueba de reconocimiento es mayor que su rendimiento en la prueba de recuerdo. Este hecho se interpreta como que la cantidad de información almacenada es superior a la que se puede recuperar, es decir que sus procesos de aprendizaje están más preservados que los de recuperación. En esta prueba, el azar es un factor, habiéndose de controlar al menos dos variables: el índice de discriminabilidad y el sesgo de respuesta, además de los índices 8 y 9 de la Tabla de puntuación I.7. (Anexo I).
 - a) *Índice de discriminabilidad*: (Tabla de puntuación I.6. Anexo I). Indica hasta qué punto el paciente ha aprendido a discriminar las palabras de la lista de aprendizaje, y así, hasta qué punto unos resultados elevados en las pruebas de recuerdo pueden ser interpretados como un auténtico aprendizaje. De esta forma, un número elevado de falsos positivos nos indicará en realidad que el sujeto no ha aprendido a discriminar bien las palabras de la lista, de las de la otra lista (si las intrusiones proceden de ella) o del resto de palabras que tiene almacenadas en su sistema semántico (si no proceden de ella).
 - b) *Sesgo de respuesta*: (Tabla de puntuación I.6. Anexo I). Indica hasta qué punto las respuestas del paciente en la prueba de reconocimiento están condicionadas por una tendencia a responder “sí” o “no”. Un índice elevado hacia uno u otro sentido nos indicaría que el paciente no ha aprendido la lista, por lo que no sabe qué contestar o que tenga dificultades en tomar decisiones. Por ejemplo, si tiene perseveraciones recurrentes, el sesgo de respuesta puede estar producido por ellas, pudiendo perseverar en decir “sí” o “no” sin que eso implique necesariamente que desconoce la respuesta.

- c) *El Índice 8* (Tabla de puntuación I.7. Anexo I). Es la comparación de los aciertos en la prueba de reconocimiento con las palabras recordadas en la prueba de recuerdo libre a largo plazo. Da información en relación con la mayor o menor dificultad del paciente para recuperar información de su almacén permanente, frente a su capacidad para reconocer esa información cuando está mezclada con otra.
 - d) *El Índice 9* (Tabla de puntuación I.7. Anexo I). Compara los aciertos en la prueba de reconocimiento con las palabras recordadas en la prueba de recuerdo con claves a largo plazo. Da información sobre hasta qué punto y cómo utiliza el paciente ayudas externas para encontrar información deseada.
- 3) Tercer nivel de interpretación: Explicación del funcionamiento del sistema de memoria del sujeto.

Primero es necesario verificar que los módulos perceptivos, interpretativos y motores del sujeto están intactos (Miller 1956), para después poder interpretar el estado y funcionamiento de los otros dos componentes del sistema modular de memoria, el denominado Procesador Central y el sistema de memoria asociativa o complejo hipocámpico.

Dentro del Procesador Central, diferenciamos funciones atencionales, que forman parte del control ejecutivo y las funciones del pensamiento estratégico (componente organizativo). El funcionamiento del *componente atencional* o *control ejecutivo* se puede evaluar a partir de:

- a. Presencia o no de perseveraciones distales (indicativas de falta de control mental sobre las palabras que se han ido produciendo) en el conjunto de pruebas de recuerdo.
 - b. Capacidad de mantener el uso de una estrategia de aprendizaje, una vez que ésta ha sido descubierta.
 - c. Presencia de intrusiones (en especial las procedentes de la otra lista) y falsos positivos.
1. El funcionamiento del *componente organizativo*, se puede valorar mediante las intrusiones, de forma que las que proceden del sistema semántico, implican un déficit de organización, en especial las de categorías semánticas no incluidas en ninguna de las dos listas y las producidas en la prueba de recuerdo con claves, siendo un elemento que no pertenezca a la categoría semántica en uso.
 2. En relación al *sistema de memoria asociativa*:
 - a. La prueba de reconocimiento es la que tiene más relación con la memoria asociativa. Podemos interpretar los índices 8 y 9 como hasta qué punto el paciente pone en juego procesos de memoria asociativa (pasiva) o activa (estratégicos).
 - b. Un aprendizaje moderado a severamente pobre, observado incluso a pesar del uso de estrategias organizativas, y un recuerdo aún más pobre, suelen traducirse en una dificultad para formar huellas de memoria, debido a un daño en el complejo hipocámpico.

Limitaciones y fortalezas

El TAVEC es un test que evalúa de forma específica el dominio de la memoria y el aprendizaje, pero a la vez, sus resultados, deben interpretarse en el contexto de una anamnesis, exploración neurológica y estudios complementarios completos.

Unos resultados pobres en el TAVEC pueden interpretarse de diferentes formas: (i) pueden deberse a un daño en el sistema modular del hipocampo propiamente dicho, en virtud del cual, aunque el paciente utilice estrategias de aprendizaje adecuadas, no logrará aprender; (ii) también pueden deberse a la alteración de uno de los componentes del Procesador Central (ejecutivo y organizativo); (iii) finalmente, pueden estar afectados todos estos sistemas, siendo más difícil, aunque no imposible, la interpretación del test.

En cada caso, la interpretación de las variables del test, la historia y estudios realizados al paciente, ayudarán a enfocar el diagnóstico diferencial.

Variables analizadas de cada test

Concretamente, la investigación desarrollada se ha centrado en estudiar los siguientes aspectos de cada test:

1. En el caso del MiniMental se han analizado todas sus secciones: orientación temporal, espacial, memoria de fijación, atención y cálculo, memoria a corto plazo, nominación, repetición, comprensión, lectura, escritura y dibujo (figura compleja de Rey) (Folstein, Folstein et al. 1975, Lopez, Charter et al. 2005).
2. En el test Stroop se analizó la interferencia (Ben-David, Tewari et al. 2014).
3. En el *Trail Making*, tanto la parte A como la B, se analizaron el tiempo de realización y los fallos cometidos (Ashendorf, Jefferson et al. 2008).
4. En el TAVEC se estudiaron: (i) el recuerdo libre inmediato, ensayo A (total respuestas correctas C, intrusiones I, perseveraciones P, estrategias semánticas ESem y estrategias seriales ESer); (ii) recuerdo libre inmediato, ensayo B (respuestas correctas B-C, intrusiones B-I, perseveraciones B-P, estrategias semánticas B-E-SEm y estrategias seriales B-ESer); (iii) porcentaje de palabras recordadas en cada lista (porcentaje de primacía, media y recencia); y (iv) resumen de errores en pruebas de recuerdo (total intrusiones en recuerdo libre, total intrusiones en recuerdo con claves, y total perseveraciones) (Benedet 1996, Benedet 2014).

En el caso del MiniMental, se trata de las variables analizadas habitualmente, al igual que en el Stroop y el *Trail Making*. En el caso del TAVEC, nos hemos centrado en las pruebas de recuerdo, ya que consideramos que valoran tanto el área de la memoria como de las funciones ejecutivas, según la bibliografía consultada (Benedet 1996,

Rodriguez Rodriguez, Juncos-Rabadan et al. 2008, Sales-Galan, Melendez-Moral et al. 2013, Garcia-Herranz, Diaz-Mardomingo et al. 2015).

4.4.3. Estudio neurofisiológico

Los estudios EEG se registraron en el Servicio de Neurofisiología Clínica del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid. Para ello, se utilizó un electroencefalógrafo digital XLTEK de Natus Medical, Inc. Concretamente, se registraron 5 minutos de actividad EEG en condiciones basales, con el paciente despierto y en reposo. Se empleó una frecuencia de muestreo de 200 Hz y un montaje de 19 electrodos acorde a las especificaciones del Sistema Internacional 10-20 (C3, C4, Cz, F3, F4, F7, F8, Fp1, Fp2, O1, O2, P3, P4, Pz, T3, T4, T5 y T6) (Jasper 1958). Con el fin de minimizar los artefactos debidos al movimiento de las extremidades, los registros se realizaron con los sujetos tumbados en una camilla, despiertos y en reposo. Asimismo, la señal se adquirió con los ojos cerrados para minimizar los artefactos debidos a los movimientos oculares.

El procesado de las señales EEG fue llevado a cabo por el Grupo de Ingeniería Biomédica de la Universidad de Valladolid. Concretamente, se ha calculado un parámetro típico en el análisis de señales de EEG (*i.e.*, la potencia relativa), así como varios parámetros espectrales y no lineales. Todos ellos se describen a continuación.

Potencia relativa

Las señales de EEG analizadas en el presente estudio son señales de actividad cerebral espontánea. Por lo tanto, no hay ningún evento temporal que detectar. Una primera aproximación para analizar las características de las mismas, sería entonces estudiar su distribución espectral en el dominio de la frecuencia. Es decir, cuál es la aportación de cada onda de frecuencia a la señal de EEG global.

Un método clásico para realizar este tipo de análisis consiste en calcular la potencia de una señal, que se define como la cantidad de energía de la misma por unidad de tiempo. Esta definición es bastante amplia, por lo que es posible obtener varias definiciones de potencia de una señal. Las más comunes estiman este parámetro en base a lo que se denomina: potencia absoluta y potencia relativa. En el caso de la potencia absoluta, su definición se basa en sumar la contribución de cada componente espectral de una señal en una banda de frecuencias concreta. Por otro lado, para calcular la potencia relativa, la potencia absoluta en una banda se normaliza por la potencia total de la señal (Poza et al. 2012). Conviene destacar que la potencia relativa presenta varias ventajas frente a la potencia absoluta (Poza et al. 2012): (i) permite obtener umbrales independientes del aparato de registro; y (ii) la potencia relativa presenta una menor variabilidad por grupo que la potencia absoluta. Por ello, la potencia relativa ha sido ampliamente utilizada para analizar la actividad EEG en numerosos estudios neurofisiológicos, muchos de ellos centrados en la EA (Leuchter et al. 1993; Rodriguez et al. 1999, Poza et al. 2012).

En base a las ideas anteriores, en este trabajo se ha empleado la potencia relativa (*relative power*, RP) como medida clásica para comparar con estudios EEG previos de la EA. Además, en esta Tesis Doctoral, la potencia relativa se ha calculado en las bandas usadas habitualmente en los estudios de neurofisiología: delta (δ , 0.5-4 Hz), zeta (θ , 4-8 Hz), alfa (α , 8-13 Hz), beta1 (β_1 , 13-19 Hz), beta2 (β_2 , 19-30 Hz) y gamma (γ , 30-70 Hz).

Parámetros espectrales

Una manera más intuitiva que la RP de resumir cómo se distribuye el espectro de una señal, consiste en utilizar parámetros espectrales. En este trabajo se han aplicado dos de ellos: la frecuencia alfa individual y la frecuencia límite. Ambos permiten extraer diversa información del espectro para facilitar su interpretación.

El primero de los parámetros espectrales calculados es la frecuencia alfa individual (*individual alpha frequency*, IAF). Este parámetro estima cuál es el máximo de la distribución de la potencia del espectro de la señal en la banda alfa (Poza et al. 2007). Por lo tanto, permite estimar la componente en frecuencia predominante en el EEG de los humanos adultos en estado basal y con los ojos cerrados (Klimesch 1999). Éste es precisamente el caso de los registros de EEG analizados en la Tesis Doctoral. El parámetro IAF permite entonces detectar si el pico del espectro de potencia del EEG se encuentra desplazado hacia baja o alta frecuencia, en cuyo caso sería indicativo de una lentificación o aceleración de las componentes oscilatorias neuronales, respectivamente (Moretti et al. 2004).

El segundo parámetro es la frecuencia límite (*spectral edge frequency*, SEF), que estima cuál es la máxima componente espectral a partir de la cual se acumula un determinado porcentaje de potencia (Poza et al. 2007). En definitiva, el parámetro SEF permitiría estimar el ancho de banda de una señal. Es posible calcular el parámetro SEF con diferentes umbrales de potencia, si bien la estimación basada en considerar el 90% de la potencia de la señal permite obtener valores muy estables, denotándose en este caso SEF90 (Tonner and Bein 2006). Conviene mencionar que el parámetro SEF90 permite obtener una medida indirecta de la irregularidad de la señal. En este sentido, señales altamente regulares, con pocas componentes espectrales, tendrían un valor de SEF90 muy pequeño. Por el contrario, señales muy irregulares, como ruido blanco, estarían caracterizadas por valores elevados de SEF90. Por ello, el parámetro SEF90 sería útil para obtener una estimación global de la irregularidad del espectro de potencia de una señal EEG (Poza et al. 2007).

Parámetros no lineales

Una manera alternativa a los parámetros espectrales de analizar las propiedades de una señal consiste en utilizar parámetros no lineales. Estos métodos pueden proporcionar información complementaria a los parámetros espectrales. Asimismo, en un sistema como el cerebro en el que la no linealidad aparece incluso a nivel celular, en las neuronas, la utilización de parámetros no lineales puede ayudar a comprender de

manera más profunda la dinámica del sistema subyacente (Andrzejak 2001). Existen numerosos parámetros no lineales, si bien en esta Tesis Doctoral se ha optado por calcular dos de ellos que permiten extraer dos de las propiedades no lineales más representativas de una señal. Así, se han calculado: la complejidad de Lempel-Ziv (para estimar la complejidad de la señal) y la medida de la tendencia central (para estimar la variabilidad de la señal).

La complejidad de Lempel-Ziv (*Lempel-Ziv complexity*, LZC) es, como su nombre indica, una medida de complejidad no paramétrica. Su definición se basa en estimar el número de subsecuencias diferentes que aparecen en la señal original y, a partir de las mismas, calcular su tasa de repetición (Lempel and Ziv 1976). Su definición se basa en la transformación de la señal original (en este caso los registros de EEG) en una secuencia de símbolos binarios. Para ello, se utiliza un umbral basado en la mediana de la señal (Nagarajan 2002). A continuación, se calcula el número de patrones distintos contenidos en la secuencia y este valor, finalmente, se normaliza. Tras la normalización, la medida de complejidad obtenida refleja la tasa de nuevos patrones (Gómez et al. 2006).

El segundo parámetro no lineal, la medida de la tendencia central (*central tendency measure*, CTM), está centrado en cuantificar el grado de variabilidad de una serie temporal. Para ello, utiliza los diagramas de diferencias de segundo orden (Cohen et al. 1996). Estos se obtienen a partir de la diferencia entre versiones desplazadas de la señal original $x[n]$: $(x[n+2] - x[n+1])$ vs. $(x[n+1] - x[n])$. El parámetro CTM utiliza estas representaciones para seleccionar una región circular alrededor del origen y contar el número de puntos que caen en su interior. Finalmente, este valor se normaliza respecto al número total de puntos de la serie (Cohen et al. 1996). Conviene mencionar que valores de CTM elevados indican que la variabilidad es menor y viceversa (Abásolo et al. 2006). Un aspecto importante a la hora de calcular el CTM consiste en la elección del radio de la región circular considerada (Hornero et al. 1999). En este trabajo, el radio se estableció de manera experimental, maximizando la diferencia entre las dos poblaciones consideradas (*i.e.* enfermos de Alzheimer y sujetos de control). Para ello, se analizó el rango de radios $[0.01 \ 1]$, en pasos de 0.001. Empíricamente se comprobó que el valor 0.0355 era el que mejor permitía discriminar entre las dos poblaciones, por lo que se seleccionó para los análisis subsiguientes.

4.5. Procedimiento

Como se ha comentado previamente, los pacientes provenientes fueron reclutados de la consulta externa de Neurología del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, donde acuden por primera vez o por revisión por un cuadro clínico de deterioro cognitivo considerado por la clínica y estudios complementarios como demencia degenerativa primaria de tipo EA.

En la visita de reclutamiento, se les invitó a los pacientes y a los familiares acompañantes a participar en el estudio de investigación. Asimismo, se les explicó cuáles eran los objetivos, en qué consistiría exactamente su colaboración y que de ello no se derivaría ninguna modificación en el tratamiento ni seguimiento de su enfermedad, ya que seguiría su curso en la consulta habitual. Al decidir participar, firmaron el consentimiento informado.

Habitualmente, este mismo día, si era posible, se les realizaba el estudio neurofisiológico. Los test neuropsicológicos era necesario realizarlos fuera del horario de consulta, dado el elevado tiempo que suponían. Posteriormente, una vez cuantificados e interpretados, se le ofreció a la familia un pequeño informe con los resultados, tanto de los tests neuropsicológicos, como de la prueba neurofisiológica.

4.6. Análisis estadístico

El estudio realizado es de tipo observacional, transversal, descriptivo y analítico, de ámbito en parte hospitalario y en parte externo.

El tamaño de la población se estimó mediante un análisis de potencia estadística, mediante el programa G*Power 3.1 (Faul, Erdfelder et al. 2007, Faul, Erdfelder et al. 2009). Las premisas de diseño fueron: (i) probabilidad de error de Tipo I de 0.05; (ii) potencia del test estadístico de 0.90; (iii) tamaño del efecto, según la magnitud de la asociación del EEG con pruebas neuropsicológicas en la demencia debido a EA de la literatura, de $\rho = 0.5$; (iv) se ha supuesto un modelo de correlación biserial puntual; y (v) se estimó que el 10% de los pacientes inicialmente incluidos en el estudio no pudieran completar su participación (porcentaje de pérdidas). Con estos datos, se estimó que el tamaño de la muestra debería ser de al menos 31 sujetos.

En cuanto a los análisis estadísticos realizados, en un primer momento se realizó un análisis exploratorio de la distribución de los datos sociodemográficos, las variables neurocognitivas y los parámetros neurofisiológicos. Se observó que ni las características sociodemográficas, ni las variables neurocognitivas, ni los parámetros extraídos de la actividad EEG, cumplían las hipótesis de normalidad (test de Kolmogorov-Smirnov) y de homogeneidad de la varianza (test de Levene). Por ello, se utilizaron test no paramétricos para analizarlos. Para estudiar las variables sociodemográficas se emplearon el test U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas (*i.e.* edad) y el test χ^2 para las variables categóricas (*i.e.* género, educación, etc.). En el caso del análisis de las diferencias entre las dos poblaciones se utilizó el test U de Mann-Whitney. Finalmente, para analizar la asociación entre las variables neurocognitivas y los parámetros neurofisiológicos se utilizó la correlación parcial de Spearman, introduciendo como covariables la edad, el género y la educación de los sujetos para eliminar su posible influencia de los cálculos. En todos los casos, el umbral de significación se estableció en: $\alpha = 0.05$.

4.7. Gestión bibliográfica

El gestor bibliográfico utilizado para organizar las referencias consultadas en la Tesis Doctoral ha sido la aplicación Endnote versión X7. Estas referencias han sido seleccionadas tras realizar una búsqueda bibliográfica exhaustiva. Concretamente, como motor de búsqueda se ha utilizado la plataforma *PubMed* de la *United States National Library of Medicine* (NLM) – *National Institutes of Health* (NIH). El esquema de búsqueda seguido fue el siguiente:

- Inicialmente, se realizó una búsqueda de los principales trabajos que estudiaban la EA desde un punto de vista etiopatogénico, clínico, metodología diagnóstica, y posibilidades terapéuticas, con una orientación histórica hasta la actualidad. Las palabras clave utilizadas para la recopilación de estos trabajos fueron: *Alzheimer's disease and: aging, neurofibrillary changes, tau-pathology, amyloid, clinical diagnosis, diagnosis criteria, focal variants, differential diagnosis, treatment, cognitive intervention therapy, non-pharmacological treatment.*
- Se revisaron los trabajos centrados en analizar los tests neuropsicológicos en que se basa la investigación (MiniMental, test Stroop, test *Trail-Making* y TAVEC). Concretamente, se analizaron desde los manuales en los que sus autores los introdujeron por primera vez, hasta los estudios en los que han demostrado su utilidad y fiabilidad. En este caso, las palabras clave utilizadas fueron: *Mini-Mental, Folstein, Trail Making Test, Trail Making Task, Stroop Test, Stroop Task, TAVEC, California Verbal Learning Test CVLT, executive functions, temporal lobe, frontal lobe.*
- Finalmente, se revisaron los principales estudios centrados en analizar la actividad EEG en la EA mediante métodos espectrales y no lineales. Las palabras clave utilizadas para realizar la búsqueda fueron: *Alzheimer's disease and: EEG, electroencephalography, linear, spectral, slowing, nonlinear, complexity, irregularity, variability, functional connectivity, synchrony.*

Capítulo 5. Resultados

5.1. Introducción	100
5.2. Resultados de la muestra	100
5.3. Resultados de la evaluación neurocognitiva	104
5.4. Resultados de la evaluación neurofisiológica	108
5.5. Asociación entre variables neurocognitivas y neurofisiológicas	112

5.1. Introducción

Una vez explicada la metodología que se ha seguido en esta Tesis Doctoral, en el presente capítulo se resumen los resultados más significativos que se han obtenido. En el Apartado 5.2 se analizan los datos sociodemográficos de las poblaciones estudiadas. A continuación, en el Apartado 5.3 se resumen los resultados de la evaluación neurocognitiva y se realiza un análisis descriptivo de las puntuaciones obtenidas en cada test. En el Apartado 5.4 se comparan los resultados obtenidos tras calcular los parámetros neurofisiológicos sobre ambas poblaciones. Finalmente, en el Apartado 5.5 se analiza detalladamente la asociación existente entre las variables neurocognitivas y los parámetros neurofisiológicos, tanto de forma global, como teniendo en cuenta la variación espacial de los últimos.

5.2. Resultados de la muestra

Se partió de una muestra inicial de 82 sujetos, de los cuales se excluyeron 20 (24.4%), en relación con los criterios de exclusion explicados en el capítulo de Material y Métodos, por los siguientes motivos:

- Otro diagnóstico: 7 casos (8.5%). Los otros diagnósticos que han motivado la exclusion han sido el DCL y otros tipos de demencia distinta a la EA, concretamente la demencia vascular.
- Dificultades técnicas en el registro electroencefalográfico: 7 casos (8.5%), refiriéndonos fundamentalmente a la presencia de artefactos que han impedido la interpretación adecuada del trazado.
- Fallecimiento antes de completar el estudio: 3 casos (3.7%)
- Abandono antes de completar el estudio: 3 casos (3.7%)
- Revocación de consentimiento: 1 caso (1.2%)

La Tablas 5.1 y 5.2 resumen los datos sociodemográficos de las dos poblaciones analizadas: sujetos de control y enfermos de Alzheimer. Conviene destacar que no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos al comparar la edad ($p > 0.05$, test U de Mann-Whitney), el sexo ($p > 0.05$, test χ^2) y el nivel educativo ($p > 0.05$, test χ^2).

La Tabla 5.2 resume las principales variables sociodemográficas de la muestra. En ella observamos la distribución por edad, sexo, lugar de residencia, nivel educativo, actividad laboral y situación laboral del grupo de enfermos y de sujetos control.

En el grupo de pacientes, la mayor parte de los casos se encuentran en los intervalos de 70 a 89 años, exceptuando 2 casos extremos tanto en el grupo de 60 a 69 años como en el de 90 a 99. La mediana se sitúa en 80 años y el rango intercuartil (percentil 25-percentil 75) en [76 83] años. En el caso del grupo control, como se puede ver, 16 se encuentran en el intervalo de edad entre los [70 79] años, 9 entre los

[80-89] años y 4 entre los [60-69] años, siendo la mediana 78 años y el rango intercuartil (75-80) años.

	Enfermos de Alzheimer (<i>n</i> =33)	Controles (<i>n</i> =29)
Sexo (V:M)	33 (10:23)	29 (9:20)
Edad (años) ¹	80.0 ± 6.6 (64.0 – 92.0)	76.6 ± 7.2 (61.0 – 88.0)
Nivel educativo (0:1:2:3) ²	0:23:7:1	0:25:4:0

Tabla 5.1. Resumen de las características básicas de la muestra: edad, sexo y educación. V: varón; M: mujer.

¹ Valores expresados como media (desviación estándar) [rango].

² 0: sin estudios; 1: estudios primarios; 2: estudios secundarios (hasta 18 años); 3: estudios universitarios (hasta 21 años).

	Enfermos de Alzheimer (<i>n</i> =33)		Controles (<i>n</i> =29)		Total (<i>n</i> =62)		Estadísticos X ²
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Edad (años)							
60-69	2	6.1	4	13.8	6	9.7	5.4643
70-79	12	36.4	16	55.2	28	45.2	
80-89	17	51.5	9	31.0	26	41.9	
90-99	2	6.1	0	0.0	2	3.2	
Sexo							
Hombre	10	30.3	9	31.0	19	30.6	
Mujer	23	69.7	20	69.0	43	69.3	
Lugar de residencia							
Rural	11	33.3	8	27.6	19	30.7	0.2399
Urbana	22	66.7	21	72.4	43	69.4	
Nivel educativo							
Sin estudios	2	6.1	0	0.0	2	3.2	3.6587
Primarios	23	69.7	25	86.2	48	77.4	
Secundarios	7	21.2	4	13.8	11	17.7	
Universitarios	1	3.0	0	0.0	1	1.6	
Actividad laboral							
Ama de casa	20	60.6	16	55.2	36	58.1	1.3739
Empleado	10	30.3	12	41.4	22	35.5	
Funcionario	3	9.1	1	3.5	4	6.5	
Situación laboral							
Activo	0	0.0	1	3.5	1	1.6	2.0282
Jubilado	13	39.4	12	41.4	25	40.3	
Otros	20	60.6	16	55.2	36	58.1	

Tabla 5.2. Características sociodemográficas de la muestra. *n*: número de casos; X²: Pearson chi cuadrado.

En cuanto al sexo, tanto en enfermos como en controles, el sexo femenino dobla al masculino, siendo 23 mujeres frente a 10 hombres en el grupo de enfermos y 20 mujeres frente a 9 hombres en el grupo de controles. Así pues, el porcentaje de mujeres es del 69.7% en los enfermos de Alzheimer y 69% en los controles.

En relación al lugar de residencia, tanto en el grupo de enfermos como en el de controles predomina la residencia urbana, siendo 22 frente a 11 residencias rurales en el grupo de enfermos y 21 frente a 8 rurales en el grupo de controles.

En cuanto al nivel educativo, en ambos grupos predominan los estudios primarios, encontrándose en el grupo de enfermos 2 sin estudios, 23 con estudios primarios, 7 secundarios y 1 solo caso con estudios universitarios. En el grupo de controles, 25 tienen estudios primarios, y 4 secundarios.

En cuanto a la actividad laboral, en el grupo de enfermos 20 corresponden a amas de casa, 10 han sido obreros o empleados y 3 funcionarios. En el grupo de controles 16 son amas de casa, 12 corresponden a obreros o empleados y 1 ha sido funcionario. En relación con ello se encuentra su situación laboral ya que 20 del grupo de enfermos no han cotizado (exactamente las 20 amas de casa) y 13 están jubilados. En el caso del grupo control, 16 sujetos no han cotizado (las 16 amas de casa), 12 están jubilados y 1 está activo todavía.

La Tabla 5.3 resume las principales variables clínicas, diagnósticas y terapéuticas del grupo de enfermos de Alzheimer. Como podemos observar, 4 sujetos de los 33 tienen antecedentes familiares de primer grado de enfermedad de Alzheimer; 30 de los 33 padecen enfermedades somáticas de las cuales la hipertensión arterial y la diabetes mellitus tipo 2 son las más frecuentes y reciben tratamiento farmacológico para las mismas (tomando en la mayoría de los casos 2 o más fármacos simultáneamente); 6 padecen trastornos afectivos de los que la ansiedad y la depresión son los más frecuentes; solo 1 sujeto consume tabaco y alcohol (el mismo sujeto consume los dos); 29 de los 33 reciben tratamiento farmacológico para la enfermedad, de los que 29 son anticolinesterásicos y 8 memantina (algunos enfermos reciben tratamiento combinado). El 100% tienen realizada la analítica de *screening* de demencias y el TC cerebral, en relación a cuyos resultados, los 33 enfermos muestran atrofia córtico-subcortical y 15 enfermedad cerebro-vascular de pequeño vaso.

Respecto a la distribución de casos por la intensidad de la enfermedad, de los 33, se han considerado: 10 leves, 17 moderados y 6 graves, las puntuaciones obtenidas en la escala de deterioro GDS son: 9 con GDS 3, 13 con GDS 4, 8 con GDS 5 y 3 con GDS 6.

	<i>n</i>	%
Antecedentes familiares (primer grado)		
No	29	87.9
Sí	4	12.1
Antecedentes personales de enfermedades somáticas		
No	3	9.1
Sí	30	90.9
Antecedentes personales de trastornos afectivos		
No	27	81.8
Sí	6	18.2
Consumo de tabaco		
No	32	96.9
Sí	1	3.1
Consumo de alcohol		
No	32	96.9
Sí	1	3.1
Tratamiento farmacológico		
No	4	12.1
Sí	29	87.9
Tratamiento farmacológico con anticolinesterásicos		
No	4	12.1
Sí	29	87.9
Tratamiento farmacológico con memantina		
No	25	75.8
Sí	8	24.2
Analítica		
No	0	0.0
Sí	33	100.0
TC cerebral		
No	0	0.0
Sí	33	100.0
TC cerebral		
Atrofia córtico-subcortical	33	100.0
Enfermedad cerebrovascular de pequeño vaso	15	45.5
Enfermedad cerebrovascular de grandes vasos	0	0.0
Estadio de la enfermedad		
Leve	10	30.3
Moderado	17	51.5
Grave	6	18.2
GDS		
3	9	27.3
4	13	39.4
5	8	24.2
6	3	9.1

Tabla 5.3. Variables clínicas del grupo de enfermos de Alzheimer ($n=33$). TC: Tomografía Computerizada; GDS: Escala Global de Deterioro de Reisberg.

5.3. Resultados de la evaluación neurocognitiva

La Tabla 5.4 resume las puntuaciones promedio obtenidas en las diferentes dimensiones del test MiniMental para las dos poblaciones analizadas: sujetos de control y enfermos de Alzheimer. Dado que la distribución de los datos no cumplía las hipótesis de normalidad (test de Kolmogorov-Smirnov) y de homocedasticidad (test de Levene), se utilizó un test no paramétrico para analizar las diferencias entre las dos poblaciones. Concretamente se empleó el test U de Mann-Whitney, con un umbral de significación: $\alpha = 0.05$. Se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en la puntuación global del test ($p \ll 0.001$) y en las dimensiones de orientación temporal ($p \ll 0.001$), orientación espacial ($p \ll 0.001$), atención y cálculo ($p \ll 0.001$), memoria ($p \ll 0.001$), nominación ($p = 0.0094$), comprensión ($p = 0.0173$), lectura ($p = 0.0027$), escritura ($p \ll 0.001$) y dibujo ($p = 0.0013$). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en las dimensiones de fijación ($p = 0.0546$) y repetición ($p = 0.3654$).

La Tabla 5.5 muestra el valor absoluto y porcentaje de realización, así como el porcentaje de validez de cada uno de los test neurocognitivos realizados en el estudio, de forma que el MiniMental fue realizado y valorable en el 100% de los casos; el Stroop no pudo realizarse en 4 casos, no fue valorable en 6 y lo fue en 27 de los 33 casos; el *Trail Making* parte A, no se realizó en 2 casos, no fue valorable en 4 y lo fue en 27; el *Trail Making* parte B no fue realizado en 12 casos, no fue valorable en 13 y lo fue en 8. Finalmente el TAVEC no se realizó en 9 casos, no fue valorable en 1 y lo fue en 23 casos. El EEG fue realizado y valorable en los 33 casos.

	Enfermos de Alzheimer (n=33)	Controles (n=29)
Global	18.1 ± 6.6 [4.0 29.0]	28.9 ± 1.3 [25.0 30.0]
Orientación Temporal	2.0 ± 1.8 [0.0 5.0]	4.7 ± 0.5 [3.0 5.0]
Orientación Espacial	3.1 ± 1.8 [0.0 5.0]	4.9 ± 0.4 [3.0 5.0]
Fijación	2.7 ± 0.9 [0.0 3.0]	3.1 ± 0.4 [3.0 5.0]
Atención y Cálculo	2.5 ± 2.4 [0.0 5.0]	5.0 ± 0.0 [5.0 5.0]
Memoria	0.6 ± 0.9 [0.0 3.0]	2.4 ± 0.9 [0.0 3.0]
Nominación	1.8 ± 0.5 [0.0 2.0]	2.0 ± 0.0 [2.0 2.0]
Repetición	1.0 ± 0.2 [0.0 1.0]	1.0 ± 0.0 [1.0 1.0]
Comprensión	2.7 ± 0.7 [0.0 3.0]	3.0 ± 0.0 [3.0 3.0]
Lectura	0.7 ± 0.5 [0.0 1.0]	1.0 ± 0.0 [1.0 1.0]
Escritura	0.5 ± 0.7 [0.0 3.0]	0.9 ± 0.3 [0.0 1.0]
Dibujo	0.5 ± 0.5 [0.0 1.0]	0.9 ± 0.3 [0.0 1.0]

Tabla 5.4. Puntuaciones promedio obtenidas por las poblaciones analizadas (enfermos de Alzheimer y controles) en las diferentes dimensiones del test MiniMental. Los valores aparecen expresados como media ± desviación estándar [rango].

	Enfermos de Alzheimer (<i>n</i> =33)	
	<i>n</i>	%
Minimental		
Realizado y valorable	33	100.0
Test de Stroop		
No realizado	4	12.1
Realizado no valorable	6	18.2
Realizado y valorable	23	69.7
Trail Making A		
No realizado	2	6.1
Realizado y no valorable	4	12.2
Realizado y valorable	27	81.8
Trail Making B		
No realizado	12	36.4
Realizado y no valorable	13	39.4
Realizado y valorable	8	24.2
TAVEC		
No realizado	9	27.3
Realizado y no valorable	1	3.0
Realizado y valorable	23	69.67
EEG		
Realizado y valorable	33	100.0

Tabla 5.5. Variables neurocognitivas y neurofisiológicas del grupo de enfermos de Alzheimer.

La Tabla 5.6 resume las puntuaciones promedio obtenidas por los enfermos de Alzheimer en las diferentes dimensiones de los tests Stroop, *Trail Making* y TAVEC. En el caso del test Stroop, se ha analizado la interferencia. En cuanto al test *Trail Making* se han analizado: (i) el tiempo empleado en la parte A (*Tiempo A*); (ii) los fallos cometidos en la parte A (*Fallos A*); (iii) el tiempo empleado en la parte B (*Tiempo B*); y (iv) los fallos cometidos en la parte B (*Fallos B*). Finalmente, en el test TAVEC se han estudiado tres aspectos. El primero es el *recuerdo libre inmediato* de la primera evaluación (5 ensayos), que se ha analizado mediante: (i) el total de las respuestas correctas (*Tot. resp. corr.*); (ii) el número total de intrusiones (*Tot. intrusiones*); (iii) el número total de perseveraciones (*Tot. perseveraciones*); (iv) estrategias semánticas (*Est. semánticas*); y (v) estrategias seriales (*Est. seriales*). En segundo lugar, se evaluó la subprueba *recuerdo libre inmediato lista B* de la segunda evaluación mediante: (i) el número total de respuestas correctas (*Tot. resp. corr.*); (ii) el número total de intrusiones (*Tot. intrusiones*); (iii) el número total de perseveraciones (*Tot. perseveraciones*); (iv) estrategias semánticas (*Estr. semánticas*); y (v) estrategias seriales (*Estr. seriales*). A continuación, se analizó de manera global el porcentaje de palabras recordadas en cada lista mediante: (i) el porcentaje de primacía (*% primacía*); (ii) el porcentaje de media (*% media*); y (iii) el porcentaje de

recencia (% *recencia*). Finalmente, se evaluó el resumen de errores en las pruebas de recuerdo mediante: (i) el número total de intrusiones en las pruebas de recuerdo libre (*Tot. intr. rec. libre*); (ii) el número total de intrusiones en las pruebas de recuerdo con claves (*Tot. intr. rec. claves*); y (iii) el número de perseveraciones (*Perseveraciones*).

Al igual que para las puntuaciones en el test MiniMental, se exploró la distribución de los datos de las pruebas neurocognitivas resumidas en la Tabla 5.6. De nuevo se comprobó que las distribuciones de las puntuaciones de los enfermos de Alzheimer en los tests Stroop, *Trail Making* y TAVEC no cumplían las hipótesis de normalidad (test de Kolmogorov-Smirnov) y de homocedasticidad (test de Levene).

Los resultados obtenidos en el test de Stroop son homogéneos en toda la muestra de enfermos, siendo la única diferencia la cuantía de la interferencia. El patrón, sin embargo, es parecido. Los enfermos suelen leer las palabras de la primera página con dificultad, pero en mayor o menor cuantía. En menor número, nombran los colores de la segunda página, y, con mucha mayor dificultad nombran el color-palabra de la tercera página, donde se muestra la interferencia. Según los perfiles de Golden (Golden, 1975), descritos en el apartado Material y Métodos, el perfil predominante, al que más se adaptan, es aquel en el que las variables “P”, “C” y “PC” son todas bajas, aunque algunos pacientes se adaptan a un segundo perfil, en el que especialmente “C”, y sobretodo “PC” son bajas. El primer perfil, es el más característico de lesión cerebral difusa, como sucede en las demencias. El segundo perfil, se asocia más a lesiones cerebrales de hemisferio derecho. Comentaremos este proceso con mayor detalle en la discusión. Un porcentaje de casos, concretamente el 18.2% de los realizados, corresponde a los casos no valorables, por la intensidad del deterioro.

En relación al *Trail Making*, sigue también un patrón homogéneo; la mayoría de los pacientes han podido realizar la parte A, concretamente el 81.8% de los casos, con una media de tiempo de 222.8 ± 144.9 segundos y una media de fallos de 1.8 ± 4.9 . Sin embargo, un grupo mucho menor de pacientes ha podido realizar la parte B, el 8%, en un tiempo mucho más largo con media de 415.4 ± 188.9 segundos y una media de fallos de 6.2 ± 2.4 . Los casos no valorables han sido, en el *Trail Making-A* el 4% y en el *Trail Making-B* el 13%. Finalmente, tan sólo el 2% no pudieron realizar el *Trail Making-A* frente al 12% que no pudieron hacer el *Trail Making-B*. Ampliaremos estos datos en el apartado de la Discusión.

Finalmente, respecto al TAVEC de nuevo tenemos una muestra bastante homogénea en cuanto a resultados y en progresión en relación con las tres intensidades de la enfermedad de Alzheimer. Únicamente no se ha podido valorar un 3.0% (correspondiente sólo a 1 caso) por la intensidad del deterioro. Las puntuaciones promedio de las variables estudiadas se muestran en la Tabla 5.6.

	Enfermos de Alzheimer (n=33)
Test Stroop Interferencia	0.3 ± 6.5 [-12.9 12.7]
Trail Making	
Tiempo A (segundos)	222.8 ± 144.9 [0.0 600.0]
Fallos A	1.8 ± 4.9 [0.0 20.0]
Tiempo B (segundos)	415.4 ± 188.9 [0.0 600.0]
Fallos B	6.2 ± 2.4 [0.0 8.0]
TAVEC: recuerdo libre inmediato (5 ensayos)	
Total respuestas correctas	17.8 ± 11.5 [1.0 38.0]
Total de intrusiones	6.7 ± 13.5 [1.0 66.0]
Total de perseveraciones	1.5 ± 1.7 [0.0 6.0]
Estrategias semánticas	4.0 ± 4.2 [0.0 14.0]
Estrategias seriales	1.3 ± 1.9 [0.0 8.0]
TAVEC: recuerdo libre inmediato (ensayo B)	
Total respuestas correctas	2.7 ± 2.1 [0.0 6.0]
Total de intrusiones	2.2 ± 3.5 [0.0 16.0]
Total de perseveraciones	0.4 ± 0.6 [0.0 2.0]
Estrategias semánticas	0.3 ± 0.7 [0.0 3.0]
Estrategias seriales	0.1 ± 0.3 [0.0 1.0]
TAVEC: % palabras recordadas en cada lista	
% primacía	25.5 ± 19.8 [0.0 75.0]
% media	32.7 ± 21.4 [0.0 64.0]
% recencia	40.6 ± 33.8 [0.0 100.0]
TAVEC: resumen errores pruebas de recuerdo	
Total intrusiones recuerdo libre	12.0 ± 21.1 [0.0 104.0]
Total intrusiones recuerdo con claves	6.5 ± 6.4 [0.0 24.0]
Perseveraciones	2.5 ± 2.9 [0.0 9.0]

Tabla 5.6. Puntuaciones promedio obtenidas por los enfermos de Alzheimer en las diferentes dimensiones de los test Stroop, Trail Making y TAVEC. Los valores aparecen expresados como media ± desviación estándar (rango).

5.4. Resultados de la evaluación neurofisiológica

En el siguiente apartado se presentan los resultados correspondientes al cálculo de los parámetros neurofisiológicos descritos en el Capítulo 4. Concretamente, se analizan los patrones espaciales de los tres tipos de parámetros indicados (*i.e.*, parámetros de potencia relativa, parámetros espectrales y parámetros no lineales) para las dos poblaciones estudiadas: sujetos de control y enfermos de Alzheimer. Dado que la distribución de los parámetros neurofisiológicos violaban las hipótesis paramétricas de normalidad y homocedasticidad, la comparación de los patrones obtenidos por las dos poblaciones se llevó a cabo mediante el test U de Mann-Whitney, con un umbral de significación: $\alpha = 0.05$.

Conviene destacar que este apartado se ha realizado para comprobar si las alteraciones en los parámetros neurofisiológicos de los enfermos de Alzheimer se correspondían con los encontrados en estudios previos. De esta manera, se pretende determinar si la población de enfermos de Alzheimer es suficientemente representativa.

5.4.1. Parámetros de potencia relativa

La Figura 5.1 resume los diagramas espaciales correspondientes a los valores de potencia relativa en las bandas convencionales de EEG para las dos poblaciones analizadas, así como los resultados del análisis estadístico al comparar entre las dos poblaciones.

Como se puede observar, existe un comportamiento disociado entre las dos poblaciones. Específicamente, se observa como la potencia relativa de los enfermos de Alzheimer aumenta en las bandas de baja frecuencia (*i.e.*, delta y zeta) y disminuye en las de alta frecuencia (*i.e.*, alfa, beta y gamma). Estos resultados sugieren que la EA produce una lentificación de la actividad oscilatoria, lo cual coincide con diversos estudios publicados (Schreiter-Gasser, Gasser et al. 1993, Jeong 2004, Fernandez, Hornero et al. 2006, Schreiter Gasser, Rousson et al. 2008, Poza, Hornero, et al. 2008). En el caso de la banda zeta, los enfermos de Alzheimer obtienen valores significativamente mayores de potencia relativa que los controles, de manera global. Por otro lado, en las bandas beta 1 y beta 2, son los controles los que muestran valores de potencia relativa significativamente mayores que los enfermos. En el caso de la banda beta 1, las diferencias aparecen de manera global por todas las regiones cerebrales; sin embargo, en el caso de la banda beta 2, las diferencias se concentran en las regiones frontal, central, parietal y temporal inferior.

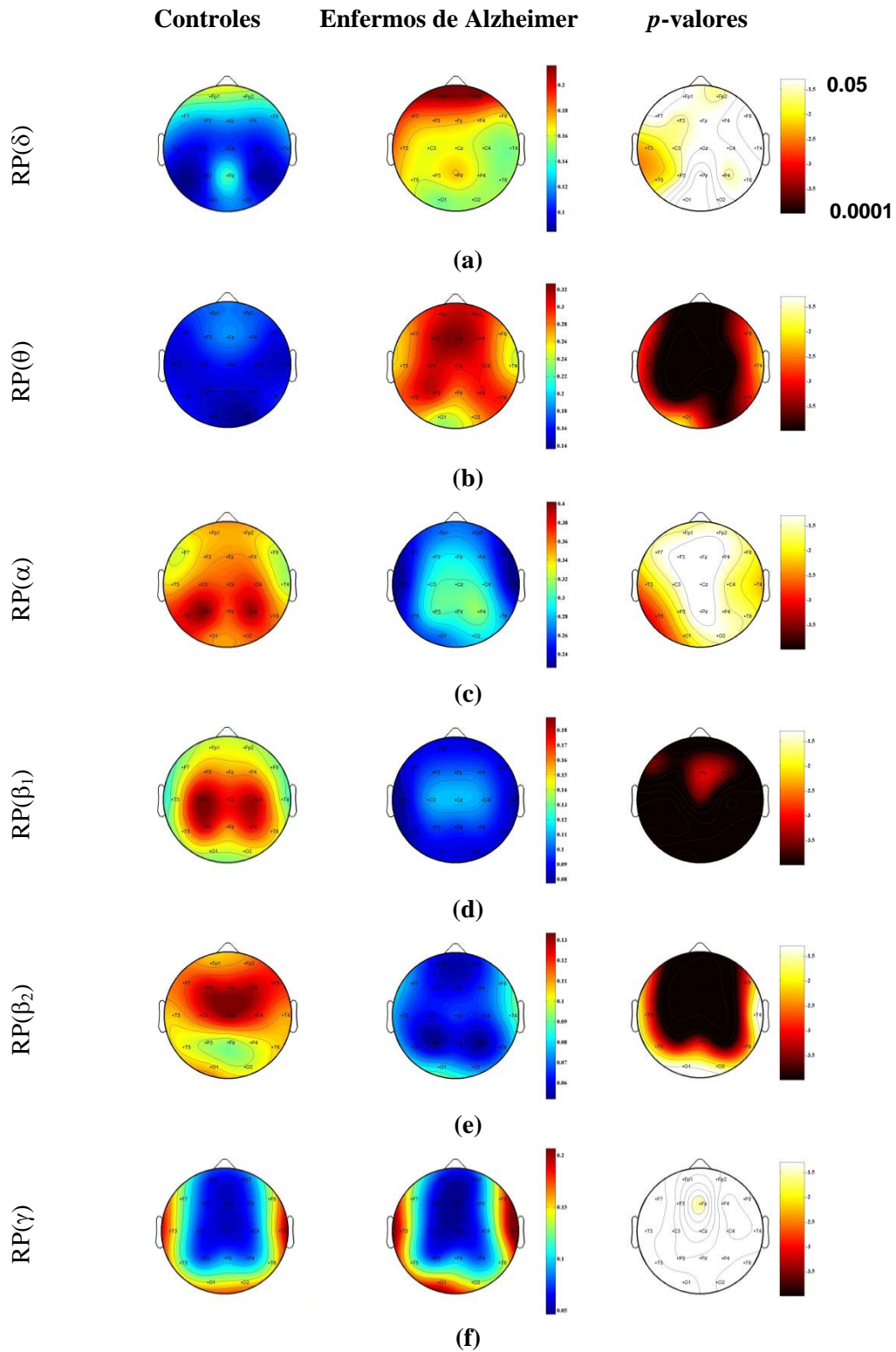


Figura 5.1. Distribución espacial de los valores promedio de potencia relativa en las bandas convencionales de electroencefalografía para las dos poblaciones analizadas (columna izquierda y central), junto con los resultados del análisis estadístico al comparar entre los grupos mediante el test U de Mann-Whitney (columna derecha). (a) Banda delta. (b) Banda zeta. (c) Banda alfa. (d) Banda beta 1. (e) Banda beta 2. (f) Banda gamma.

5.4.2. Parámetros espectrales

La Figura 5.2 resume los diagramas espaciales correspondientes a los valores de IAF y SEF90 para las dos poblaciones analizadas, así como los resultados del análisis estadístico al comparar entre las dos poblaciones.

Los resultados obtenidos en el caso del parámetro IAF, indican que la EA viene acompañada por una disminución significativa de la actividad alfa de manera global. No obstante, este hecho es especialmente evidente en la zona posterior de la cabeza. Este resultado apoya la lentificación encontrada en el Apartado 5.4.1 con los parámetros de potencia relativa. Asimismo, está en la línea de otros estudios que han asociado una disminución significativa del parámetro IAF tras comparar enfermos de Alzheimer y controles (Moretti, Babiloni, et al. 2004, Poza, Hornero, et al. 2007).

En cuanto al parámetro SEF90, los enfermos de Alzheimer presentan valores menores que los sujetos de control, que son localmente significativos en la región frontal medial. La disminución de este parámetro en la EA, se podría asociar con una disminución del ancho de banda efectivo del contenido espectral de la actividad neuronal. Esto implicaría que las componentes en frecuencias están concentradas en un menor rango de frecuencia y, por lo tanto, sería indicativo de una pérdida de irregularidad en la señal EEG. Otros investigadores han hallado resultados similares tras aplicar este parámetro en señales MEG (Poza, Hornero, et al. 2008a). Asimismo, estarían en la línea de estudios que han encontrado una pérdida de irregularidad en la actividad neuronal de la EA, tras aplicar diversas entropías espectrales y parámetros de fluctuación (Abasolo, Hornero et al. 2006, Poza, Hornero, et al. 2007, Poza, Hornero, et al. 2008b, Bruña, Poza, et al. 2012, Poza, Gómez, et al. 2014).

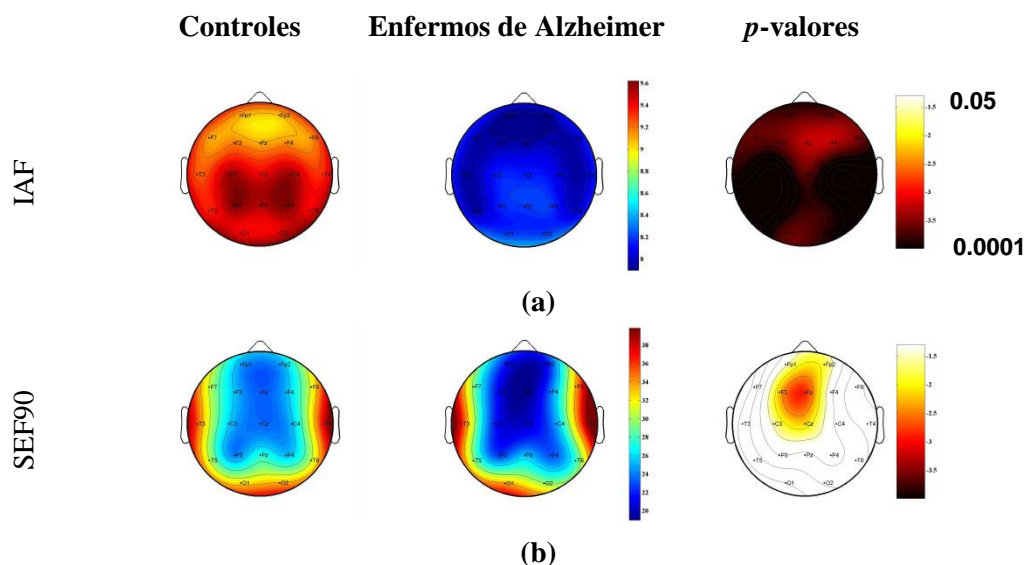


Figura 5.2. Distribución espacial de los valores promedio de los parámetros espectrales para las dos poblaciones analizadas (columna izquierda y central), junto con los resultados del análisis estadístico al comparar entre los grupos mediante el test U de Mann-Whitney (columna derecha). (a) IAF. (b) SEF90.

5.4.3. Parámetros no lineales

La Figura 5.3 resume los diagramas espaciales correspondientes a los valores de LZC y CTM para las dos poblaciones analizadas, así como los resultados del análisis estadístico al comparar entre las dos poblaciones.

Los resultados obtenidos con el parámetro LZC, indican que los enfermos de Alzheimer sufren una pérdida de complejidad, en relación a sujetos de control de edad avanzada. La pérdida de complejidad es significativa en las regiones central y frontal medial. Resultados similares se han obtenido en estudios previos que han analizado tanto la actividad EEG, como la actividad MEG (Jeong 2004, Stam 2005, Abasolo, Hornero et al. 2006, Stam 2010).

En cuanto al parámetro CTM, los patrones obtenidos sugieren una pérdida de variabilidad de la actividad EEG en la EA. Concretamente, los enfermos de Alzheimer muestran una disminución significativa de la variabilidad en la actividad neuronal en la región frontal medial. Este hallazgo coincide con resultados hallados en estudios previos, en los que se asoció la EA con una disminución de la variabilidad en la fluctuación del contenido oscilatorio (Poza, Gómez, et al. 2014). Asimismo, la pérdida de variabilidad en la actividad neuronal de los enfermos de Alzheimer, estaría relacionada con la disminución de irregularidad obtenida mediante diversos parámetros no lineales (Jeong 2004, Abasolo, Hornero et al. 2005, Abasolo, Hornero et al. 2006, Hulbert, Adeli 2013).

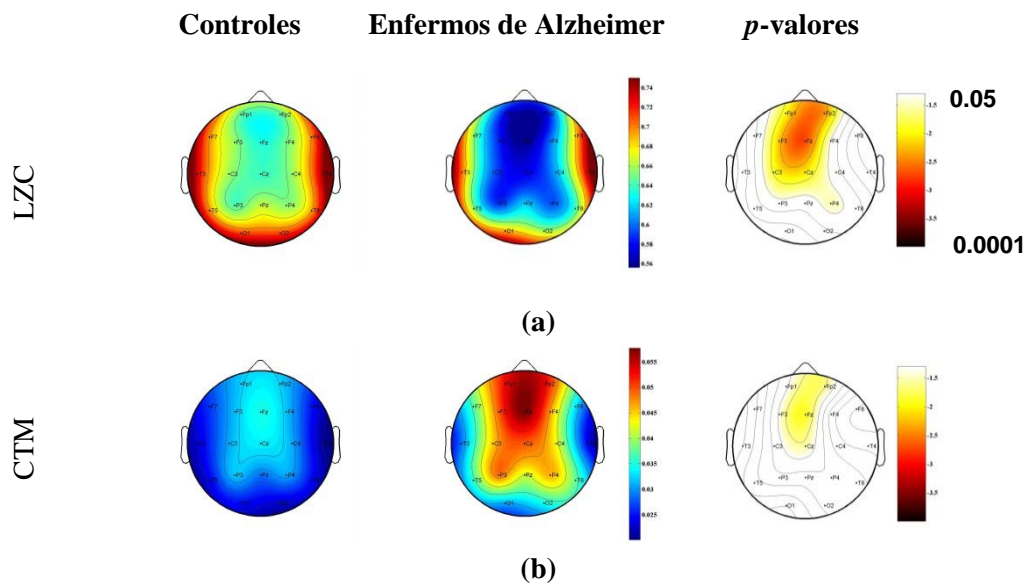


Figura 5.3. Distribución espacial de los valores promedio de los parámetros no lineales para las dos poblaciones analizadas (columna izquierda y central), junto con los resultados del análisis estadístico al comparar entre los grupos mediante el test *U* de Mann-Whitney (columna derecha). **(a)** LZC. **(b)** CTM.

5.5. Asociación entre las variables neurocognitivas y neurofisiológicas

En el siguiente apartado se presentan los resultados obtenidos tras analizar la asociación entre las variables neurocognitivas descritas en el Apartado 5.3 y las variables neurofisiológicas presentadas en el Apartado 5.4. De manera específica, el presente apartado se divide en 10 subapartados. Cada uno de ellos presenta los resultados del análisis de correlación entre un parámetro neurofisiológico y las puntuaciones obtenidas en diversas dimensiones de los tests MiniMental, Stroop, *Trail Making* y TAVEC. Cada subapartado se organiza de manera que inicialmente se presentan los resultados de asociación global del parámetro neurofisiológico, promediado en todos los electrodos, y los tests neurocognitivos indicados. En un segundo paso, se exploran de manera detallada la influencia espacial del parámetro neurofisiológico, promediado en cinco regiones cerebrales, y los tests neurocognitivos. En este sentido, las regiones cerebrales, definidas para agrupar los valores de cada parámetro neurofisiológico, serían: frontal (electrodos Fp1, Fp2, Fz, F3, F4, F7 y F8), temporal derecha (electrodos T4 y T6), temporal izquierda (electrodos T3 y T5), central (electrodos Cz, C3 y C4) y parieto-occipital (electrodos, Pz, P3, P4, O1 y O2).

Dado que ni las variables neurocognitivas, ni los parámetros extraídos de la actividad EEG, cumplían las hipótesis de normalidad (test de Kolmogorov-Smirnov) y de homogeneidad de la varianza (test de Levene), se utilizó un test no paramétrico para analizar la asociación entre ellos. Concretamente, se empleó la correlación parcial de Spearman, introduciendo como covariables la edad, el género y la educación de los sujetos para eliminar su posible influencia de los cálculos. Conviene destacar que los resultados del análisis de correlación, se expresan en términos del coeficiente de correlación parcial (ρ) y del p -valor correspondiente.

5.5.1. Asociación entre el parámetro RP(δ) y las variables neurocognitivas

En primer lugar, se incluyen los resultados del análisis de correlación entre el valor promedio del parámetro RP(δ) y las variables neurocognitivas. La Tabla 5.7 resume los resultados obtenidos en el análisis de correlación entre el parámetro RP(δ) y las dimensiones del test MiniMental. Como se ha indicado previamente, estos análisis se han realizado para las dos poblaciones bajo estudio: enfermos de Alzheimer y sujetos de control.

La Tabla 5.8 recoge los resultados obtenidos al evaluar la asociación entre el parámetro RP(δ) y los test Stroop, *Trail Making* y TAVEC, en sus diferentes dimensiones. En este caso, únicamente se han analizado las asociaciones para el grupo de enfermos de Alzheimer.

Como se puede ver en la Tabla 5.7, no se obtienen correlaciones significativas entre la potencia relativa en la banda delta y el test MiniMental (ni con su puntuación global, ni con sus diferentes dimensiones) para ninguna de las dos poblaciones

analizadas. En el caso de los controles, no se han podido calcular las correlaciones entre el parámetro $RP(\delta)$ y las dimensiones del MiniMental correspondientes a la atención y cálculo, a la nominación, a la repetición, a la comprensión y a la lectura. Esto se debe a que la varianza de las puntuaciones de los controles en las dimensiones del MiniMental previamente indicadas es nula.

Al igual que ocurría con el test MiniMental, los resultados indicados en la Tabla 5.8 indican que no existen correlaciones significativas entre las diferentes dimensiones de los test Stroop, *Trail Making* y TAVEC y la potencia relativa en la banda delta.

En un segundo paso, se incluyen los resultados del análisis de correlación en función de la región cerebral analizada. Concretamente, las Figuras 5.4, 5.5, 5.6 y 5.7 resumen los análisis del análisis de correlación por regiones entre el parámetro $RP(\delta)$ y los test MiniMental, Stroop, *Trail Making* y TAVEC, respectivamente. Al igual que para los análisis globales, en el caso del test MiniMental se han incluido los análisis de correlación para las dos poblaciones (*i.e.*, enfermos de Alzheimer y sujetos de control), mientras que en el caso de los test Stroop, *Trail Making* y TAVEC, únicamente se ha realizado el análisis de correlación para los enfermos de Alzheimer.

	Enfermos de Alzheimer (<i>n</i> =33)		Controles (<i>n</i> =29)	
	ρ	<i>p</i> -valor	ρ	<i>p</i> -valor
MiniMental				
Global	-0.214	0.232	-0.125	0.519
Orientación Temporal	-0.089	0.621	-0.130	0.501
Orientación Espacial	-0.303	0.087	-0.030	0.876
Fijación	-0.343	0.051	0.068	0.727
Atención y Cálculo	0.064	0.725	-	-
Memoria	-0.196	0.274	0.200	0.298
Nominación	-0.072	0.692	-	-
Repetición	-0.130	0.471	-	-
Comprensión	-0.123	0.495	-	-
Lectura	0.150	0.405	-	-
Escritura	-0.122	0.500	-0.098	0.615
Dibujo	-0.166	0.357	-0.230	0.230

Tabla 5.7. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\delta)$ y las puntuaciones de las diferentes dimensiones del test MiniMental. Los resultados se muestran para las dos poblaciones analizadas: enfermos de Alzheimer (EA) y sujetos de control (C). Los resultados se presentan en términos del coeficiente de correlación (ρ) y del *p*-valor asociado. Las correlaciones significativas ($p < 0.05$) aparecen marcadas en negrita. En el caso de los controles, los guiones (‘-’) indican que la correlación no se ha podido calcular, debido que la varianza de las puntuaciones en el test MiniMental es nula.

	ρ	p -valor
Test Stroop Interferencia	0.117	0.603
Trail Making		
Tiempo A	0.107	0.601
Fallos A	0.391	0.053
Tiempo B	-0.361	0.226
Fallos B	0.012	0.973
TAVEC: recuerdo libre inmediato (5 ensayos)		
Total respuestas correctas	-0.179	0.415
Total de intrusiones	-0.233	0.285
Total de perseveraciones	-0.384	0.071
Estrategias semánticas	-0.306	0.156
Est. seriales	-0.024	0.915
TAVEC: recuerdo libre inmediato (ensayo B)		
Total respuestas correctas	-0.188	0.391
Total de intrusiones	-0.104	0.637
Total de perseveraciones	-0.222	0.308
Estrategias semánticas	-0.227	0.298
Estrategias seriales	-0.078	0.724
TAVEC: % palabras recordadas en cada lista		
% primacía	0.213	0.329
% media	0.004	0.984
% recencia	-0.195	0.373
TAVEC: resumen errores pruebas de recuerdo		
Total intrusiones recuerdo libre	-0.234	0.283
Total intrusiones recuerdo con claves	-0.164	0.454
Perseveraciones	-0.292	0.187

Tabla 5.8. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\delta)$ y las puntuaciones de las diferentes dimensiones de los test Stroop, Trail Making y TAVEC. Los resultados se muestran únicamente para los enfermos de Alzheimer. Los resultados se presentan en términos del coeficiente de correlación (ρ) y del p -valor asociado. Las correlaciones significativas ($p < 0.05$) aparecen marcadas en negrita.

En línea con lo obtenido en los análisis globales, los resultados de la Figura 5.4 indican que prácticamente no se obtienen correlaciones significativas entre la potencia relativa en la banda delta, calculada en las cinco regiones cerebrales previamente indicadas, y las diferentes dimensiones del test MiniMental. Únicamente se observan correlaciones significativas para los enfermos de Alzheimer entre el parámetro $RP(\delta)$ en las regiones frontal y central de la orientación espacial ($p < 0.05$, Figura 5.4.c), así como en las regiones frontal y temporales de la fijación ($p < 0.05$, Figura 5.4.d).

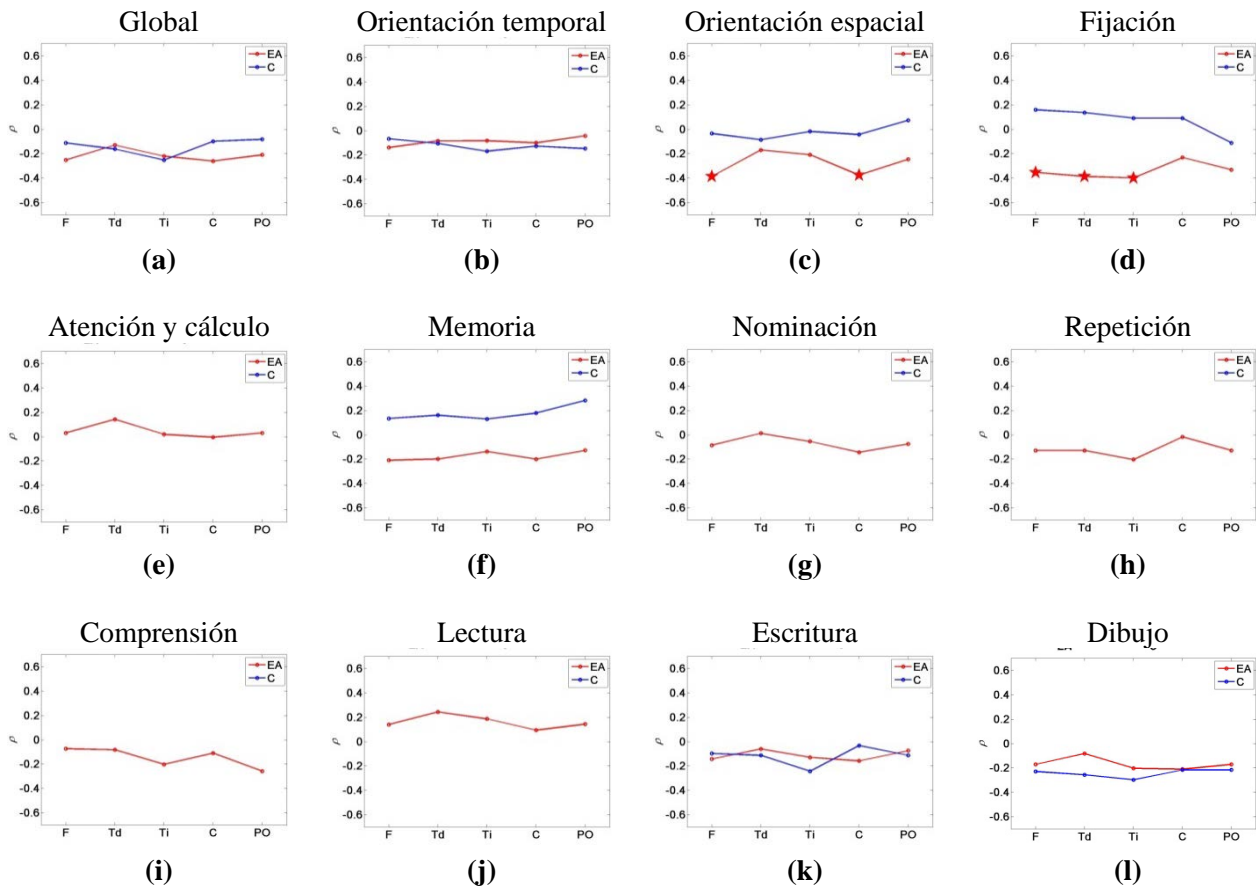


Figura 5.4. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\delta)$ y las diferentes dimensiones del test MiniMental. (a) Puntuación global. (b) Orientación temporal. (c) Orientación espacial. (d) Fijación. (e) Atención y cálculo. (f) Memoria. (g) Nominación. (h) Repetición. (i) Comprensión. (j) Lectura. (k) Escritura. (l) Dibujo. Los análisis han sido realizados tras promediar los valores del parámetro $RP(\delta)$ en cinco regiones cerebrales: frontal (F), temporal derecha (Td), temporal izquierda (Ti), central (C) y parieto-occipital (PO). Los resultados se muestran para las dos poblaciones analizadas: enfermos de Alzheimer (EA, en rojo) y sujetos de control (C, en azul). Asimismo, las correlaciones estadísticamente significativas se indican con asteriscos (★ o ★: $p < 0.05$; ☆ o ☆: $p < 0.01$). En el caso de los controles, algunas de las correlaciones no se han podido calcular (Atención y cálculo, Nominación, Repetición, Comprensión y Lectura), ya que la varianza de las puntuaciones en el test MiniMental es nula.

En el caso del test Stroop (Figura 5.5), no se observa correlación significativa entre $RP(\delta)$ y la interferencia en ninguna región cerebral, como se puede apreciar en la Figura 5.5.

En cuanto al test *Trail Making*, la Figura 5.6.b muestra que existe una correlación significativa entre el parámetro $RP(\delta)$, en las regiones frontal y central, y los fallos cometidos en la parte A de la evaluación ($p < 0.05$).

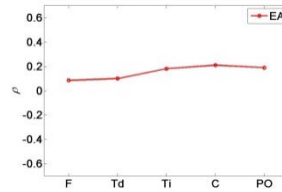


Figura 5.5. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro RP(δ) y el test Stroop. Los análisis han sido realizados tras promediar los valores del parámetro RP(δ) en cinco regiones cerebrales: frontal (F), temporal derecha (Td), temporal izquierda (Ti), central (C) y parieto-occipital (PO). Los resultados se muestran para los enfermos de Alzheimer (EA, en rojo). Asimismo, las correlaciones estadísticamente significativas se indican con asteriscos (\star : $p < 0.05$; $\star\star$: $p < 0.01$).

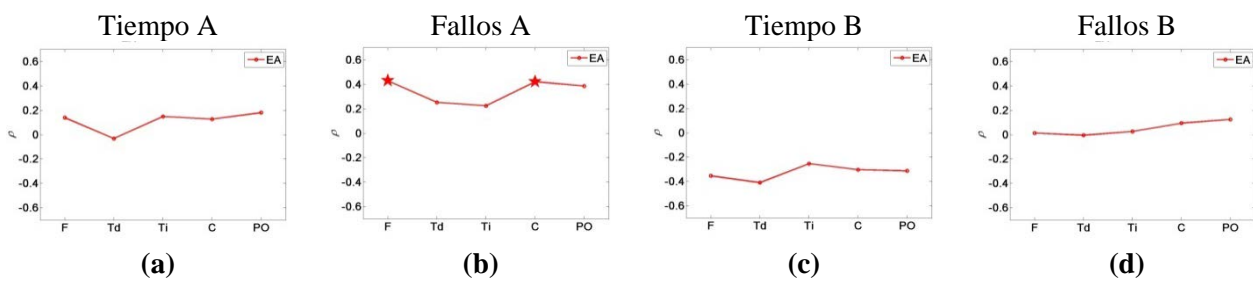
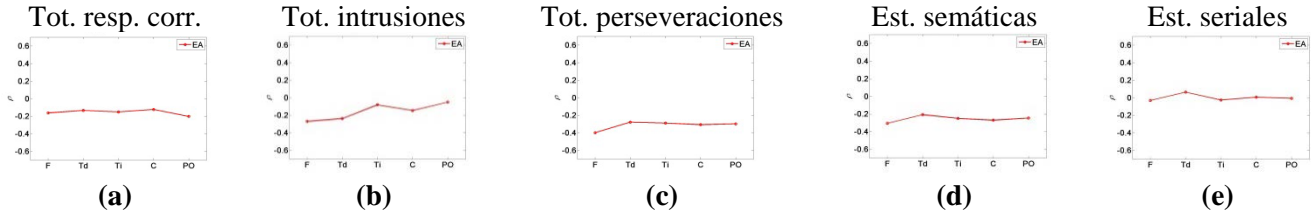


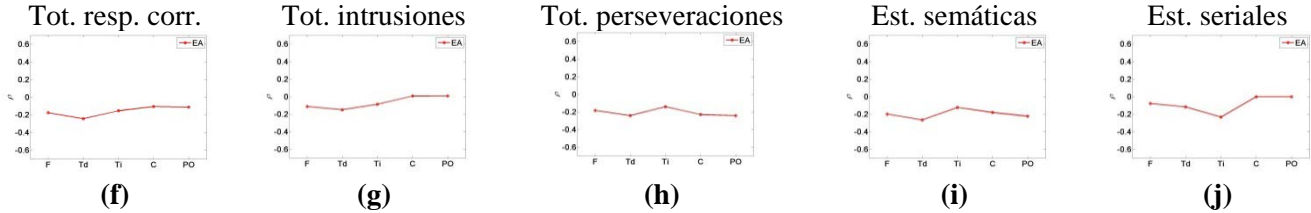
Figura 5.6 Resultados del análisis de correlación entre el parámetro RP(δ) y las diferentes dimensiones del test *Trail Making*. **(a)** Tiempo empleado en la parte A (Tiempo A). **(b)** Fallos cometidos en la parte A (Fallos A). **(c)** Tiempo empleado en la parte B (Tiempo B). **(d)** Fallos cometidos en la parte B (Fallos B). Los análisis han sido realizados tras promediar los valores del parámetro RP(δ) en cinco regiones cerebrales: frontal (F), temporal derecha (Td), temporal izquierda (Ti), central (C) y parieto-occipital (PO). Los resultados se muestran para los enfermos de Alzheimer (EA, en rojo). Asimismo, las correlaciones estadísticamente significativas se indican con asteriscos (\star : $p < 0.05$; $\star\star$: $p < 0.01$).

Finalmente, se observa en la Figura 5.7 que no existen correlaciones significativas entre la potencia relativa en la banda delta y las diferentes dimensiones del test TAVEC analizadas.

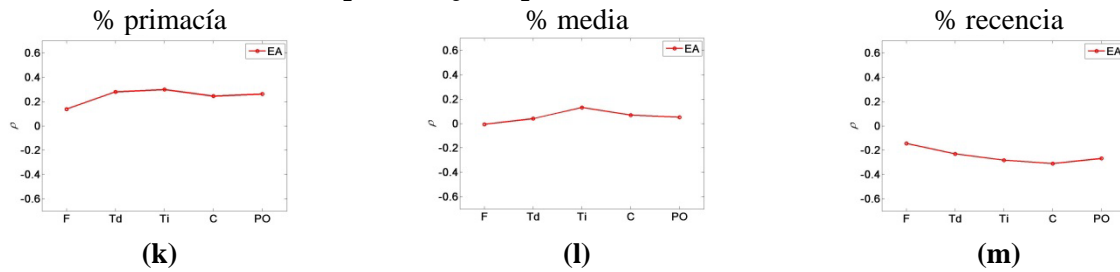
TAVEC: recuerdo libre inmediato (5 ensayos)



TAVEC: recuerdo libre inmediato (ensayo B)



TAVEC: porcentaje de palabras recordadas en cada lista



TAVEC: resumen errores pruebas de recuerdo

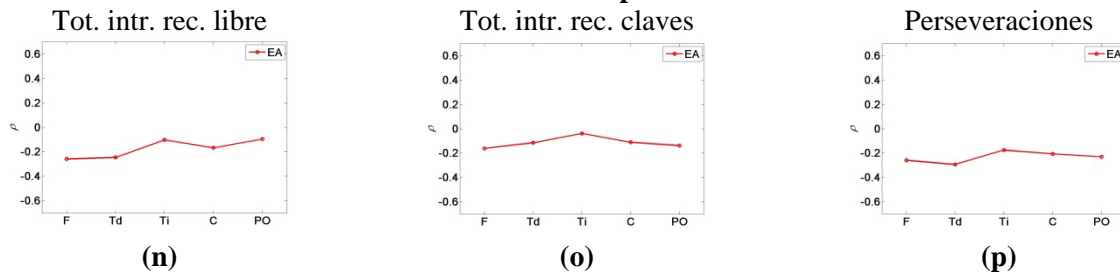


Figura 5.7. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\delta)$ y las diferentes dimensiones del test TAVEC. Concretamente, de la primera evaluación (5 ensayos) se ha analizado el *recuerdo libre inmediato* mediante: (a) el total de las respuestas correctas (Tot. resp. corr.); (b) el número total de intrusiones (Tot. intrusiones); (c) el número total de perseveraciones (Tot. perseveraciones); (d) estrategias semánticas (Est. semánticas); y (e) estrategias seriales (Est. seriales). En la segunda evaluación, se evaluó la subprueba *recuerdo libre inmediato lista B* mediante: (f) el número total de respuestas correctas (Tot. resp. corr.); (g) el número total de intrusiones (Tot. intrusiones); (h) el número total de perseveraciones (Tot. perseveraciones); (i) estrategias semánticas (Estr. semánticas); y (j) estrategias seriales (Estr. seriales). Asimismo, se analizó de manera global el porcentaje de palabras recordadas en cada lista mediante: (k) el porcentaje de primacía (% primacía); (l) el porcentaje de media (% media); y (m) el porcentaje de recencia (% recencia). Finalmente, se evaluó el resumen de errores en las pruebas de recuerdo mediante: (n) el número total de intrusiones en las pruebas de recuerdo libre (Tot. intr. rec. libre); (o) el número total de intrusiones en las pruebas de recuerdo con claves (Tot. intr. rec. claves); y (p) el número de perseveraciones (Perseveraciones). Los análisis han sido realizados tras promediar los valores del parámetro $RP(\delta)$ en cinco regiones cerebrales: frontal (F), temporal derecha (Td), temporal izquierda (Ti), central (C) y parieto-occipital (PO). Los resultados se muestran para los enfermos de Alzheimer (EA, en rojo). Asimismo, las correlaciones estadísticamente significativas se indican con asteriscos (★: $p < 0.05$; ☆: $p < 0.01$).

5.5.2. Asociación entre el parámetro $RP(\theta)$ y las variables neurocognitivas

En primer lugar, se incluyen los resultados del análisis de correlación entre el valor promedio del parámetro $RP(\theta)$ y las variables neurocognitivas. La Tabla 5.9 resume los resultados obtenidos en el análisis de correlación entre el parámetro $RP(\theta)$ y las dimensiones del test MiniMental. Como se ha indicado previamente, estos análisis se han realizado para las dos poblaciones bajo estudio: enfermos de Alzheimer y sujetos de control. En el caso de los controles, no se han podido calcular las correlaciones entre el parámetro $RP(\theta)$ y las dimensiones del MiniMental correspondientes a la atención y cálculo, a la nominación, a la repetición, a la comprensión y a la lectura. Esto se debe a que la varianza de las puntuaciones de los controles en las dimensiones del MiniMental previamente indicadas es nula.

La Tabla 5.10 recoge los resultados obtenidos al evaluar la asociación entre el parámetro $RP(\theta)$ y los test Stroop, *Trail Making* y TAVEC, en sus diferentes dimensiones. En este caso, únicamente se han analizado las asociaciones para el grupo de enfermos de Alzheimer. No se obtienen resultados estadísticamente significativos.

En relación a los resultados significativos, vemos que el análisis de correlación entre el parámetro $RP(\theta)$ y la puntuación global del MiniMental en términos de coeficiente de correlación (ρ) y del p -valor obtiene resultados significativos.

	Enfermos de Alzheimer ($n=33$)		Controles ($n=29$)	
	ρ	p -valor	ρ	p -valor
MMSE				
Global	-0.134	0.457	-0.527	0.003
Orientación Temporal	-0.075	0.677	-0.224	0.243
Orientación Espacial	-0.095	0.600	-0.087	0.655
Fijación	-0.188	0.294	0.136	0.483
Atención y Cálculo	-0.067	0.712	-	-
Memoria	0.068	0.708	-0.246	0.198
Nominación	0.101	0.576	-	-
Repetición	0.037	0.837	-	-
Comprensión	-0.226	0.207	-	-
Lectura	0.086	0.635	-	-
Escritura	-0.034	0.853	-0.325	0.085
Dibujo	-0.038	0.833	-0.257	0.178

Tabla 5.9. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\theta)$ y las puntuaciones de las diferentes dimensiones del test MiniMental. Los resultados se muestran para las dos poblaciones analizadas: enfermos de Alzheimer (EA) y sujetos de control (C). Los resultados se presentan en términos del coeficiente de correlación (ρ) y del p -valor asociado. Las correlaciones significativas ($p < 0.05$) aparecen marcadas en negrita. En el caso de los controles, los guiones ('-') indican que la correlación no se ha podido calcular, debido que la varianza de las puntuaciones en el test MiniMental es nula.

	ρ	p -valor
Test Stroop Interferencia	0.354	0.107
Trail Making		
Tiempo A	0.018	0.931
Fallos A	0.259	0.211
Tiempo B	0.016	0.959
Fallos B	0.243	0.499
TAVEC: recuerdo libre inmediato (5 ensayos)		
Total respuestas correctas	0.029	0.897
Total de intrusiones	-0.149	0.498
Total de perseveraciones	-0.082	0.709
Estrategias semánticas	-0.031	0.888
Estrategias seriales	0.127	0.563
TAVEC: recuerdo libre inmediato (ensayo B)		
Total respuestas correctas	-0.080	0.718
Total de intrusiones	-0.006	0.978
Total de perseveraciones	-0.160	0.466
Estrategias semánticas	-0.124	0.574
Estrategias seriales	0.000	1.000
TAVEC: % palabras recordadas en cada lista		
% primacía	0.290	0.180
% media	0.274	0.206
% recencia	-0.402	0.057
TAVEC: resumen errores pruebas de recuerdo		
Total intrusiones recuerdo libre	-0.116	0.599
Total intrusiones recuerdo con claves	0.088	0.690
Perseveraciones	-0.072	0.750

Tabla 5.10. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\theta)$ y las puntuaciones de las diferentes dimensiones de los test Stroop, *Trail Making* y TAVEC. Los resultados se muestran únicamente para los enfermos de Alzheimer. Los resultados se presentan en términos del coeficiente de correlación (ρ) y del p -valor asociado. Las correlaciones significativas ($p < 0.05$) aparecen marcadas en negrita.

En un segundo paso, se incluyen los resultados del análisis de correlación en función de la región cerebral analizada. Concretamente, las Figuras 5.8, 5.9, 5.10 y 5.11 resumen los análisis del análisis de correlación por regiones entre el parámetro $RP(\theta)$ y los test MiniMental, Stroop, *Trail Making* y TAVEC, respectivamente. Al igual que para los análisis globales, en el caso del test MiniMental se han incluido los análisis de correlación para las dos poblaciones (*i.e.*, enfermos de Alzheimer y sujetos de control), mientras que en el caso de los test Stroop, *Trail Making* y TAVEC, únicamente se ha realiza para el grupo de enfermos.

En relación a la correlación por regiones del parámetro $RP(\theta)$ y las diferentes dimensiones del MiniMental (Figura 5.8), en el grupo de enfermos no se obtienen resultados estadísticamente significativos y en el grupo de controles se obtienen valores normales, si bien en este grupo no se han podido analizar todas las dimensiones por no disponer de varianza (al ser nula).

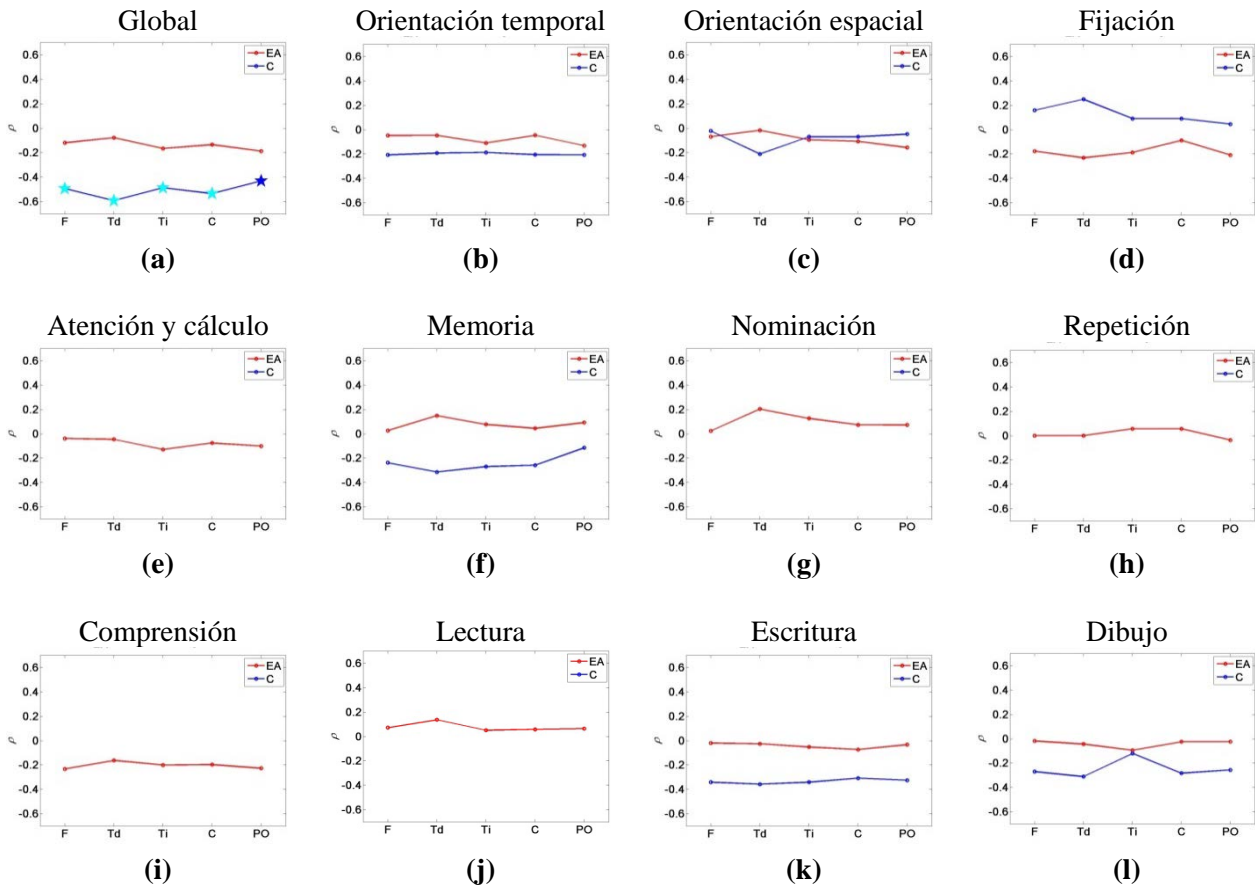


Figura 5.8. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\theta)$ y las diferentes dimensiones del test MiniMental. **(a)** Puntuación global. **(b)** Orientación temporal. **(c)** Orientación espacial. **(d)** Fijación. **(e)** Atención y cálculo. **(f)** Memoria. **(g)** Nominación. **(h)** Repetición. **(i)** Comprensión. **(j)** Lectura. **(k)** Escritura. **(l)** Dibujo. Los análisis han sido realizados tras promediar los valores del parámetro $RP(\theta)$ en cinco regiones cerebrales: frontal (F), temporal derecha (Td), temporal izquierda (Ti), central (C) y parieto-occipital (PO). Los resultados se muestran para las dos poblaciones analizadas: enfermos de Alzheimer (EA, en rojo) y sujetos de control (C, en azul). Asimismo, las correlaciones estadísticamente significativas se indican con asteriscos (★ o ★: $p < 0.05$; ☆ o ☆: $p < 0.01$). En el caso de los controles, algunas de las correlaciones no se han podido calcular (Atención y cálculo, Nominación, Repetición, Comprensión y Lectura), ya que la varianza de las puntuaciones en el test MiniMental es nula.

Referente a la asociación entre el parámetro $RP(\theta)$ y las variables analizadas de los test Stroop y *Trail Making* (Figuras 5.9 y 5.10) no se obtienen valores estadísticamente significativos.

En relación con el análisis de correlación del parámetro $RP(\theta)$ y las variables analizadas del TAVEC (Figura 5.11) no se obtienen valores estadísticamente significativos.

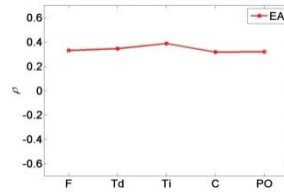


Figura 5.9. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\theta)$ y el test Stroop. Los análisis han sido realizados tras promediar los valores del parámetro $RP(\theta)$ en cinco regiones cerebrales: frontal (F), temporal derecha (Td), temporal izquierda (Ti), central (C) y parieto-occipital (PO). Los resultados se muestran para los enfermos de Alzheimer (EA, en rojo). Asimismo, las correlaciones estadísticamente significativas se indican con asteriscos (\star : $p < 0.05$; ($\star\star$: $p < 0.01$).

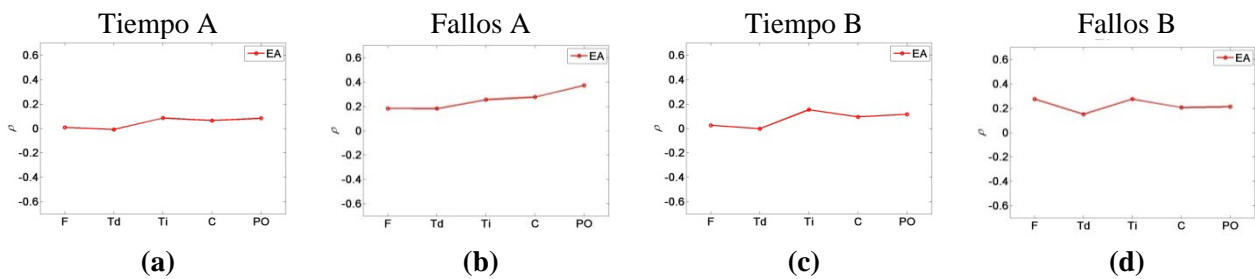
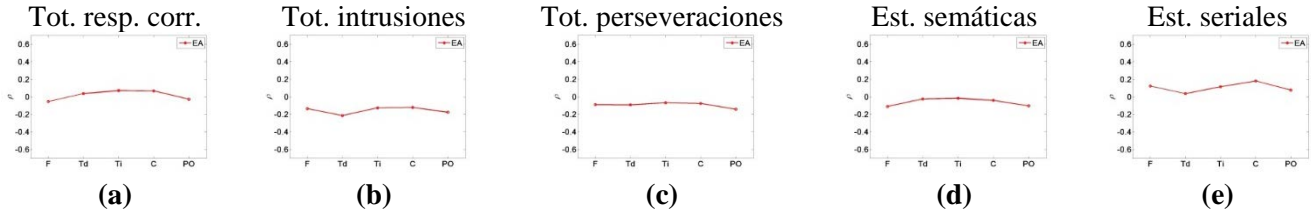
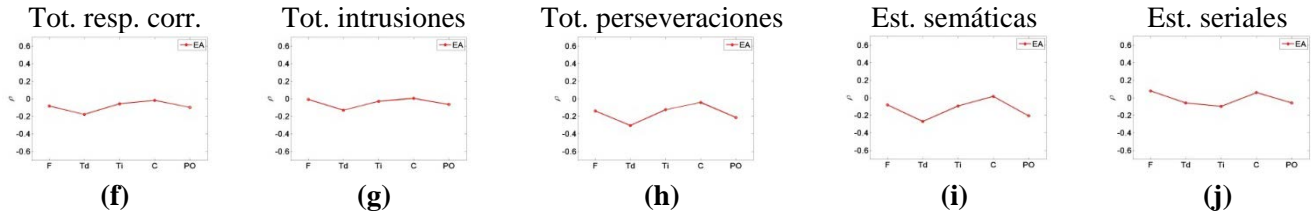


Figura 5.10. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\theta)$ y las diferentes dimensiones del test *Trail Making*. (a) Tiempo empleado en la parte A (Tiempo A). (b) Fallos cometidos en la parte A (Fallos A). (c) Tiempo empleado en la parte B (Tiempo B). (d) Fallos cometidos en la parte B (Fallos B). Los análisis han sido realizados tras promediar los valores del parámetro $RP(\theta)$ en cinco regiones cerebrales: frontal (F), temporal derecha (Td), temporal izquierda (Ti), central (C) y parieto-occipital (PO). Los resultados se muestran para los enfermos de Alzheimer (EA, en rojo). Asimismo, las correlaciones estadísticamente significativas se indican con asteriscos (\star : $p < 0.05$; ($\star\star$: $p < 0.01$).

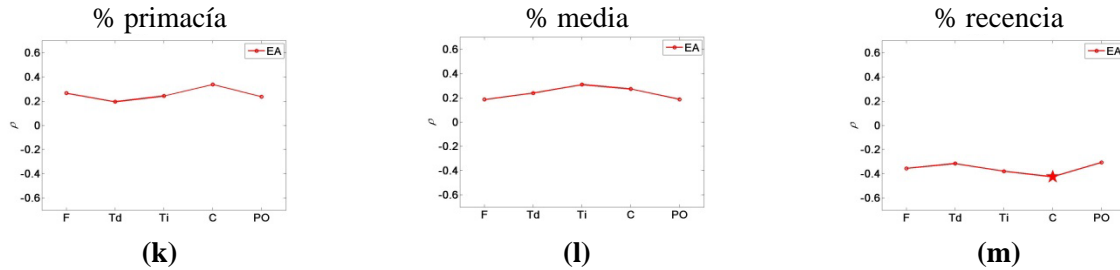
TAVEC: recuerdo libre inmediato (5 ensayos)



TAVEC: recuerdo libre inmediato (ensayo B)



TAVEC: porcentaje de palabras recordadas en cada lista



TAVEC: resumen errores pruebas de recuerdo

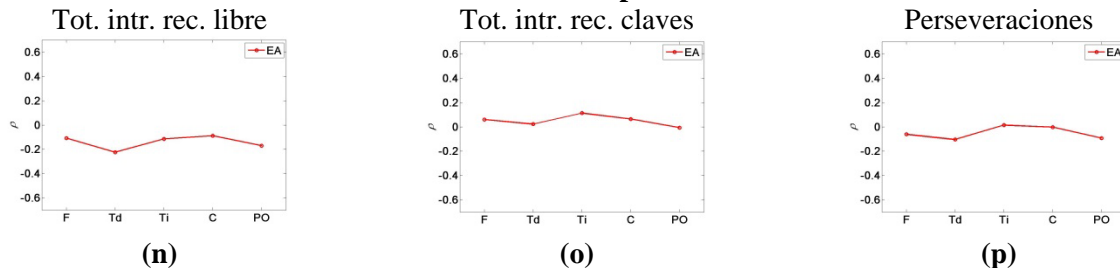


Figura 5.11. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\theta)$ y las diferentes dimensiones del test TAVEC. Concretamente, de la primera evaluación (5 ensayos) se ha analizado el *recuerdo libre inmediato* mediante: (a) el total de las respuestas correctas (Tot. resp. corr.); (b) el número total de intrusiones (Tot. intrusiones); (c) el número total de perseveraciones (Tot. perseveraciones); (d) estrategias semánticas (Est. semánticas); y (e) estrategias seriales (Est. seriales). En la segunda evaluación, se evaluó la subprueba *recuerdo libre inmediato lista B* mediante: (f) el número total de respuestas correctas (Tot. resp. corr.); (g) el número total de intrusiones (Tot. intrusiones); (h) el número total de perseveraciones (Tot. perseveraciones); (i) estrategias semánticas (Estr. semánticas); y (j) estrategias seriales (Estr. seriales). Asimismo, se analizó de manera global el porcentaje de palabras recordadas en cada lista mediante: (k) el porcentaje de primacía (% primacía); (l) el porcentaje de media (% media); y (m) el porcentaje de recencia (% recencia). Finalmente, se evaluó el resumen de errores en las pruebas de recuerdo mediante: (n) el número total de intrusiones en las pruebas de recuerdo libre (Tot. intr. rec. libre); (o) el número total de intrusiones en las pruebas de recuerdo con claves (Tot. intr. rec. claves); y (p) el número de perseveraciones (Perseveraciones). Los análisis han sido realizados tras promediar los valores del parámetro $RP(\theta)$ en cinco regiones cerebrales: frontal (F), temporal derecha (Td), temporal izquierda (Ti), central (C) y parieto-occipital (PO). Los resultados se muestran para los enfermos de Alzheimer (EA, en rojo). Asimismo, las correlaciones estadísticamente significativas se indican con asteriscos (★: $p < 0.05$; ☆: $p < 0.01$).

5.5.3. Asociación entre el parámetro $RP(\alpha)$ y las variables neurocognitivas

En primer lugar, se incluyen los resultados del análisis de correlación entre el valor promedio del parámetro $RP(\alpha)$ y las variables neurocognitivas. La Tabla 5.11 resume los resultados obtenidos en el análisis de correlación entre el parámetro $RP(\alpha)$ y las dimensiones del test MiniMental. Como se ha indicado previamente, estos análisis se han realizado para las dos poblaciones bajo estudio: enfermos de Alzheimer y controles. En el caso de los controles, no se han podido calcular las correlaciones entre el parámetro $RP(\alpha)$ y las dimensiones del MiniMental correspondientes a la atención y cálculo, a la nominación, a la repetición, a la comprensión y a la lectura. Esto se debe a que la varianza de las puntuaciones de los controles en las dimensiones del MiniMental previamente indicadas es nula. En relación a los valores de correlación obtenidos entre el parámetro $RP(\alpha)$ y las variables del MiniMental, no se obtienen valores estadísticamente significativos entre el grupo de enfermos respecto a los controles, estando los del grupo control en un rango de normalidad (Tabla 5.11).

La Tabla 5.12 recoge los resultados obtenidos al evaluar la asociación entre el parámetro $RP(\alpha)$ y los test Stroop, *Trail Making* y TAVEC, en sus diferentes dimensiones. En este caso, únicamente se han analizado las asociaciones para el grupo de enfermos de Alzheimer. No se obtienen resultados estadísticamente significativos.

	Enfermos de Alzheimer (<i>n</i> =33)		Controles (<i>n</i> =29)	
	ρ	<i>p</i> -valor	ρ	<i>p</i> -valor
MiniMental				
Global	0.217	0.225	0.136	0.483
Orientación Temporal	0.065	0.720	0.139	0.472
Orientación Espacial	0.298	0.093	0.103	0.595
Fijación	0.177	0.324	0.023	0.907
Atención y Cálculo	0.084	0.641	-	-
Memoria	0.178	0.321	-0.192	0.319
Nominación	0.038	0.835	-	-
Repetición	0.000	1.000	-	-
Comprensión	0.144	0.424	-	-
Lectura	-0.043	0.813	-	-
Escritura	0.149	0.408	0.098	0.615
Dibujo	0.121	0.502	0.244	0.203

Tabla 5.11. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\alpha)$ y las puntuaciones de las diferentes dimensiones del test MiniMental. Los resultados se muestran para las dos poblaciones analizadas: enfermos de Alzheimer (EA) y sujetos de control (C). Los resultados se presentan en términos del coeficiente de correlación (ρ) y del *p*-valor asociado. Las correlaciones significativas ($p < 0.05$) aparecen marcadas en negrita. En el caso de los controles, los guiones ('-') indican que la correlación no se ha podido calcular, debido que la varianza de las puntuaciones en el test MiniMental es nula.

	ρ	p -valor
Test Stroop Interferencia	-0.188	0.400
Trail Making		
Tiempo A	-0.034	0.869
Fallos A	-0.341	0.095
Tiempo B	0.169	0.580
Fallos B	-0.199	0.581
TAVEC: recuerdo libre inmediato (5 ensayos)		
Total respuestas correctas	-0.200	0.359
Total de intrusiones	-0.073	0.740
Total de perseveraciones	-0.044	0.841
Estrategias semánticas	-0.033	0.883
Estrategias seriales	-0.310	0.149
TAVEC: recuerdo libre inmediato (ensayo B)		
Total respuestas correctas	-0.211	0.335
Total de intrusiones	-0.217	0.319
Total de perseveraciones	-0.130	0.555
Estrategias semánticas	-0.182	0.406
Estrategias seriales	-0.311	0.148
TAVEC: % palabras recordadas en cada lista		
% primacía	-0.298	0.167
% media	-0.322	0.134
% recencia	0.438	0.037
TAVEC: resumen errores pruebas de recuerdo		
Total intrusiones recuerdo libre	-0.093	0.674
Total intrusiones recuerdo con claves	-0.186	0.395
Perseveraciones	-0.143	0.525

Tabla 5.12. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\alpha)$ y las puntuaciones de las diferentes dimensiones de los test Stroop, *Trail Making* y TAVEC. Los resultados se muestran únicamente para los enfermos de Alzheimer. Los resultados se presentan en términos del coeficiente de correlación (ρ) y del p -valor asociado. Las correlaciones significativas ($p < 0.05$) aparecen marcadas en negrita.

En un segundo paso, se incluyen los resultados del análisis de correlación en función de la región cerebral analizada. Concretamente, las Figuras 5.12, 5.13, 5.14 y 5.15 resumen los análisis del análisis de correlación por regiones entre el parámetro $RP(\alpha)$ y los test MiniMental, Stroop, *Trail Making* y TAVEC, respectivamente. Al igual que para los análisis globales, en el caso del test MiniMental se han incluido los análisis de correlación para las dos poblaciones (*i.e.*, enfermos de Alzheimer y sujetos de control), mientras que en el caso de los test Stroop, *Trail Making* y TAVEC, únicamente se ha realizado el análisis de correlación para los enfermos de Alzheimer.

En línea con lo obtenido en los análisis globales, los resultados de la Figura 5.12 indican que prácticamente no se obtienen correlaciones significativas entre la

potencia relativa al parámetro $RP(\alpha)$, calculada en las cinco regiones cerebrales previamente indicadas, y las diferentes dimensiones del test MiniMental.

En el caso del test Stroop y del *Trail Making*, (figuras 5.13 y 5.14), no se observa correlación significativa entre $RP(\alpha)$ y la variables de ambos test en ninguna región cerebral.

Finalmente, se observa en la Figura 5.15 que aparecen correlaciones significativas entre la potencia relativa del parámetro $RP(\alpha)$ y la dimensión correspondiente al porcentaje de recencia del test TAVEC de forma global, en prácticamente todas las regiones cerebrales.

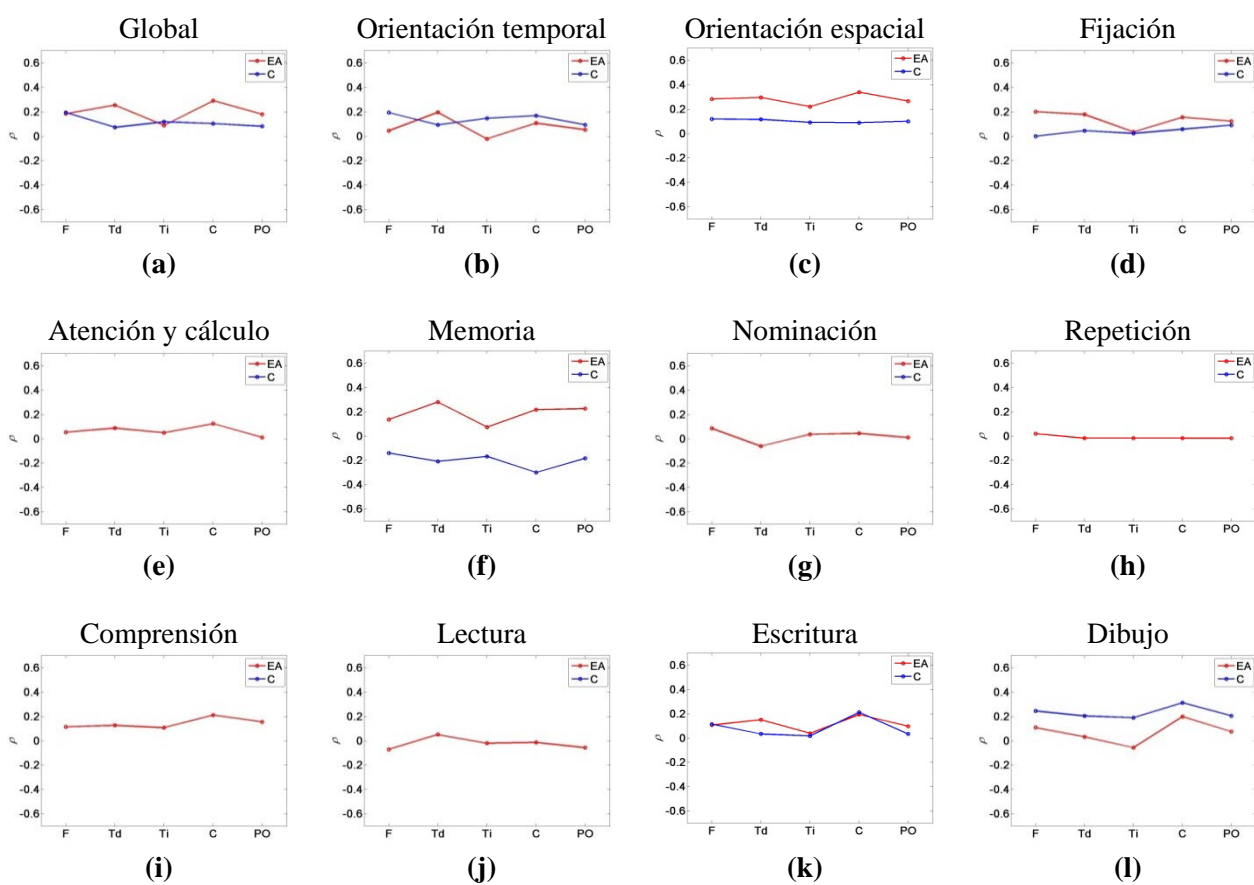


Figura 5.12. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\alpha)$ y las diferentes dimensiones del test MMSE. (a) Puntuación global. (b) Orientación temporal. (c) Orientación espacial. (d) Fijación. (e) Atención y cálculo. (f) Memoria. (g) Nominación. (h) Repetición. (i) Comprensión. (j) Lectura. (k) Escritura. (l) Dibujo. Los análisis han sido realizados tras promediar los valores del parámetro $RP(\alpha)$ en cinco regiones cerebrales: frontal (F), temporal derecha (Td), temporal izquierda (Ti), central (C) y parieto-occipital (PO). Los resultados se muestran para las dos poblaciones analizadas: enfermos de Alzheimer (EA, en rojo) y sujetos de control (C, en azul). Asimismo, las correlaciones estadísticamente significativas se indican con asteriscos (★ o ★: $p < 0.05$; ☆ o ☆: $p < 0.01$). En el caso de los controles, algunas de las correlaciones no se han podido calcular (Atención y cálculo, Nominación, Repetición, Comprensión y Lectura), ya que la varianza de las puntuaciones en el test MMSE es nula.

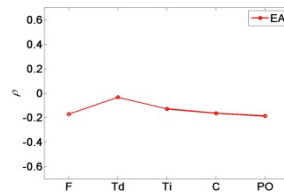


Figura 5.13. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\alpha)$ y el test Stroop. Los análisis han sido realizados tras promediar los valores del parámetro $RP(\alpha)$ en cinco regiones cerebrales: frontal (F), temporal derecha (Td), temporal izquierda (Ti), central (C) y parieto-occipital (PO). Los resultados se muestran para los enfermos de Alzheimer (EA, en rojo). Asimismo, las correlaciones estadísticamente significativas se indican con asteriscos (\star : $p < 0.05$; ($\star\star$): $p < 0.01$).

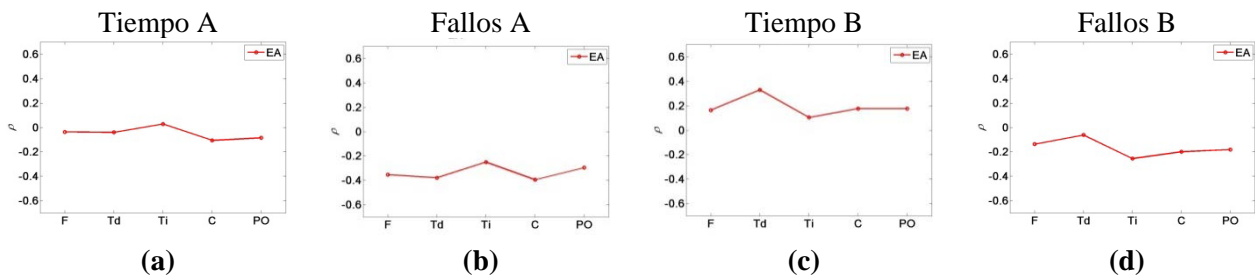
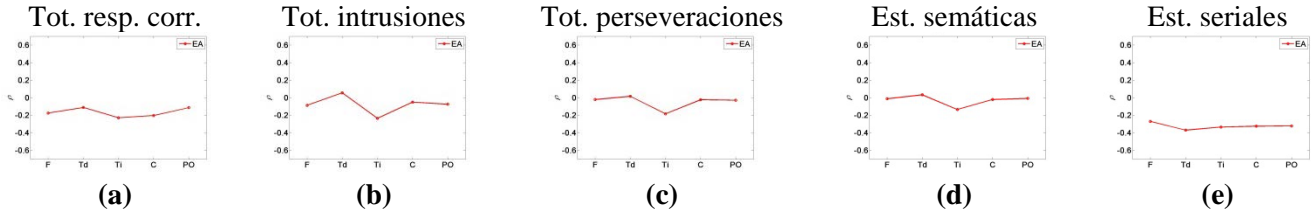
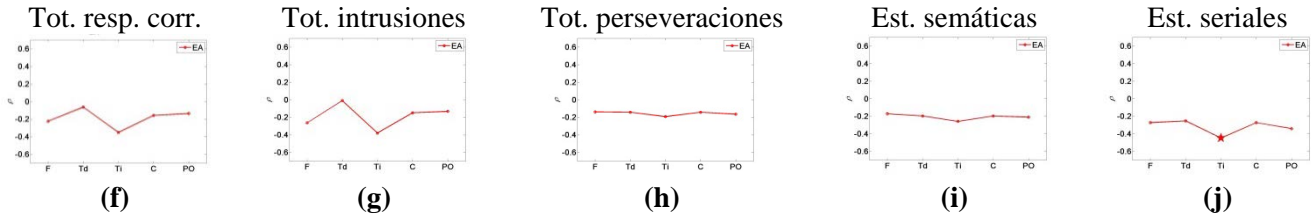


Figura 5.14. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\alpha)$ y las diferentes dimensiones del test *Trail Making*. **(a)** Tiempo empleado en la parte A (Tiempo A). **(b)** Fallos cometidos en la parte A (Fallos A). **(c)** Tiempo empleado en la parte B (Tiempo B). **(d)** Fallos cometidos en la parte B (Fallos B). Los análisis han sido realizados tras promediar los valores del parámetro $RP(\alpha)$ en cinco regiones cerebrales: frontal (F), temporal derecha (Td), temporal izquierda (Ti), central (C) y parieto-occipital (PO). Los resultados se muestran para los enfermos de Alzheimer (EA, en rojo). Asimismo, las correlaciones estadísticamente significativas se indican con asteriscos (\star : $p < 0.05$; ($\star\star$): $p < 0.01$).

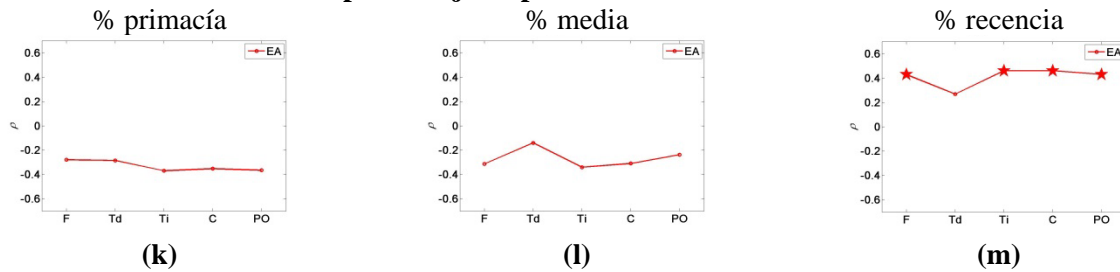
TAVEC: recuerdo libre inmediato (5 ensayos)



TAVEC: recuerdo libre inmediato (ensayo B)



TAVEC: porcentaje de palabras recordadas en cada lista



TAVEC: resumen errores pruebas de recuerdo

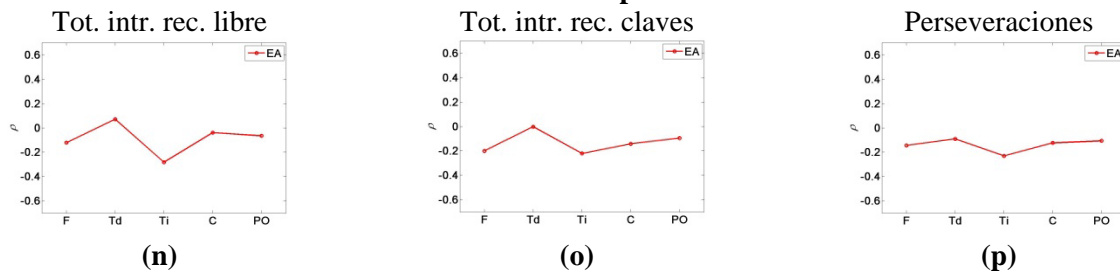


Figura 5.15. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\alpha)$ y las diferentes dimensiones del test TAVEC. Concretamente, de la primera evaluación (5 ensayos) se ha analizado el *recuerdo libre inmediato* mediante: (a) el total de las respuestas correctas (Tot. resp. corr.); (b) el número total de intrusiones (Tot. intrusiones); (c) el número total de perseveraciones (Tot. perseveraciones); (d) estrategias semánticas (Est. semánticas); y (e) estrategias seriales (Est. seriales). En la segunda evaluación, se evaluó la subprueba *recuerdo libre inmediato lista B* mediante: (f) el número total de respuestas correctas (Tot. resp. corr.); (g) el número total de intrusiones (Tot. intrusiones); (h) el número total de perseveraciones (Tot. perseveraciones); (i) estrategias semánticas (Estr. semánticas); y (j) estrategias seriales (Estr. seriales). Asimismo, se analizó de manera global el porcentaje de palabras recordadas en cada lista mediante: (k) el porcentaje de primacía (% primacía); (l) el porcentaje de media (% media); y (m) el porcentaje de recencia (% recencia). Finalmente, se evaluó el resumen de errores en las pruebas de recuerdo mediante: (n) el número total de intrusiones en las pruebas de recuerdo libre (Tot. intr. rec. libre); (o) el número total de intrusiones en las pruebas de recuerdo con claves (Tot. intr. rec. claves); y (p) el número de perseveraciones (Perseveraciones). Los análisis han sido realizados tras promediar los valores del parámetro $RP(\alpha)$ en cinco regiones cerebrales: frontal (F), temporal derecha (Td), temporal izquierda (Ti), central (C) y parieto-occipital (PO). Los resultados se muestran para los enfermos de Alzheimer (EA, en rojo). Asimismo, las correlaciones estadísticamente significativas se indican con asteriscos (★: $p < 0.05$; ☆: $p < 0.01$).

5.5.4. Asociación entre el parámetro $RP(\beta_1)$ y las variables neurocognitivas

En primer lugar, se incluyen los resultados del análisis de correlación entre el valor promedio del parámetro $RP(\beta_1)$ y las variables neurocognitivas. La Tabla 5.13 resume los resultados obtenidos en el análisis de correlación entre el parámetro $RP(\beta_1)$ y las dimensiones del test MiniMental. Como se ha indicado previamente, estos análisis se han realizado para las dos poblaciones bajo estudio: enfermos de Alzheimer y sujetos de control. En el caso de los controles, no se han podido calcular las correlaciones entre el parámetro $RP(\beta_1)$ y las dimensiones del MiniMental correspondientes a la atención y cálculo, a la nominación, a la repetición, a la comprensión y a la lectura. Esto se debe a que la varianza de las puntuaciones de los controles en las dimensiones del MiniMental previamente indicadas es nula. En relación al análisis de correlación entre el valor promedio del parámetro $RP(\beta_1)$ y las dimensiones del MiniMental (Tabla 5.13) no se obtienen valores estadísticamente significativos en cuanto a su valor global.

La Tabla 5.14 recoge los resultados obtenidos al evaluar la asociación entre el parámetro $RP(\beta_1)$ y los test Stroop, *Trail Making* y TAVEC. En este caso, únicamente se han analizado las asociaciones para el grupo de enfermos de Alzheimer. Como podemos observar, no se obtienen resultados estadísticamente significativos.

	Enfermos de Alzheimer ($n=33$)		Controles ($n=29$)	
	ρ	p -valor	ρ	p -valor
MiniMental				
Global	0.064	0.723	0.243	0.203
Orientación Temporal	-0.029	0.872	-0.021	0.912
Orientación Espacial	0.038	0.833	-0.111	0.565
Fijación	0.089	0.624	0.113	0.560
Atención y Cálculo	0.055	0.759	-	-
Memoria	-0.033	0.857	0.089	0.647
Nominación	0.028	0.878	-	-
Repetición	-0.111	0.537	-	-
Comprensión	0.112	0.535	-	-
Lectura	-0.046	0.797	-	-
Escritura	0.053	0.770	0.244	0.202
Dibujo	-0.108	0.549	0.230	0.230

Tabla 5.13. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\beta_1)$ y las puntuaciones de las diferentes dimensiones del test MiniMental. Los resultados se muestran para las dos poblaciones analizadas: enfermos de Alzheimer (EA) y sujetos de control (C). Los resultados se presentan en términos del coeficiente de correlación (ρ) y del p -valor asociado. Las correlaciones significativas ($p < 0.05$) aparecen marcadas en negrita. En el caso de los controles, los guiones ('-') indican que la correlación no se ha podido calcular, debido que la varianza de las puntuaciones en el test MiniMental es nula.

	ρ	p -valor
Test Stroop Interferencia	-0.139	0.534
Trail Making		
Tiempo A	0.101	0.624
Fallos A	-0.304	0.139
Tiempo B	-0.003	0.992
Fallos B	-0.424	0.222
TAVEC: recuerdo libre inmediato (5 ensayos)		
Total respuestas correctas	-0.007	0.973
Total de intrusiones	0.059	0.790
Total de perseveraciones	-0.016	0.941
Estrategias semánticas	0.041	0.854
Estrategias seriales	-0.264	0.224
TAVEC: recuerdo libre inmediato (ensayo B)		
Total respuestas correctas	-0.172	0.432
Total de intrusiones	-0.186	0.396
Total de perseveraciones	-0.040	0.855
Estrategias semánticas	-0.006	0.977
Estrategias seriales	-0.117	0.596
TAVEC: % palabras recordadas en cada lista		
% primacía	-0.182	0.405
% media	-0.063	0.777
% recencia	0.183	0.404
TAVEC: resumen errores pruebas de recuerdo		
Total intrusiones recuerdo libre	-0.006	0.977
Total intrusiones recuerdo con claves	-0.037	0.865
Perseveraciones	-0.150	0.504

Tabla 5.14. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\beta_1)$ y las puntuaciones de las diferentes dimensiones de los test Stroop, *Trail Making* y TAVEC. Los resultados se muestran únicamente para los enfermos de Alzheimer. Los resultados se presentan en términos del coeficiente de correlación (ρ) y del p -valor asociado. Las correlaciones significativas ($p < 0.05$) aparecen marcadas en negrita.

En un segundo paso, se incluyen los resultados del análisis de correlación en función de la región cerebral analizada. Concretamente, las Figuras 5.16, 5.17, 5.18 y 5.19 resumen los análisis del análisis de correlación por regiones entre el parámetro $RP(\beta_1)$ y los test MiniMental, Stroop, *Trail Making* y TAVEC, respectivamente. Al igual que para los análisis globales, en el caso del test MiniMental se han incluido los análisis de correlación para las dos poblaciones (*i.e.*, enfermos de Alzheimer y sujetos de control), mientras que en el caso de los test Stroop, *Trail Making* y TAVEC, únicamente se ha realizado el análisis de correlación para los enfermos de Alzheimer.

Al realizarse un análisis promedio del parámetro en las cinco regiones cerebrales estudiadas de las diferentes dimensiones del test, y comparativamente con el grupo control, no se obtienen resultados estadísticamente significativos en ninguna de las dimensiones (Figura 5.16). En algunas regiones no se pudo calcular la

correlación entre las dimensiones del test MiniMental y el parámetro $RP(\beta_1)$ de los controles, dado que la varianza de las puntuaciones era nula (al ser prácticamente todas sus puntuaciones normales).

El resultado del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\beta_1)$ promediado en las cinco regiones cerebrales ya conocidas y las dimensiones de los test Stroop y *Trail Making* (Figuras 5.17 y 5.18) no muestra resultados estadísticamente significativos.

El resultado del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\beta_1)$ promediado para las cinco regiones cerebrales y las diferentes dimensiones del TAVEC (Figura 5.19), no muestra resultados estadísticamente significativos.

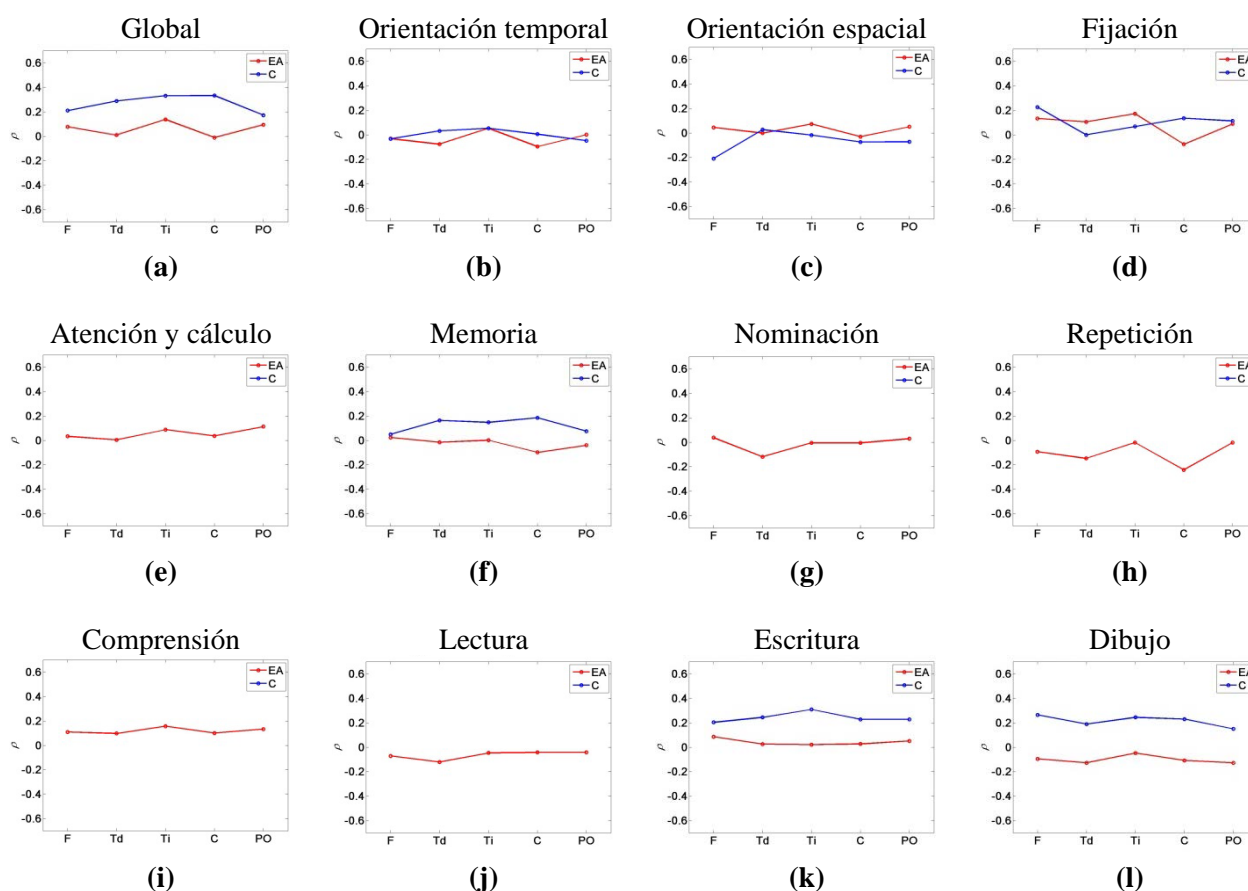


Figura 5.16. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\beta_1)$ y las diferentes dimensiones del test MiniMental. (a) Puntuación global. (b) Orientación temporal. (c) Orientación espacial. (d) Fijación. (e) Atención y cálculo. (f) Memoria. (g) Nominación. (h) Repetición. (i) Comprensión. (j) Lectura. (k) Escritura. (l) Dibujo. Los análisis han sido realizados tras promediar los valores del parámetro $RP(\beta_1)$ en cinco regiones cerebrales: frontal (F), temporal derecha (Td), temporal izquierda (Ti), central (C) y parieto-occipital (PO). Los resultados se muestran para las dos poblaciones analizadas: enfermos de Alzheimer (EA, en rojo) y sujetos de control (C, en azul). Asimismo, las correlaciones estadísticamente significativas se indican con asteriscos (★ o ★: $p < 0.05$; (★ o ★: $p < 0.01$). En el caso de los controles, algunas de las correlaciones no se han podido calcular (Atención y cálculo, Nominación, Repetición, Comprensión y Lectura), ya que la varianza de las puntuaciones en el test MiniMental es nula.

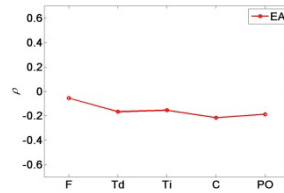


Figura 5.17. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\beta_1)$ y el test Stroop. Los análisis han sido realizados tras promediar los valores del parámetro $RP(\beta_1)$ en cinco regiones cerebrales: frontal (F), temporal derecha (Td), temporal izquierda (Ti), central (C) y parieto-occipital (PO). Los resultados se muestran para los enfermos de Alzheimer (EA, en rojo). Asimismo, las correlaciones estadísticamente significativas se indican con asteriscos (★: $p < 0.05$; ☆: $p < 0.01$).

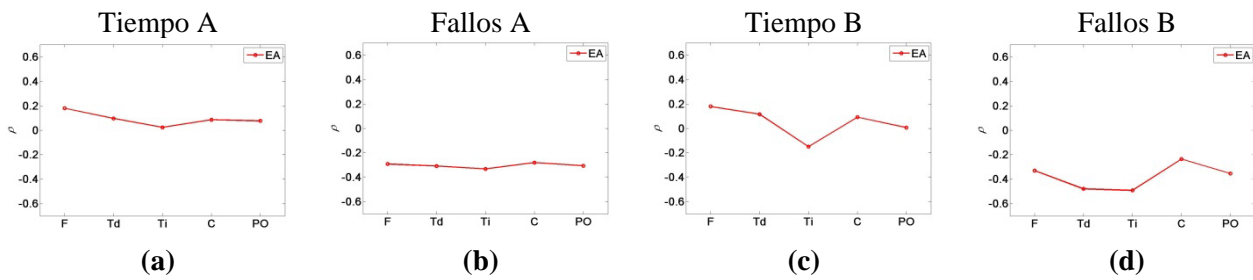


Figura 5.18. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\beta_1)$ y las diferentes dimensiones del test *Trail Making*. (a) Tiempo empleado en la parte A (Tiempo A). (b) Fallos cometidos en la parte A (Fallos A). (c) Tiempo empleado en la parte B (Tiempo B). (d) Fallos cometidos en la parte B (Fallos B). Los análisis han sido realizados tras promediar los valores del parámetro $RP(\beta_1)$ en cinco regiones cerebrales: frontal (F), temporal derecha (Td), temporal izquierda (Ti), central (C) y parieto-occipital (PO). Los resultados se muestran para los enfermos de Alzheimer (EA, en rojo). Asimismo, las correlaciones estadísticamente significativas se indican con asteriscos (★: $p < 0.05$; ☆: $p < 0.01$).

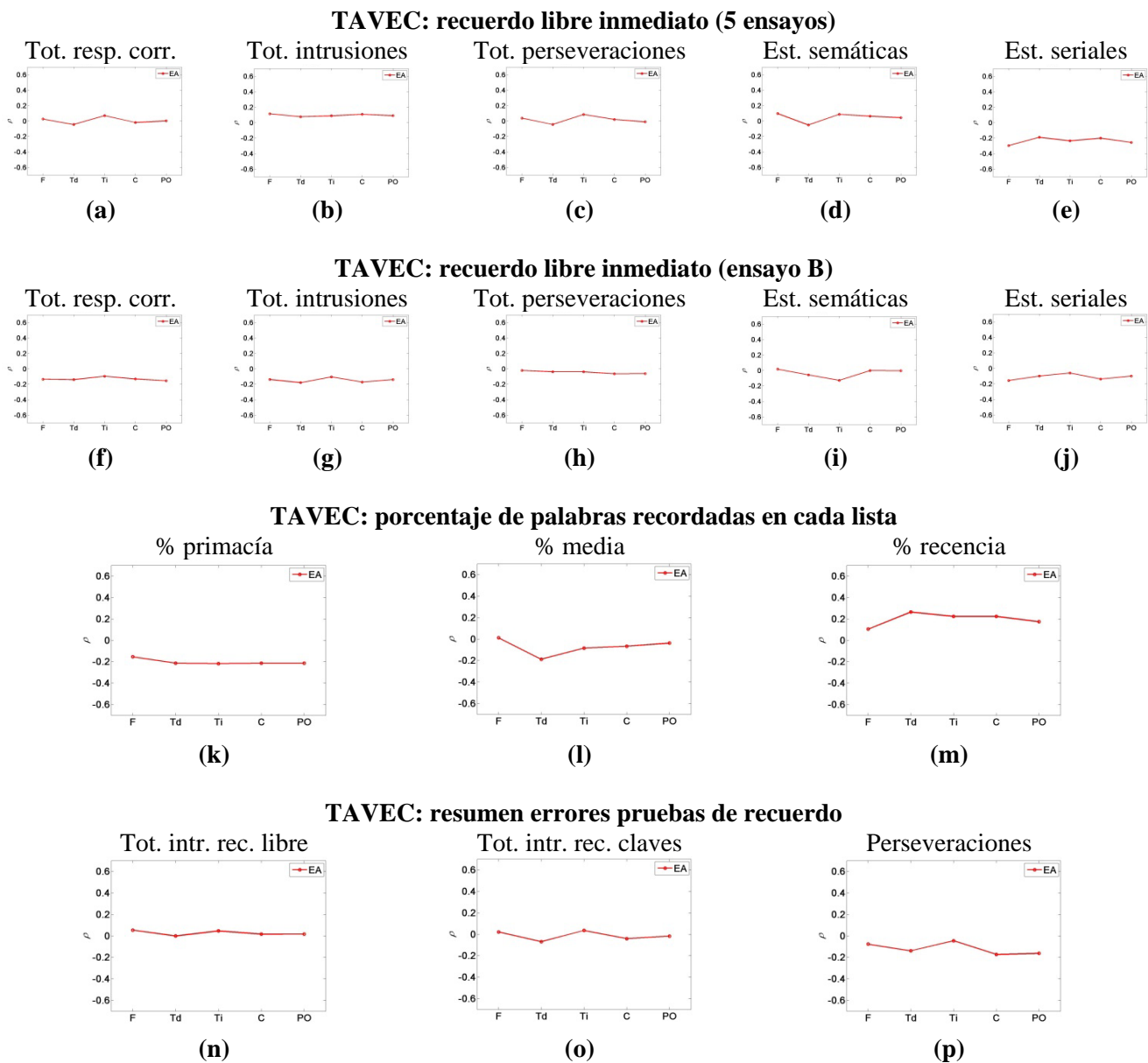


Figura 5.19. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\beta_1)$ y las diferentes dimensiones del test TAVEC. Concretamente, de la primera evaluación (5 ensayos) se ha analizado el *recuerdo libre inmediato* mediante: (a) el total de las respuestas correctas (Tot. resp. corr.); (b) el número total de intrusiones (Tot. intrusiones); (c) el número total de perseveraciones (Tot. perseveraciones); (d) estrategias semánticas (Est. semánticas); y (e) estrategias seriales (Est. seriales). En la segunda evaluación, se evaluó la subprueba *recuerdo libre inmediato lista B* mediante: (f) el número total de respuestas correctas (Tot. resp. corr.); (g) el número total de intrusiones (Tot. intrusiones); (h) el número total de perseveraciones (Tot. perseveraciones); (i) estrategias semánticas (Estr. semánticas); y (j) estrategias seriales (Estr. seriales). Asimismo, se analizó de manera global el porcentaje de palabras recordadas en cada lista mediante: (k) el porcentaje de primacía (% primacía); (l) el porcentaje de media (% media); y (m) el porcentaje de recencia (% recencia). Finalmente, se evaluó el resumen de errores en las pruebas de recuerdo mediante: (n) el número total de intrusiones en las pruebas de recuerdo libre (Tot. intr. rec. libre); (o) el número total de intrusiones en las pruebas de recuerdo con claves (Tot. intr. rec. claves); y (p) el número de perseveraciones (Perseveraciones). Los análisis han sido realizados tras promediar los valores del parámetro $RP(\beta_1)$ en cinco regiones cerebrales: frontal (F), temporal derecha (Td), temporal izquierda (Ti), central (C) y parieto-occipital (PO). Los resultados se muestran para los enfermos de Alzheimer (EA, en rojo). Asimismo, las correlaciones estadísticamente significativas se indican con asteriscos (★: $p < 0.05$; ★★: $p < 0.01$).

5.5.5. Asociación entre el parámetro $RP(\beta_2)$ y las variables neurocognitivas

En primer lugar, se incluyen los resultados del análisis de correlación entre el valor promedio del parámetro $RP(\beta_2)$ y las variables neurocognitivas. La Tabla 5.15 resume los resultados obtenidos en el análisis de correlación entre el parámetro $RP(\beta_2)$ y las dimensiones del test MiniMental. Como se ha indicado previamente, estos análisis se han realizado para las dos poblaciones bajo estudio: enfermos de Alzheimer y controles. En el caso de los controles, no se han podido calcular las correlaciones entre el parámetro $RP(\beta_2)$ y las dimensiones del MiniMental correspondientes a la atención y cálculo, a la nominación, a la repetición, a la comprensión y a la lectura. Esto se debe a que la varianza de las puntuaciones de los controles en las dimensiones del MiniMental previamente indicadas es nula. Como se puede ver en la Tabla 5.15, no se obtienen correlaciones significativas entre la potencia relativa del parámetro $RP(\beta_2)$ y el test MiniMental (ni con su puntuación global, ni con sus diferentes dimensiones) para ninguna de las dos poblaciones analizadas.

La Tabla 5.16 recoge los resultados obtenidos al evaluar la asociación entre el parámetro $RP(\beta_2)$ y los test Stroop, *Trail Making* y TAVEC. En este caso, únicamente se han analizado las asociaciones para el grupo de enfermos de Alzheimer. Al igual que ocurría con el test MiniMental, los resultados indicados en la Tabla 5.16 indican que no existen correlaciones significativas entre las diferentes dimensiones de los test Stroop, *Trail Making* y TAVEC y la potencia relativa del parámetro $RP(\beta_2)$.

	Enfermos de Alzheimer (<i>n</i> =33)		Controles (<i>n</i> =29)	
	ρ	<i>p</i> -valor	ρ	<i>p</i> -valor
MiniMental				
Global	0.099	0.583	0.092	0.635
Orientación Temporal	-0.028	0.875	0.030	0.876
Orientación Espacial	-0.076	0.676	-0.054	0.781
Fijación	0.210	0.240	-0.181	0.348
Atención y Cálculo	0.098	0.587	-	-
Memoria	-0.064	0.721	0.192	0.318
Nominación	-0.193	0.282	-	-
Repetición	-0.056	0.758	-	-
Comprensión	0.338	0.054	-	-
Lectura	-0.107	0.553	-	-
Escritura	0.051	0.778	0.000	1.000
Dibujo	-0.003	0.986	-0.108	0.576

Tabla 5.15. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\beta_2)$ y las puntuaciones de las diferentes dimensiones del test MiniMental. Los resultados se muestran para las dos poblaciones analizadas: enfermos de Alzheimer (EA) y sujetos de control (C). Los resultados se presentan en términos del coeficiente de correlación (ρ) y del *p*-valor asociado. Las correlaciones significativas ($p < 0.05$) aparecen marcadas en negrita. En el caso de los controles, los guiones ('-') indican que la correlación no se ha podido calcular, ya que la varianza de las puntuaciones en el test MiniMental es nula.

	ρ	p -valor
Test Stroop Interferencia	-0.284	0.200
Trail Making		
Tiempo A	0.141	0.493
Fallos A	-0.092	0.662
Tiempo B	0.072	0.814
Fallos B	0.000	1.000
TAVEC: recuerdo libre inmediato (5 ensayos)		
Total respuestas correctas	0.160	0.467
Total de intrusiones	0.279	0.198
Total de perseveraciones	0.228	0.296
Estrategias semánticas	0.204	0.351
Estrategias seriales	-0.133	0.546
TAVEC: recuerdo libre inmediato (ensayo B)		
Total respuestas correctas	0.156	0.478
Total de intrusiones	0.198	0.365
Total de perseveraciones	0.134	0.541
Estrategias semánticas	0.308	0.152
Estrategias seriales	0.243	0.263
TAVEC: % palabras recordadas en cada lista		
% primacía	-0.306	0.155
% media	0.037	0.866
% recencia	0.136	0.535
TAVEC: resumen errores pruebas de recuerdo		
Total intrusiones recuerdo libre	0.228	0.295
Total intrusiones recuerdo con claves	0.119	0.588
Perseveraciones	0.159	0.479

Tabla 5.16. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\beta_2)$ y las puntuaciones de las diferentes dimensiones de los test Stroop, *Trail Making* y TAVEC. Los resultados se muestran únicamente para los enfermos de Alzheimer. Los resultados se presentan en términos del coeficiente de correlación (ρ) y del p -valor asociado. Las correlaciones significativas ($p < 0.05$) aparecen marcadas en negrita.

En un segundo paso, se incluyen los resultados del análisis de correlación en función de la región cerebral analizada. Concretamente, las Figuras 5.20, 5.21, 5.22 y 5.23 resumen los análisis del análisis de correlación por regiones entre el parámetro $RP(\beta_2)$ y los test MiniMental, Stroop, *Trail Making* y TAVEC, respectivamente. Al igual que para los análisis globales, en el caso del test MiniMental se han incluido los análisis de correlación para las dos poblaciones (*i.e.*, enfermos de Alzheimer y sujetos de control), mientras que en el caso de los test Stroop, *Trail Making* y TAVEC, únicamente se ha realizado el análisis de correlación para los enfermos de Alzheimer.

Como se puede observar en la Figura 5.20, no se observan correlaciones significativas entre el parámetro $RP(\beta_2)$ y las distintas dimensiones del MiniMental en las diferentes regiones cerebrales ni en enfermos ni controles.

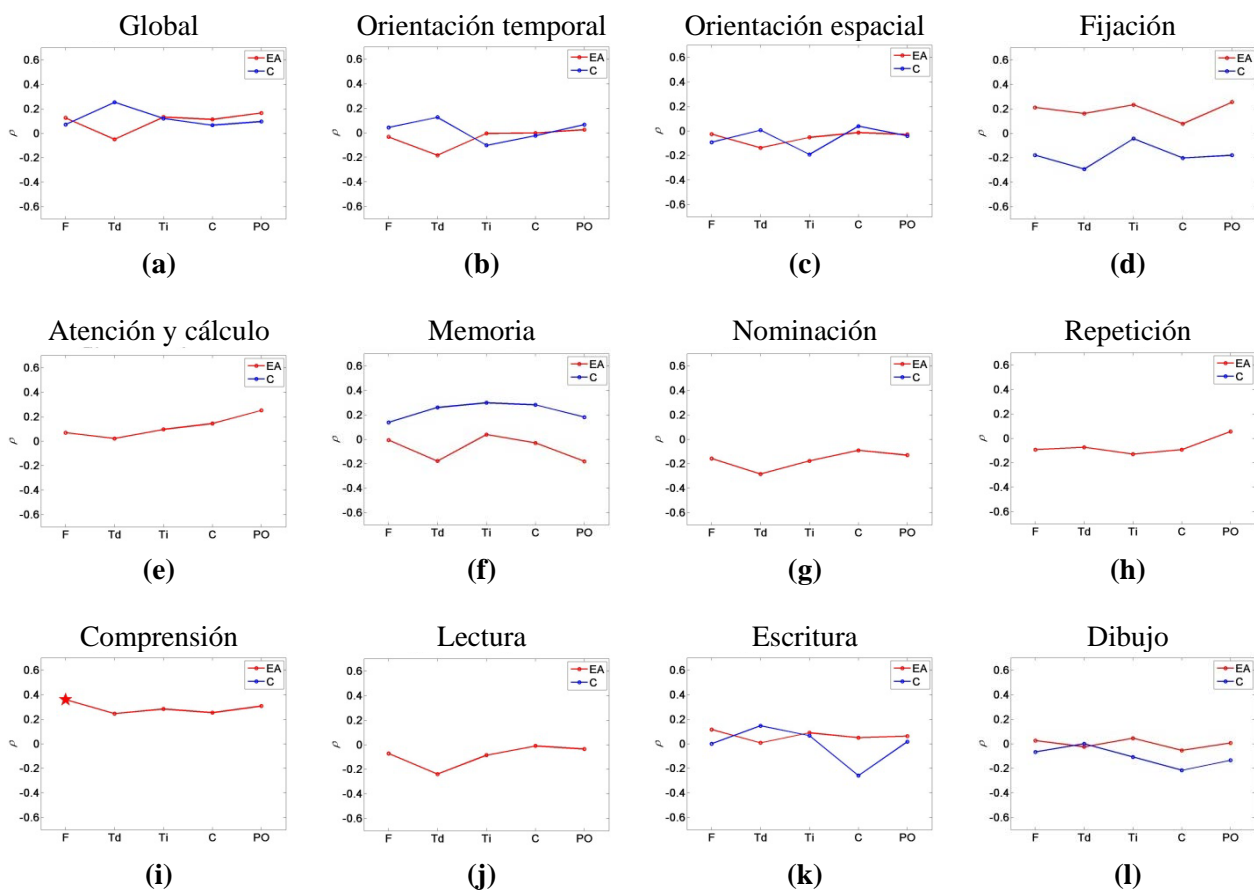


Figura 5.20. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\beta_2)$ y las diferentes dimensiones del test MiniMental. (a) Puntuación global. (b) Orientación temporal. (c) Orientación espacial. (d) Fijación. (e) Atención y cálculo. (f) Memoria. (g) Nominación. (h) Repetición. (i) Comprensión. (j) Lectura. (k) Escritura. (l) Dibujo. Los análisis han sido realizados tras promediar los valores del parámetro $RP(\beta_2)$ en cinco regiones cerebrales: frontal (F), temporal derecha (Td), temporal izquierda (Ti), central (C) y parieto-occipital (PO). Los resultados se muestran para las dos poblaciones analizadas: enfermos de Alzheimer (EA, en rojo) y sujetos de control (C, en azul). Asimismo, las correlaciones estadísticamente significativas se indican con asteriscos (★ o ★: $p < 0.05$; ☆ o ☆: $p < 0.01$). En el caso de los controles, algunas de las correlaciones no se han podido calcular (Atención y cálculo, Nominación, Repetición, Comprensión y Lectura), ya que la varianza de las puntuaciones en el test MiniMental es nula.

En el caso del test Stroop (Figura 5.21), se observa correlación significativa entre $RP(\beta_2)$ y la interferencia en la región cerebral central, no existiendo resultados estadísticamente significativos entre $RP(\beta_2)$ y las dimensiones del *Trail Making* (Figura 5.22).

Finalmente, se observa en la Figura 5.23 que existen correlaciones significativas entre la potencia relativa del parámetro $RP(\beta_2)$ y la dimensión de las estrategias semánticas del TAVEC en el área temporal derecha.

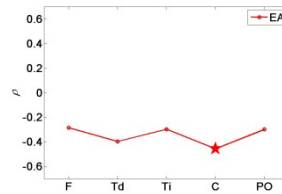


Figura 5.21. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\beta_2)$ y el test Stroop. Los análisis han sido realizados tras promediar los valores del parámetro $RP(\beta_2)$ en cinco regiones cerebrales: frontal (F), temporal derecha (Td), temporal izquierda (Ti), central (C) y parieto-occipital (PO). Los resultados se muestran para los enfermos de Alzheimer (EA, en rojo). Asimismo, las correlaciones estadísticamente significativas se indican con asteriscos (★: $p < 0.05$; (★): $p < 0.01$).

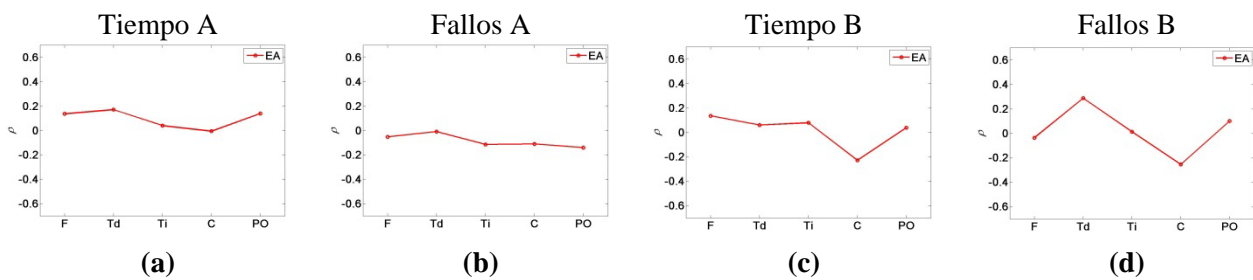
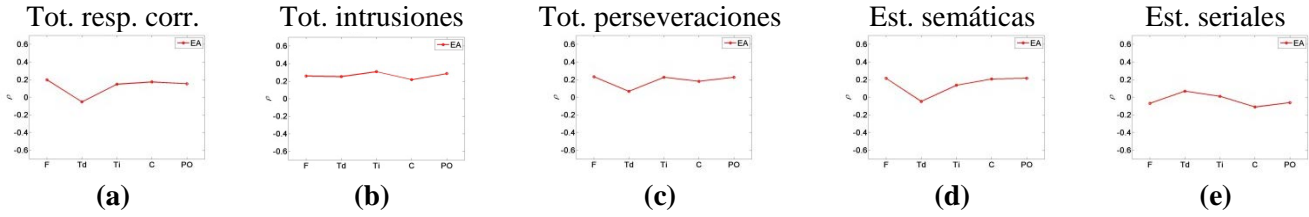
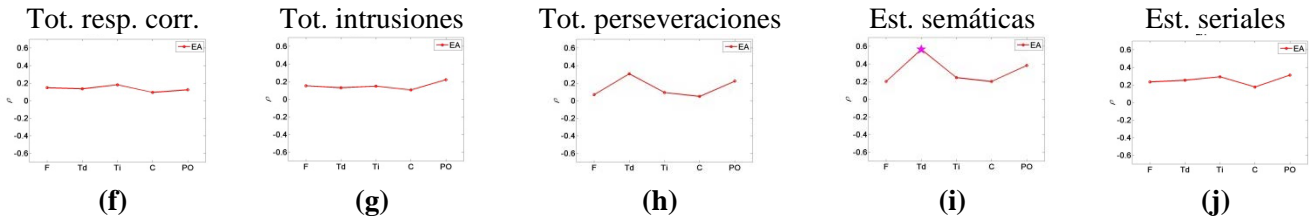


Figura 5.22. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\beta_2)$ y las diferentes dimensiones del test *Trail Making*. **(a)** Tiempo empleado en la parte A (Tiempo A). **(b)** Fallos cometidos en la parte A (Fallos A). **(c)** Tiempo empleado en la parte B (Tiempo B). **(d)** Fallos cometidos en la parte B (Fallos B). Los análisis han sido realizados tras promediar los valores del parámetro $RP(\beta_2)$ en cinco regiones cerebrales: frontal (F), temporal derecha (Td), temporal izquierda (Ti), central (C) y parieto-occipital (PO). Los resultados se muestran para los enfermos de Alzheimer (EA, en rojo). Asimismo, las correlaciones estadísticamente significativas se indican con asteriscos (★: $p < 0.05$; (★): $p < 0.01$).

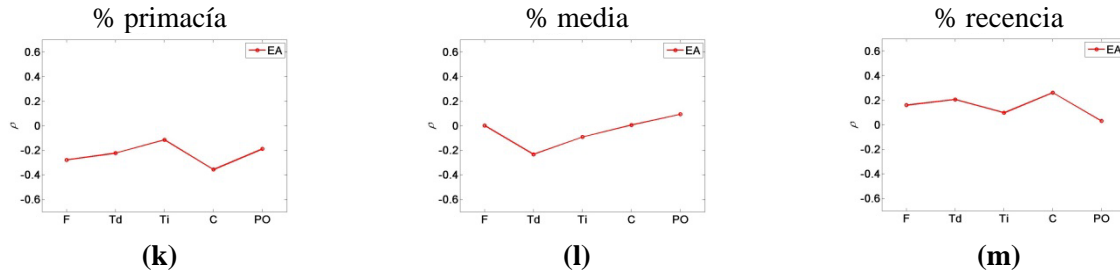
TAVEC: recuerdo libre inmediato (5 ensayos)



TAVEC: recuerdo libre inmediato (ensayo B)



TAVEC: porcentaje de palabras recordadas en cada lista



TAVEC: resumen errores pruebas de recuerdo

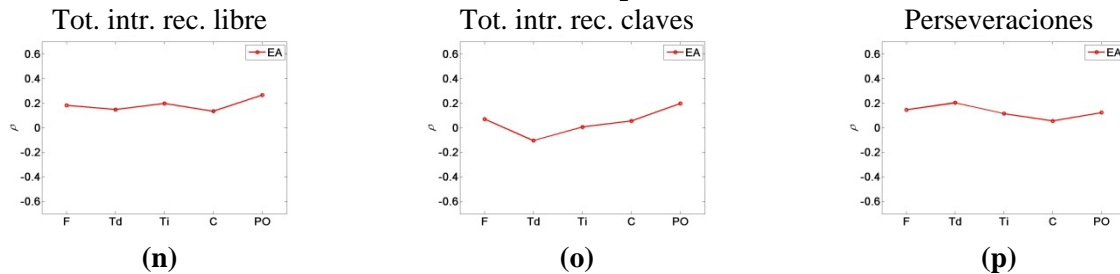


Figura 5.23. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\beta_2)$ y las diferentes dimensiones del test TAVEC. Concretamente, de la primera evaluación (5 ensayos) se ha analizado el *recuerdo libre inmediato* mediante: (a) el total de las respuestas correctas (Tot. resp. corr.); (b) el número total de intrusiones (Tot. intrusiones); (c) el número total de perseveraciones (Tot. perseveraciones); (d) estrategias semánticas (Est. semánticas); y (e) estrategias seriales (Est. seriales). En la segunda evaluación, se evaluó la subprueba *recuerdo libre inmediato lista B* mediante: (f) el número total de respuestas correctas (Tot. resp. corr.); (g) el número total de intrusiones (Tot. intrusiones); (h) el número total de perseveraciones (Tot. perseveraciones); (i) estrategias semánticas (Estr. semánticas); y (j) estrategias seriales (Estr. seriales). Asimismo, se analizó de manera global el porcentaje de palabras recordadas en cada lista mediante: (k) el porcentaje de primacía (% primacía); (l) el porcentaje de media (% media); y (m) el porcentaje de recencia (% recencia). Finalmente, se evaluó el resumen de errores en las pruebas de recuerdo mediante: (n) el número total de intrusiones en las pruebas de recuerdo libre (Tot. intr. rec. libre); (o) el número total de intrusiones en las pruebas de recuerdo con claves (Tot. intr. rec. claves); y (p) el número de perseveraciones (Perseveraciones). Los análisis han sido realizados tras promediar los valores del parámetro $RP(\beta_2)$ en cinco regiones cerebrales: frontal (F), temporal derecha (Td), temporal izquierda (Ti), central (C) y parieto-occipital (PO). Los resultados se muestran para los enfermos de Alzheimer (EA, en rojo). Asimismo, las correlaciones estadísticamente significativas se indican con asteriscos (★: $p < 0.05$; ☆: $p < 0.01$).

5.5.6. Asociación entre el parámetro $RP(\gamma)$ y las variables neurocognitivas

En primer lugar, se incluyen los resultados del análisis de correlación entre el valor promedio del parámetro $RP(\gamma)$ y las variables neurocognitivas. La Tabla 5.17 resume los resultados obtenidos en el análisis de correlación entre el parámetro $RP(\gamma)$ y las dimensiones del test MiniMental. Como se ha indicado previamente, estos análisis se han realizado para las dos poblaciones bajo estudio: enfermos de Alzheimer y sujetos de control. En el caso de los controles, no se han podido calcular las correlaciones entre el parámetro $RP(\gamma)$ y las dimensiones del MiniMental correspondientes a la atención y cálculo, a la nominación, a la repetición, a la comprensión y a la lectura. Esto se debe a que la varianza de las puntuaciones de los controles en las dimensiones del MiniMental previamente indicadas es nula. Como se puede ver en la Tabla 5.17, no se obtienen correlaciones significativas entre la potencia relativa en la banda gamma y el test MiniMental (ni con su puntuación global, ni con sus diferentes dimensiones) para ninguna de las dos poblaciones analizadas.

La Tabla 5.18 recoge los resultados obtenidos al evaluar la asociación entre el parámetro $RP(\gamma)$ y los test Stroop, *Trail Making* y TAVEC, en sus diferentes dimensiones. En este caso, únicamente se han analizado las asociaciones para el grupo de enfermos de Alzheimer.

	Enfermos de Alzheimer (<i>n</i> =33)		Controles (<i>n</i> =29)	
	ρ	<i>p</i> -valor	ρ	<i>p</i> -valor
MiniMental				
Global	0.176	0.326	0.139	0.471
Orientación Temporal	0.149	0.407	-0.107	0.579
Orientación Espacial	-0.030	0.869	-0.220	0.251
Fijación	0.332	0.059	-0.023	0.907
Atención y Cálculo	0.100	0.580	-	-
Memoria	-0.007	0.971	0.324	0.086
Nominación	-0.106	0.556	-	-
Repetición	0.074	0.681	-	-
Comprensión	0.254	0.153	-	-
Lectura	-0.007	0.969	-	-
Escritura	0.007	0.971	0.065	0.737
Dibujo	0.070	0.699	-0.108	0.576

Tabla 5.17. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\gamma)$ y las puntuaciones de las diferentes dimensiones del test MiniMental. Los resultados se muestran para las dos poblaciones analizadas: enfermos de Alzheimer (EA) y sujetos de control (C). Los resultados se presentan en términos del coeficiente de correlación (ρ) y del *p*-valor asociado. Las correlaciones significativas ($p < 0.05$) aparecen marcadas en negrita. En el caso de los controles, los guiones ('-') indican que la correlación no se ha podido calcular, ya que la varianza de las puntuaciones en el test MiniMental es nula.

Los resultados indicados en la Tabla 5.18 muestran que existen correlaciones significativas entre las diferentes dimensiones del TAVEC (recuerdo libre inmediato, total respuestas, intrusiones, perseveraciones, recuerdo libre inmediato ensayo B en todas sus variables y resumen de pruebas de recuerdo variable perseveraciones); sin embargo no se obtienen resultados estadísticamente significativos en el Stroop ni en el *Trail Making*, correlacionados con la potencia relativa del parámetro $RP(\gamma)$.

En un segundo paso, se incluyen los resultados del análisis de correlación en función de la región cerebral analizada. Concretamente, las Figuras 5.24, 5.25, 5.26 y 5.27 resumen los análisis del análisis de correlación por regiones entre el parámetro $RP(\gamma)$ y los test MiniMental, Stroop, *Trail Making* y TAVEC, respectivamente.

	ρ	p -valor
Test Stroop Interferencia	-0.259	0.243
Trail Making		
Tiempo A	0.014	0.947
Fallos A	-0.020	0.926
Tiempo B	0.135	0.660
Fallos B	0.268	0.454
TAVEC: recuerdo libre inmediato (5 ensayos)		
Total respuestas correctas	0.460	0.027
Total de intrusiones	0.507	0.013
Total de perseveraciones	0.522	0.011
Estrategias semánticas	0.376	0.077
Estrategias seriales	0.269	0.214
TAVEC: recuerdo libre inmediato (ensayo B)		
Total respuestas correctas	0.574	0.004
Total de intrusiones	0.566	0.005
Total de perseveraciones	0.547	0.007
Estrategias semánticas	0.549	0.007
Estrategias seriales	0.467	0.025
TAVEC: % palabras recordadas en cada lista		
% primacía	0.061	0.782
% media	0.226	0.299
% recencia	-0.162	0.459
TAVEC: resumen errores pruebas de recuerdo		
Total intrusiones recuerdo libre	0.537	0.008
Total intrusiones recuerdo con claves	0.371	0.082
Perseveraciones	0.609	0.003

Tabla 5.18. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\gamma)$ y las puntuaciones de las diferentes dimensiones de los test Stroop, *Trail Making* y TAVEC. Los resultados se muestran únicamente para los enfermos de Alzheimer. Los resultados se presentan en términos del coeficiente de correlación (ρ) y del p -valor asociado. Las correlaciones significativas ($p < 0.05$) aparecen marcadas en negrita.

Al igual que para los análisis globales, en el caso del test MiniMental se han incluido los análisis de correlación para las dos poblaciones (*i.e.*, enfermos de Alzheimer y sujetos de control), mientras que en el caso de los test Stroop, *Trail Making* y TAVEC, únicamente se ha realizado el análisis de correlación para los enfermos de Alzheimer.

En línea con lo obtenido en los análisis globales, los resultados de la Figura 5.24 indican que prácticamente no se obtienen correlaciones significativas entre la potencia relativa del parámetro $RP(\gamma)$, calculada en las cinco regiones cerebrales previamente indicadas, y las diferentes dimensiones del test MiniMental. Únicamente se observan correlaciones significativas para los enfermos de Alzheimer entre el parámetro $RP(\gamma)$ en las región temporal izquierda de la memoria de fijación ($p < 0.05$, Figura 5.24d).

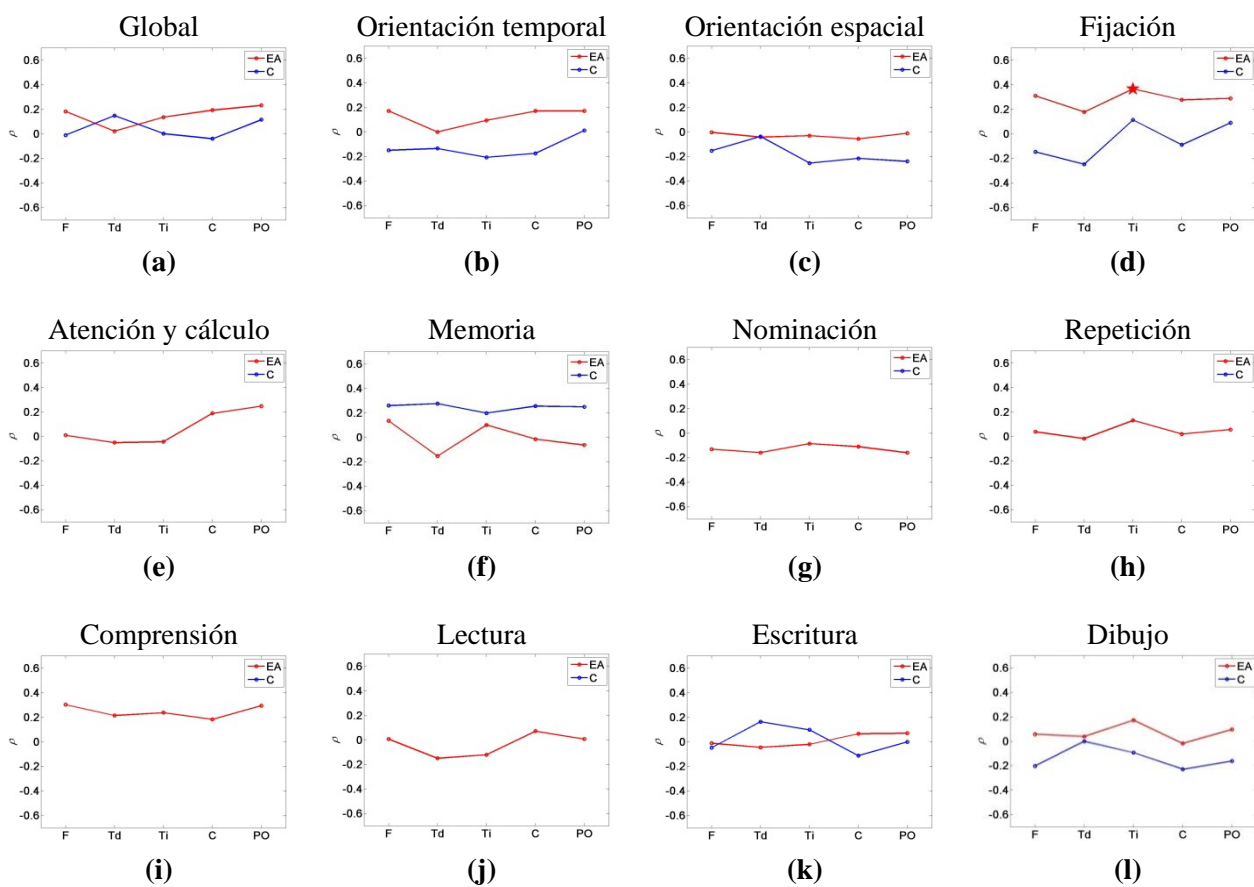


Figura 5.24. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\gamma)$ y las diferentes dimensiones del test MiniMental. (a) Puntuación global. (b) Orientación temporal. (c) Orientación espacial. (d) Fijación. (e) Atención y cálculo. (f) Memoria. (g) Nominación. (h) Repetición. (i) Comprensión. (j) Lectura. (k) Escritura. (l) Dibujo. Los análisis han sido realizados tras promediar los valores del parámetro $RP(\gamma)$ en cinco regiones cerebrales: frontal (F), temporal derecha (Td), temporal izquierda (Ti), central (C) y parieto-occipital (PO). Los resultados se muestran para las dos poblaciones analizadas: enfermos de Alzheimer (EA, en rojo) y sujetos de control (C, en azul). Asimismo, las correlaciones estadísticamente significativas se indican con asteriscos (★ o ★: $p < 0.05$; ★ o ★: $p < 0.01$). En el caso de los controles, algunas de las correlaciones no se han podido calcular (Atención y cálculo, Nominación, Repetición, Comprensión y Lectura), ya que la varianza de las puntuaciones en el test MiniMental es nula.

En el caso de los test Stroop y *Trail Making* (Figuras 5.25 y 5.26), no se observa correlación significativa entre $RP(\gamma)$ y las variables estudiadas de ambos test en ninguna región cerebral, como se puede apreciar en dichas figuras.

Finalmente, se observa en la Figura 5.27 que existen correlaciones significativas entre la potencia relativa del parámetro $RP(\gamma)$ y numerosas dimensiones del test TAVEC analizadas como: Recuerdo libre inmediato, lista A: total de respuestas correctas (regiones frontal y central), total intrusiones (regiones frontal, central y parieto-occipital), total perseveraciones (región central); recuerdo libre inmediato, ensayo B: total respuestas correctas (regiones frontal, temporales y central), total intrusiones regiones frontal, temporal derecha, central y parieto-occipital), total perseveraciones (regiones frontal, temporal derecha, central y parieto-occipital), estrategias semánticas (regiones temporal izquierda, central y parieto-occipital) y seriales (regiones temporal izquierda y central); y resumen de errores en pruebas de recuerdo: total intrusiones en recuerdo libre (regiones frontal, central y parieto-occipital), y total perseveraciones (regiones frontal, temporal derecha y central).

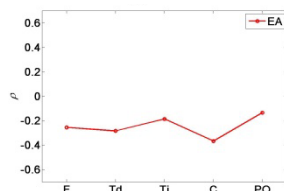


Figura 5.25. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\gamma)$ y el test Stroop. Los análisis han sido realizados tras promediar los valores del parámetro $RP(\gamma)$ en cinco regiones cerebrales: frontal (F), temporal derecha (Td), temporal izquierda (Ti), central (C) y parieto-occipital (PO). Los resultados se muestran para los enfermos de Alzheimer (EA, en rojo). Asimismo, las correlaciones estadísticamente significativas se indican con asteriscos (★: $p < 0.05$; (★): $p < 0.01$).

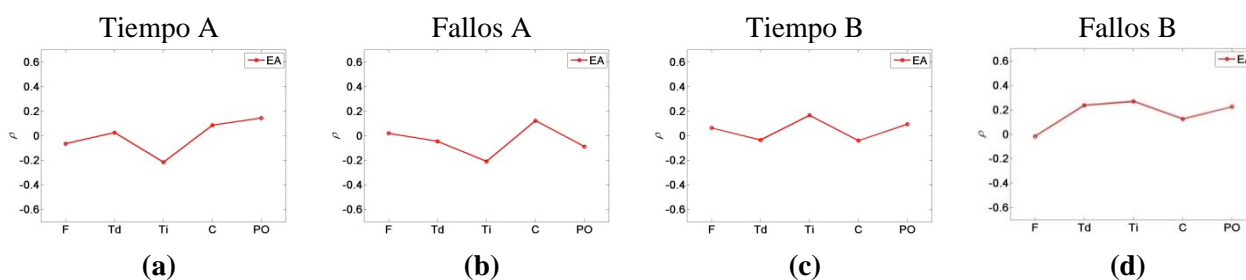
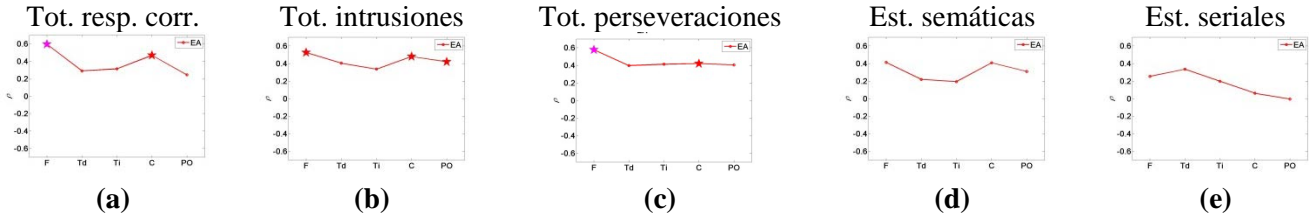
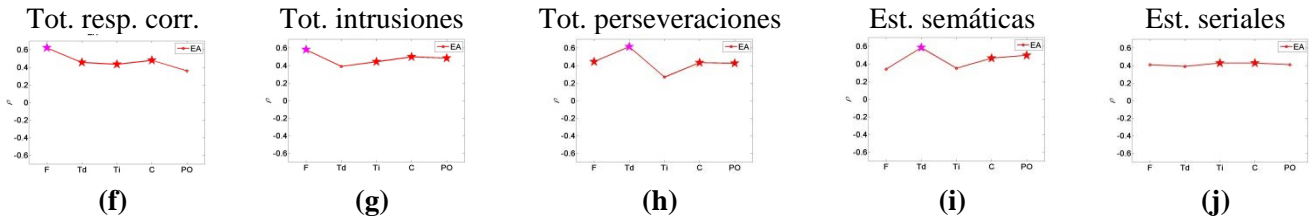


Figura 5.26. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\gamma)$ y las diferentes dimensiones del test *Trail Making*. (a) Tiempo empleado en la parte A (Tiempo A). (b) Fallos cometidos en la parte A (Fallos A). (c) Tiempo empleado en la parte B (Tiempo B). (d) Fallos cometidos en la parte B (Fallos B). Los análisis han sido realizados tras promediar los valores del parámetro $RP(\gamma)$ en cinco regiones cerebrales: frontal (F), temporal derecha (Td), temporal izquierda (Ti), central (C) y parieto-occipital (PO). Los resultados se muestran para los enfermos de Alzheimer (EA, en rojo). Asimismo, las correlaciones estadísticamente significativas se indican con asteriscos (★: $p < 0.05$; (★): $p < 0.01$).

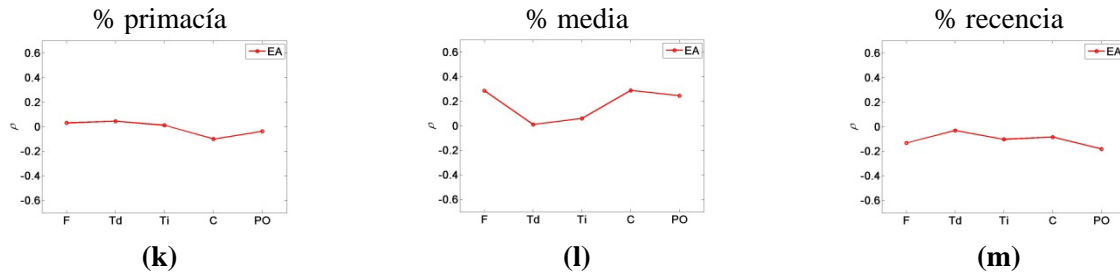
TAVEC: recuerdo libre inmediato (5 ensayos)



TAVEC: recuerdo libre inmediato (ensayo B)



TAVEC: porcentaje de palabras recordadas en cada lista



TAVEC: resumen errores pruebas de recuerdo

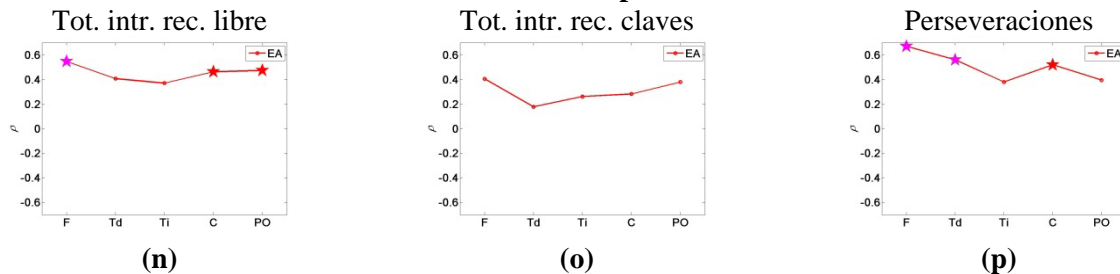


Figura 5.27. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro $RP(\gamma)$ y las diferentes dimensiones del test TAVEC. Concretamente, de la primera evaluación (5 ensayos) se ha analizado el *recuerdo libre inmediato* mediante: (a) el total de las respuestas correctas (Tot. resp. corr.); (b) el número total de intrusiones (Tot. intrusiones); (c) el número total de perseveraciones (Tot. perseveraciones); (d) estrategias semánticas (Est. semánticas); y (e) estrategias seriales (Est. seriales). En la segunda evaluación, se evaluó la subprueba *recuerdo libre inmediato lista B* mediante: (f) el número total de respuestas correctas (Tot. resp. corr.); (g) el número total de intrusiones (Tot. intrusiones); (h) el número total de perseveraciones (Tot. perseveraciones); (i) estrategias semánticas (Estr. semánticas); y (j) estrategias seriales (Estr. seriales). Asimismo, se analizó de manera global el porcentaje de palabras recordadas en cada lista mediante: (k) el porcentaje de primacía (% primacía); (l) el porcentaje de media (% media); y (m) el porcentaje de recencia (% recencia). Finalmente, se evaluó el resumen de errores en las pruebas de recuerdo mediante: (n) el número total de intrusiones en las pruebas de recuerdo libre (Tot. intr. rec. libre); (o) el número total de intrusiones en las pruebas de recuerdo con claves (Tot. intr. rec. claves); y (p) el número de perseveraciones (Perseveraciones). Los análisis han sido realizados tras promediar los valores del parámetro $RP(\gamma)$ en cinco regiones cerebrales: frontal (F), temporal derecha (Td), temporal izquierda (Ti), central (C) y parieto-occipital (PO). Los resultados se muestran para los enfermos de Alzheimer (EA, en rojo). Asimismo, las correlaciones estadísticamente significativas se indican con asteriscos (★: $p < 0.05$; ☆: $p < 0.01$).

5.5.7. Asociación entre el parámetro IAF y las variables neurocognitivas

En primer lugar, se incluyen los resultados del análisis de correlación entre el valor promedio del parámetro IAF y las variables neurocognitivas. La Tabla 5.19 resume los resultados obtenidos en el análisis de correlación entre el parámetro IAF y las dimensiones del test MiniMental. Como se ha indicado previamente, estos análisis se han realizado para las dos poblaciones bajo estudio: enfermos de Alzheimer y controles. En el caso de los controles, no se han podido calcular las correlaciones entre el parámetro IAF y las dimensiones del MiniMental correspondientes a la atención y cálculo, a la nominación, a la repetición, a la comprensión y a la lectura. Esto se debe a que la varianza de las puntuaciones de los controles en las dimensiones del MiniMental previamente indicadas es nula. Como se puede ver en la Tabla 5.19, se obtienen correlaciones significativas entre el parámetro IAF y el test MiniMental (en su puntuación global, pero no con sus diferentes dimensiones).

La Tabla 5.20 recoge los resultados obtenidos al evaluar la asociación entre el parámetro IAF y los test Stroop, *Trail Making* y TAVEC, en sus diferentes dimensiones. En este caso, únicamente se han analizado las asociaciones para el grupo de enfermos de Alzheimer. Los resultados expuestos en la Tabla 5.20 indican que existen correlaciones significativas entre la dimensión correspondiente a los fallos del *Trail Making* parte A y el parámetro IAF. No se encuentran correlaciones significativas con el *Trail Making* B ni con el stroop ni las dimensiones del TAVEC.

	Enfermos de Alzheimer (n=33)		Controles (n=29)	
	ρ	p-valor	ρ	p-valor
MiniMental				
Global	0.194	0.278	0.407	0.028
Orientación Temporal	0.079	0.661	0.134	0.488
Orientación Espacial	0.267	0.133	0.041	0.835
Fijación	0.210	0.240	-0.023	0.907
Atención y Cálculo	0.072	0.689	-	-
Memoria	0.053	0.771	0.121	0.531
Nominación	0.084	0.641	-	-
Repetición	0.019	0.918	-	-
Comprensión	0.074	0.683	-	-
Lectura	-0.086	0.635	-	-
Escritura	0.075	0.677	0.342	0.070
Dibujo	0.032	0.860	0.284	0.135

Tabla 5.19. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro IAF y las puntuaciones de las diferentes dimensiones del test MiniMental. Los resultados se muestran para las dos poblaciones analizadas: enfermos de Alzheimer (EA) y sujetos de control (C). Los resultados se presentan en términos del coeficiente de correlación (ρ) y del p-valor asociado. Las correlaciones significativas ($p < 0.05$) aparecen marcadas en negrita. En el caso de los controles, los guiones ('-') indican que la correlación no se ha podido calcular, ya que la varianza de las puntuaciones en el test MiniMental es nula.

	ρ	p -valor
Test Stroop Interferencia	-0.283	0.201
Trail Making		
Tiempo A	-0.115	0.576
Fallos A	-0.441	0.027
Tiempo B	-0.154	0.616
Fallos B	-0.455	0.186
TAVEC: recuerdo libre inmediato (5 ensayos)		
Total respuestas correctas	-0.012	0.955
Total de intrusiones	0.110	0.616
Total de perseveraciones	0.008	0.972
Estrategias semánticas	0.016	0.942
Estrategias seriales	-0.155	0.479
TAVEC: recuerdo libre inmediato (ensayo B)		
Total respuestas correctas	-0.069	0.756
Total de intrusiones	-0.053	0.810
Total de perseveraciones	-0.021	0.925
Estrategias semánticas	-0.058	0.793
Estrategias seriales	-0.058	0.791
TAVEC: % palabras recordadas en cada lista		
% primacía	-0.197	0.369
% media	-0.206	0.347
% recencia	0.318	0.139
TAVEC: resumen errores pruebas de recuerdo		
Total intrusiones recuerdo libre	0.086	0.695
Total intrusiones recuerdo con claves	-0.047	0.830
Perseveraciones	-0.048	0.831

Tabla 5.20. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro IAF y las puntuaciones de las diferentes dimensiones de los test Stroop, *Trail Making* y TAVEC. Los resultados se muestran únicamente para los enfermos de Alzheimer. Los resultados se presentan en términos del coeficiente de correlación (ρ) y del p -valor asociado. Las correlaciones significativas ($p < 0.05$) aparecen marcadas en negrita.

En un segundo paso, se incluyen los resultados del análisis de correlación en función de la región cerebral analizada. Concretamente, las Figuras 5.28, 5.29, 5.30 y 5.31 resumen los análisis del análisis de correlación por regiones entre el parámetro IAF y los test MiniMental, Stroop, *Trail Making* y TAVEC, respectivamente. Al igual que para los análisis globales, en el caso del test MiniMental se han incluido los análisis de correlación para las dos poblaciones (*i.e.*, enfermos de Alzheimer y sujetos de control), mientras que en el caso de los tests Stroop, *Trail Making* y TAVEC, únicamente se ha realizado el análisis de correlación para los enfermos de Alzheimer.

En la línea con lo obtenido en los análisis globales, los resultados de la Figura 5.28 indican que prácticamente no se obtienen correlaciones significativas entre el parámetro IAF, calculado en las cinco regiones cerebrales previamente indicadas, y las diferentes dimensiones del test MiniMental. Únicamente se observan correlaciones

significativas para los controles entre el parámetro IAF en las regiones frontal, temporales y central de la puntuación global ($p < 0.05$, $\rho < 0.01$ en región temporal derecha, Figura 5.28a), así como en la región temporal derecha de la escritura ($p < 0.05$, Figura 5.28k).

En el caso del test Stroop, no se observa correlación significativa entre IAF y la interferencia en ninguna región cerebral, como se puede apreciar en la Figura 5.29. Sin embargo, en el *Trail-Making A* (fallos), se observa correlación significativa para IAF en las regiones frontal, temporal derecha, central y parieto-occipital, como muestra la figura 5.30. No aparecen resultados significativos en el *Trail Making B*.

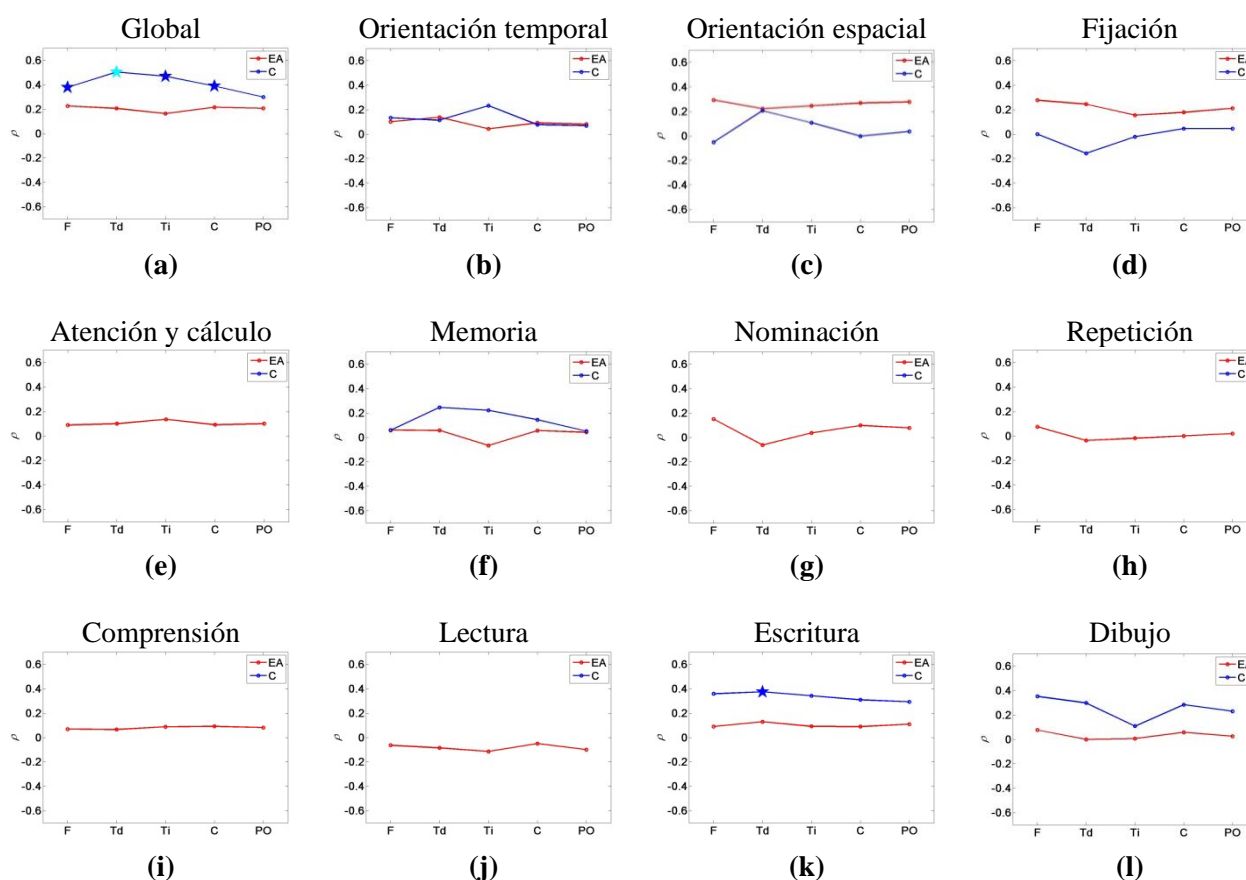


Figura 5.28. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro IAF y las diferentes dimensiones del test MiniMental. (a) Puntuación global. (b) Orientación temporal. (c) Orientación espacial. (d) Fijación. (e) Atención y cálculo. (f) Memoria. (g) Nominación. (h) Repetición. (i) Comprensión. (j) Lectura. (k) Escritura. (l) Dibujo. Los análisis han sido realizados tras promediar los valores del parámetro IAF en cinco regiones cerebrales: frontal (F), temporal derecha (Td), temporal izquierda (Ti), central (C) y parieto-occipital (PO). Los resultados se muestran para las dos poblaciones analizadas: enfermos de Alzheimer (EA, en rojo) y sujetos de control (C, en azul). Asimismo, las correlaciones estadísticamente significativas se indican con asteriscos (★ o ★: $p < 0.05$; ☆ o ☆: $p < 0.01$). En el caso de los controles, algunas de las correlaciones no se han podido calcular (Atención y cálculo, Nominación, Repetición, Comprensión y Lectura), ya que la varianza de las puntuaciones en el test MiniMental es nula.

Finalmente, se observa en la Figura 5.31 que sólo existen correlaciones significativas entre el parámetro IAF y la dimensión porcentaje de recencia del test TAVEC en la región temporal izquierda.

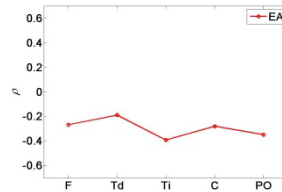


Figura 5.29. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro IAF y el test Stroop. Los análisis han sido realizados tras promediar los valores del parámetro IAF en cinco regiones cerebrales: frontal (F), temporal derecha (Td), temporal izquierda (Ti), central (C) y parieto-occipital (PO). Los resultados se muestran para los enfermos de Alzheimer (EA, en rojo). Asimismo, las correlaciones estadísticamente significativas se indican con asteriscos (★: $p < 0.05$; ☆: $p < 0.01$).

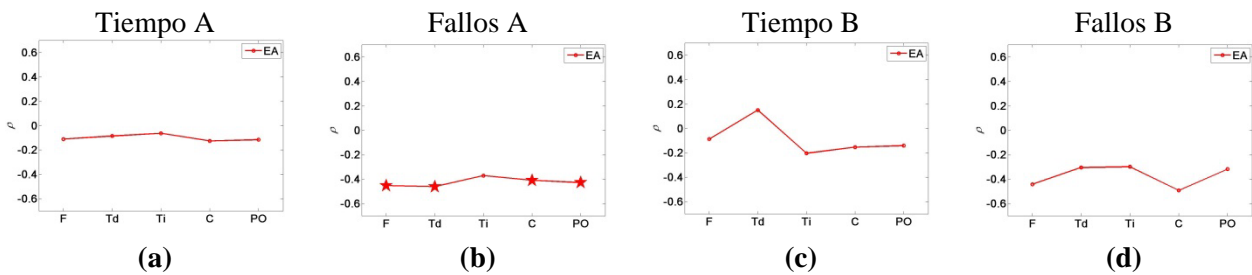
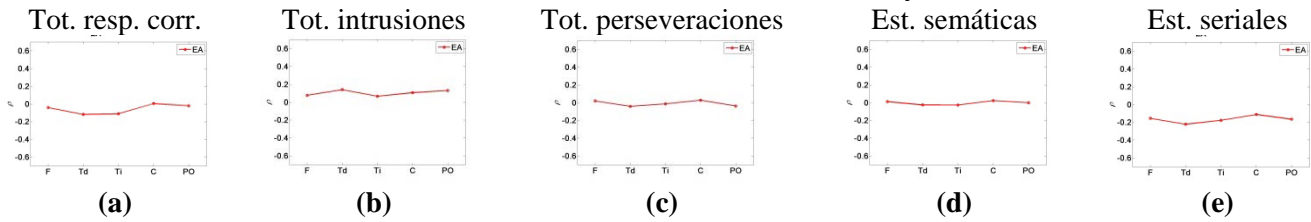
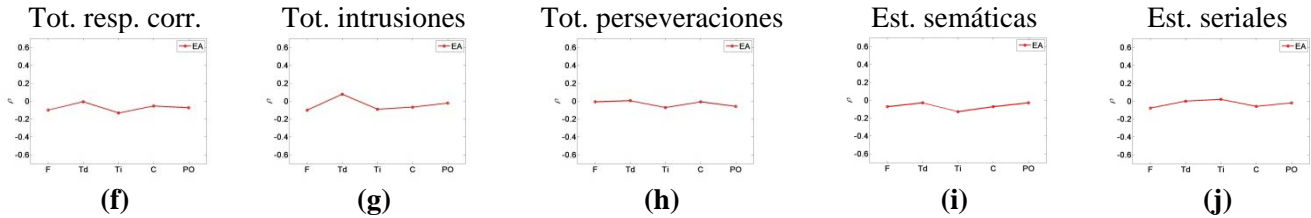


Figura 5.30. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro IAF y las diferentes dimensiones del test *Trail Making*. (a) Tiempo empleado en la parte A (Tiempo A). (b) Fallos cometidos en la parte A (Fallos A). (c) Tiempo empleado en la parte B (Tiempo B). (d) Fallos cometidos en la parte B (Fallos B). Los análisis han sido realizados tras promediar los valores del parámetro IAF en cinco regiones cerebrales: frontal (F), temporal derecha (Td), temporal izquierda (Ti), central (C) y parieto-occipital (PO). Los resultados se muestran para los enfermos de Alzheimer (EA, en rojo). Asimismo, las correlaciones estadísticamente significativas se indican con asteriscos (★: $p < 0.05$; ☆: $p < 0.01$).

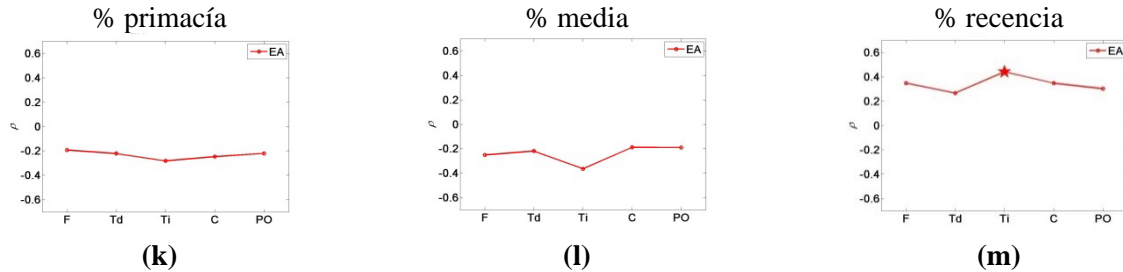
TAVEC: recuerdo libre inmediato (5 ensayos)



TAVEC: recuerdo libre inmediato (ensayo B)



TAVEC: porcentaje de palabras recordadas en cada lista



TAVEC: resumen errores pruebas de recuerdo

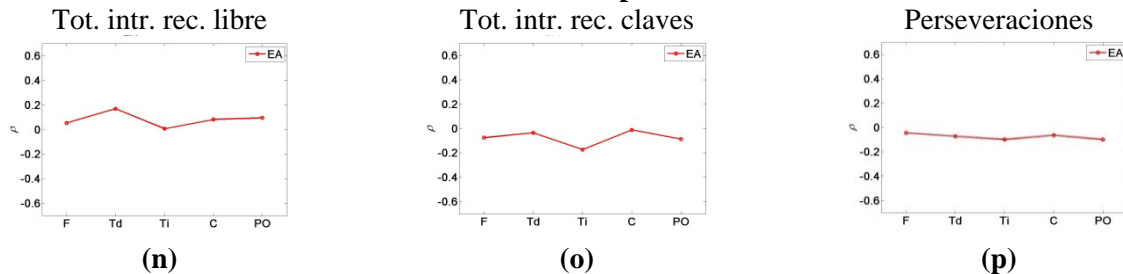


Figura 5.31. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro IAF y las diferentes dimensiones del test TAVEC. Concretamente, de la primera evaluación (5 ensayos) se ha analizado el *recuerdo libre inmediato* mediante: (a) el total de las respuestas correctas (Tot. resp. corr.); (b) el número total de intrusiones (Tot. intrusiones); (c) el número total de perseveraciones (Tot. perseveraciones); (d) estrategias semánticas (Est. semánticas); y (e) estrategias seriales (Est. seriales). En la segunda evaluación, se evaluó la subprueba *recuerdo libre inmediato lista B* mediante: (f) el número total de respuestas correctas (Tot. resp. corr.); (g) el número total de intrusiones (Tot. intrusiones); (h) el número total de perseveraciones (Tot. perseveraciones); (i) estrategias semánticas (Estr. semánticas); y (j) estrategias seriales (Estr. seriales). Asimismo, se analizó de manera global el porcentaje de palabras recordadas en cada lista mediante: (k) el porcentaje de primacía (% primacía); (l) el porcentaje de media (% media); y (m) el porcentaje de recencia (% recencia). Finalmente, se evaluó el resumen de errores en las pruebas de recuerdo mediante: (n) el número total de intrusiones en las pruebas de recuerdo libre (Tot. intr. rec. libre); (o) el número total de intrusiones en las pruebas de recuerdo con claves (Tot. intr. rec. claves); y (p) el número de perseveraciones (Perseveraciones). Los análisis han sido realizados tras promediar los valores del parámetro IAF en cinco regiones cerebrales: frontal (F), temporal derecha (Td), temporal izquierda (Ti), central (C) y parieto-occipital (PO). Los resultados se muestran para los enfermos de Alzheimer (EA, en rojo). Asimismo, las correlaciones estadísticamente significativas se indican con asteriscos (★: $p < 0.05$; ☆: $p < 0.01$).

5.5.8. Asociación entre el parámetro SEF90 y las variables neurocognitivas

En primer lugar, se incluyen los resultados del análisis de correlación entre el valor promedio del parámetro SEF90 y las variables neurocognitivas. La Tabla 5.21 resume los resultados obtenidos en el análisis de correlación entre el parámetro SEF90 y las dimensiones del test MiniMental. Como se ha indicado previamente, estos análisis se han realizado para las dos poblaciones bajo estudio: enfermos de Alzheimer y sujetos de control. Como se puede ver en la Tabla 5.21, no se obtienen correlaciones significativas entre el parámetro SEF90 y el test MiniMental (ni con su puntuación global, ni con sus diferentes dimensiones) para ninguna de las dos poblaciones analizadas. En el caso de los controles, no se han podido calcular las correlaciones entre el parámetro SEF90 y las dimensiones del MiniMental correspondientes a la atención y cálculo, a la nominación, a la repetición, a la comprensión y a la lectura. Esto se debe a que la varianza de las puntuaciones de los controles en las dimensiones del MiniMental previamente indicadas es nula.

La Tabla 5.22 recoge los resultados obtenidos al evaluar la asociación entre el parámetro SEF90 y los test Stroop, *Trail Making* y TAVEC, en sus diferentes dimensiones. En este caso, únicamente se han analizado las asociaciones para el grupo de enfermos de Alzheimer.

	Enfermos de Alzheimer (n=33)		Controles (n=29)	
	ρ	<i>p</i> -valor	ρ	<i>p</i> -valor
MiniMental				
Global	0.168	0.350	0.111	0.568
Orientación Temporal	0.186	0.299	-0.087	0.653
Orientación Espacial	-0.009	0.962	-0.192	0.320
Fijación	0.277	0.119	-0.068	0.727
Atención y Cálculo	0.074	0.681	-	-
Memoria	-0.026	0.884	0.277	0.145
Nominación	-0.242	0.174	-	-
Repetición	-0.019	0.918	-	-
Comprensión	0.329	0.062	-	-
Lectura	-0.043	0.813	-	-
Escritura	-0.064	0.723	0.065	0.737
Dibujo	0.025	0.888	-0.108	0.576

Tabla 5.21. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro SEF90 y las puntuaciones de las diferentes dimensiones del test MiniMental. Los resultados se muestran para las dos poblaciones analizadas: enfermos de Alzheimer (EA) y sujetos de control (C). Los resultados se presentan en términos del coeficiente de correlación (ρ) y del *p*-valor asociado. Las correlaciones significativas ($p < 0.05$) aparecen marcadas en negrita. En el caso de los controles, los guiones ('-') indican que la correlación no se ha podido calcular, ya que la varianza de las puntuaciones en el test MiniMental es nula.

Sin embargo, los resultados que muestra la Tabla 5.22 indican que, si bien no existen correlaciones significativas entre las diferentes dimensiones de los test Stroop y *Trail Making*, sí que aparecen en múltiples dimensiones del TAVEC y el parámetro SEF90: 1) recuerdo libre inmediato-lista A (total respuestas correctas, total intrusiones, total perseveraciones y estrategias semánticas), 2) recuerdo libre inmediato-lista B (total respuestas correctas, total intrusiones, total perseveraciones, estrategias semánticas y seriales) y 3) resumen de errores en las pruebas de recuerdo (total intrusiones en recuerdo libre, total de intrusiones en recuerdo con claves y perseveraciones).

	ρ	p -valor
Test Stroop Interferencia	-0.328	0.136
Trail Making		
Tiempo A	0.026	0.899
Fallos A	-0.082	0.696
Tiempo B	0.060	0.847
Fallos B	0.256	0.476
TAVEC: recuerdo libre inmediato (5 ensayos)		
Total respuestas correctas	0.488	0.018
Total de intrusiones	0.512	0.013
Total de perseveraciones	0.521	0.011
Estrategias semánticas	0.450	0.031
Estrategias seriales	0.108	0.622
TAVEC: recuerdo libre inmediato (ensayo B)		
Total respuestas correctas	0.550	0.007
Total de intrusiones	0.491	0.017
Total de perseveraciones	0.483	0.019
Estrategias semánticas	0.493	0.017
Estrategias seriales	0.467	0.025
TAVEC: % palabras recordadas en cada lista		
% primacía	-0.156	0.479
% media	0.241	0.267
% recencia	-0.027	0.904
TAVEC: resumen errores pruebas de recuerdo		
Total intrusiones recuerdo libre	0.514	0.012
Total intrusiones recuerdo con claves	0.358	0.093
Perseveraciones	0.552	0.008

Tabla 5.22. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro SEF90 y las puntuaciones de las diferentes dimensiones de los test Stroop, Trail Making y TAVEC. Los resultados se muestran únicamente para los enfermos de Alzheimer. Los resultados se presentan en términos del coeficiente de correlación (ρ) y del p -valor asociado. Las correlaciones significativas ($p < 0.05$) aparecen marcadas en negrita.

En un segundo paso, se incluyen los resultados del análisis de correlación en función de la región cerebral analizada. Concretamente, las Figuras 5.32, 5.33, 5.34 y 5.35 resumen los análisis del análisis de correlación por regiones entre el parámetro SEF90 y los test MiniMental, Stroop, *Trail Making* y TAVEC, respectivamente. Al igual que para los análisis globales, en el caso del test MiniMental se han incluido los análisis de correlación para las dos poblaciones (*i.e.*, enfermos de Alzheimer y sujetos de control), mientras que en el caso de los test Stroop, *Trail Making* y TAVEC, únicamente se ha realizado el análisis de correlación para los enfermos de Alzheimer.

En línea con lo obtenido en los análisis globales, los resultados de la Figura 5.32 indican que prácticamente no se obtienen correlaciones significativas entre el parámetro SEF90, calculado en las cinco regiones cerebrales previamente indicadas, y las diferentes dimensiones del test MiniMental. Únicamente se observan correlaciones significativas para los enfermos de Alzheimer entre el parámetro SEF90 en la región temporal izquierda de la fijación ($p < 0.05$, Figura 5.32d).

En el caso del test Stroop (Figura 5.33) y del *Trail-Making* (Figura 5.34), no se observa correlación significativa entre el parámetro SEF90 y la interferencia por un lado y las variables estudiadas del *Trail Making* A y B por otro en ninguna región cerebral.

Finalmente, y al contrario que en los otros test, se observa en la Figura 5.35 que existen correlaciones significativas entre el parámetro SEF90 y la mayoría de las dimensiones del test TAVEC analizadas:

1. En el recuerdo libre inmediato, lista A:
 - a. Total respuestas correctas, en región frontal
 - b. Total de intrusiones, en regiones frontal y parieto-occipital
 - c. Total perseveraciones, en regiones frontal, temporales y parieto-occipital
2. En el recuerdo libre inmediato, lista B:
 - a. Total respuestas correctas, en regiones frontal y temporales
 - b. Total intrusiones, en regiones frontal, temporal derecha y parieto-occipital
 - c. Total perseveraciones, en región temporal derecha
 - d. Estrategias semánticas, en regiones temporal izquierda y parieto-occipital
 - e. Estrategias seriales, en regiones temporal izquierda y parieto-occipital
3. En el resumen de errores de pruebas de recuerdo:
 - a. Total de intrusiones del recuerdo libre, en regiones frontal, temporal izquierda y parieto-occipital
 - b. Total perseveraciones, en regiones frontal y temporales

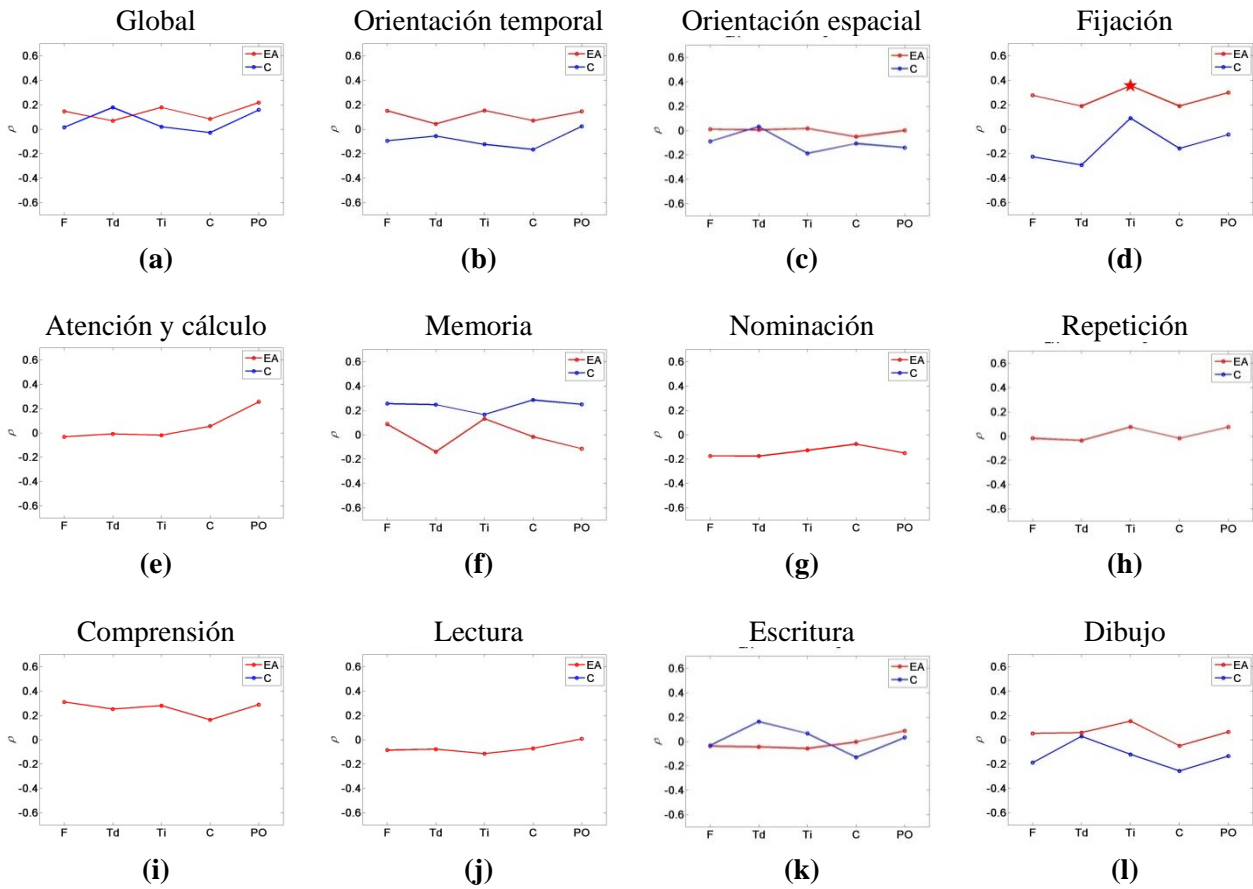


Figura 5.32. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro SEF90 y las diferentes dimensiones del test MiniMental. **(a)** Puntuación global. **(b)** Orientación temporal. **(c)** Orientación espacial. **(d)** Fijación. **(e)** Atención y cálculo. **(f)** Memoria. **(g)** Nominación. **(h)** Repetición. **(i)** Comprensión. **(j)** Lectura. **(k)** Escritura. **(l)** Dibujo. Los análisis han sido realizados tras promediar los valores del parámetro SEF90 en cinco regiones cerebrales: frontal (F), temporal derecha (Td), temporal izquierda (Ti), central (C) y parieto-occipital (PO). Los resultados se muestran para las dos poblaciones analizadas: enfermos de Alzheimer (EA, en rojo) y sujetos de control (C, en azul). Asimismo, las correlaciones estadísticamente significativas se indican con asteriscos (★ o ★: $p < 0.05$; ☆ o ☆: $p < 0.01$). En el caso de los controles, algunas de las correlaciones no se han podido calcular (Atención y cálculo, Nominación, Repetición, Comprensión y Lectura), ya que la varianza de las puntuaciones en el test MMSE es nula.

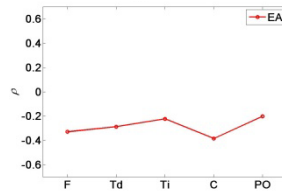


Figura 5.33. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro SEF90 y el test Stroop. Los análisis han sido realizados tras promediar los valores del parámetro SEF90 en cinco regiones cerebrales: frontal (F), temporal derecha (Td), temporal izquierda (Ti), central (C) y parieto-occipital (PO). Los resultados se muestran para los enfermos de Alzheimer (EA, en rojo). Asimismo, las correlaciones estadísticamente significativas se indican con asteriscos (★: $p < 0.05$; (★): $p < 0.01$).

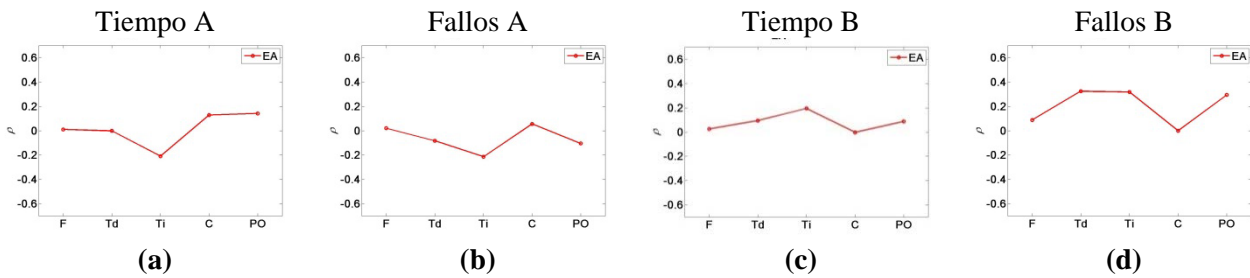
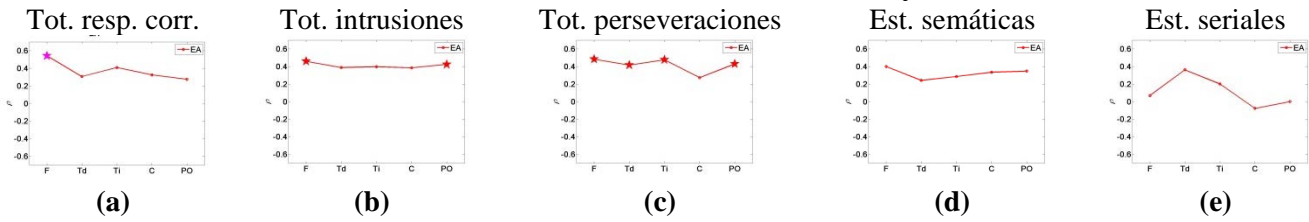
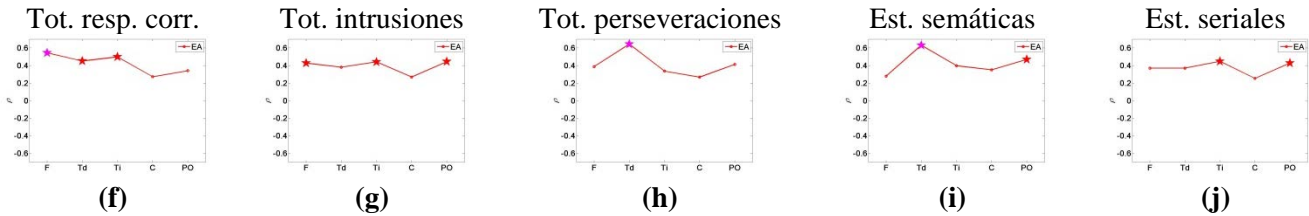


Figura 5.34. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro SEF90 y las diferentes dimensiones del test *Trail Making*. (a) Tiempo empleado en la parte A (Tiempo A). (b) Fallos cometidos en la parte A (Fallos A). (c) Tiempo empleado en la parte B (Tiempo B). (d) Fallos cometidos en la parte B (Fallos B). Los análisis han sido realizados tras promediar los valores del parámetro SEF90 en cinco regiones cerebrales: frontal (F), temporal derecha (Td), temporal izquierda (Ti), central (C) y parieto-occipital (PO). Los resultados se muestran para los enfermos de Alzheimer (EA, en rojo). Asimismo, las correlaciones estadísticamente significativas se indican con asteriscos (★: $p < 0.05$; (★): $p < 0.01$).

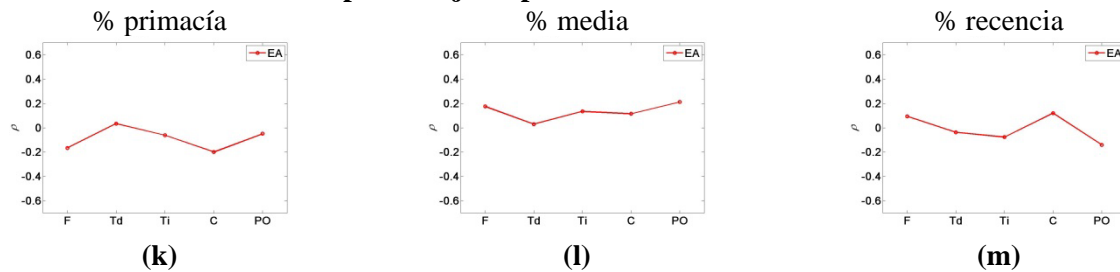
TAVEC: recuerdo libre inmediato (5 ensayos)



TAVEC: recuerdo libre inmediato (ensayo B)



TAVEC: porcentaje de palabras recordadas en cada lista



TAVEC: resumen errores pruebas de recuerdo

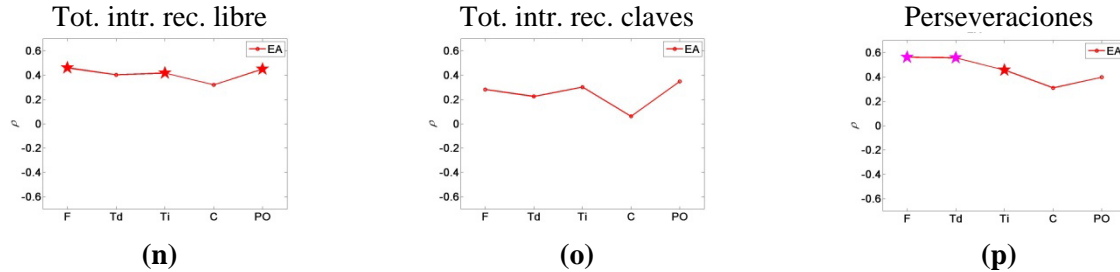


Figura 5.35. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro SEF90 y las diferentes dimensiones del test TAVEC. Concretamente, de la primera evaluación (5 ensayos) se ha analizado el *recuerdo libre inmediato* mediante: (a) el total de las respuestas correctas (Tot. resp. corr.); (b) el número total de intrusiones (Tot. intrusiones); (c) el número total de perseveraciones (Tot. perseveraciones); (d) estrategias semánticas (Est. semánticas); y (e) estrategias seriales (Est. seriales). En la segunda evaluación, se evaluó la subprueba *recuerdo libre inmediato lista B* mediante: (f) el número total de respuestas correctas (Tot. resp. corr.); (g) el número total de intrusiones (Tot. intrusiones); (h) el número total de perseveraciones (Tot. perseveraciones); (i) estrategias semánticas (Estr. semánticas); y (j) estrategias seriales (Estr. seriales). Asimismo, se analizó de manera global el porcentaje de palabras recordadas en cada lista mediante: (k) el porcentaje de primacía (% primacía); (l) el porcentaje de media (% media); y (m) el porcentaje de recencia (% recencia). Finalmente, se evaluó el resumen de errores en las pruebas de recuerdo mediante: (n) el número total de intrusiones en las pruebas de recuerdo libre (Tot. intr. rec. libre); (o) el número total de intrusiones en las pruebas de recuerdo con claves (Tot. intr. rec. claves); y (p) el número de perseveraciones (Perseveraciones). Los análisis han sido realizados tras promediar los valores del parámetro SEF90 en cinco regiones cerebrales: frontal (F), temporal derecha (Td), temporal izquierda (Ti), central (C) y parieto-occipital (PO). Los resultados se muestran para los enfermos de Alzheimer (EA, en rojo). Asimismo, las correlaciones estadísticamente significativas se indican con asteriscos (★: $p < 0.05$; ☆: $p < 0.01$).

5.5.9. Asociación entre el parámetro LZC y las variables neurocognitivas

En primer lugar, se incluyen los resultados del análisis de correlación entre el valor promedio del parámetro LZC y las variables neurocognitivas. La Tabla 5.23 resume los resultados obtenidos en el análisis de correlación entre el parámetro LZC y las dimensiones del test MiniMental. Como se ha indicado previamente, estos análisis se han realizado para las dos poblaciones bajo estudio: enfermos de Alzheimer y sujetos de control. Como se puede ver en la Tabla 5.23, no se obtienen correlaciones significativas entre el parámetro LZC y el test MiniMental (ni con su puntuación global, ni con sus diferentes dimensiones) para ninguna de las dos poblaciones analizadas. En el caso de los controles, no se han podido calcular las correlaciones entre el parámetro LZC y las dimensiones del MiniMental correspondientes a la atención y cálculo, a la nominación, a la repetición, a la comprensión y a la lectura. Esto se debe a que la varianza de las puntuaciones de los controles en las dimensiones del MiniMental previamente indicadas es nula.

La Tabla 5.24 recoge los resultados obtenidos al evaluar la asociación entre el parámetro LZC y los test Stroop, *Trail Making* y TAVEC, en sus diferentes dimensiones. En este caso, únicamente se han analizado las asociaciones para el grupo de enfermos de Alzheimer.

	Enfermos de Alzheimer (n=33)		Controles (n=29)	
	ρ	<i>p</i> -valor	ρ	<i>p</i> -valor
MiniMental				
Global	0.153	0.397	0.118	0.543
Orientación Temporal	0.120	0.505	-0.070	0.720
Orientación Espacial	-0.011	0.953	-0.193	0.316
Fijación	0.244	0.172	-0.045	0.816
Atención y Cálculo	0.092	0.612	-	-
Memoria	-0.001	0.997	0.297	0.118
Nominación	-0.227	0.204	-	-
Repetición	-0.056	0.758	-	-
Comprensión	0.282	0.111	-	-
Lectura	-0.057	0.752	-	-
Escritura	0.028	0.878	0.049	0.802
Dibujo	-0.003	0.986	-0.122	0.529

Tabla 5.23. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro LZC y las puntuaciones de las diferentes dimensiones del test MiniMental. Los resultados se muestran para las dos poblaciones analizadas: enfermos de Alzheimer (EA) y sujetos de control (C). Los resultados se presentan en términos del coeficiente de correlación (ρ) y del *p*-valor asociado. Las correlaciones significativas ($p < 0.05$) aparecen marcadas en negrita. En el caso de los controles, los guiones ('-') indican que la correlación no se ha podido calcular, ya que la varianza de las puntuaciones en el test MiniMental es nula.

	ρ	p -valor
Test Stroop Interferencia	-0.297	0.179
Trail Making		
Tiempo A	0.135	0.512
Fallos A	-0.131	0.531
Tiempo B	-0.016	0.959
Fallos B	0.093	0.797
TAVEC: recuerdo libre inmediato (5 ensayos)		
Total respuestas correctas	0.333	0.121
Total de intrusiones	0.503	0.014
Total de perseveraciones	0.416	0.048
Estrategias semánticas	0.348	0.103
Estrategias seriales	-0.089	0.688
TAVEC: recuerdo libre inmediato (ensayo B)		
Total respuestas correctas	0.385	0.070
Total de intrusiones	0.394	0.063
Total de perseveraciones	0.288	0.183
Estrategias semánticas	0.347	0.105
Estrategias seriales	0.350	0.101
TAVEC: % palabras recordadas en cada lista		
% primacía	-0.207	0.344
% media	0.185	0.399
% recencia	0.025	0.909
TAVEC: resumen errores pruebas de recuerdo		
Total intrusiones recuerdo libre	0.460	0.027
Total intrusiones recuerdo con claves	0.282	0.193
Perseveraciones	0.390	0.073

Tabla 5.24. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro LZC y las puntuaciones de las diferentes dimensiones de los test Stroop, *Trail Making* y TAVEC. Los resultados se muestran únicamente para los enfermos de Alzheimer. Los resultados se presentan en términos del coeficiente de correlación (ρ) y del p -valor asociado. Las correlaciones significativas ($p < 0.05$) aparecen marcadas en negrita.

Sin embargo, los resultados que muestra la Tabla 5.23 indican que, si bien no existen correlaciones significativas entre las diferentes dimensiones de los test Stroop y *Trail Making*, sí que aparecen en algunas de las dimensiones del TAVEC y el parámetro LZC: 1) recuerdo libre inmediato-lista A (total intrusiones y total perseveraciones y 2) resumen de errores en las pruebas de recuerdo (total intrusiones en recuerdo libre).

En un segundo paso, se incluyen los resultados del análisis de correlación en función de la región cerebral analizada. Concretamente, las Figuras 5.36, 5.37, 5.38 y 5.39 resumen los análisis del análisis de correlación por regiones entre el parámetro LZC y los test MiniMental, Stroop, *Trail Making* y TAVEC, respectivamente. Al igual que para los análisis globales, en el caso del test MiniMental se han incluido los análisis de correlación para las dos poblaciones (*i.e.*, enfermos de Alzheimer y sujetos

de control), mientras que en el caso de los test Stroop, *Trail Making* y TAVEC, únicamente se ha realizado el análisis de correlación para los enfermos de Alzheimer.

En línea con lo obtenido en los análisis globales, los resultados de la Figura 5.36 indican que no se obtienen correlaciones significativas entre el parámetro LZC, calculado en las cinco regiones cerebrales previamente indicadas, y las diferentes dimensiones del test MiniMental, ni en enfermos ni en controles.

En el caso del test Stroop (Figura 5.37), no se observa correlación significativa entre LZC y la interferencia en ninguna región cerebral, como se puede apreciar en la Figura 5.37. Lo mismo sucede en el caso del *Trail Making*, no encontrándose correlación significativa entre el parámetro LZC y las variables estudiadas en las partes A y B de este test, como se muestra en la Figura 5.38.

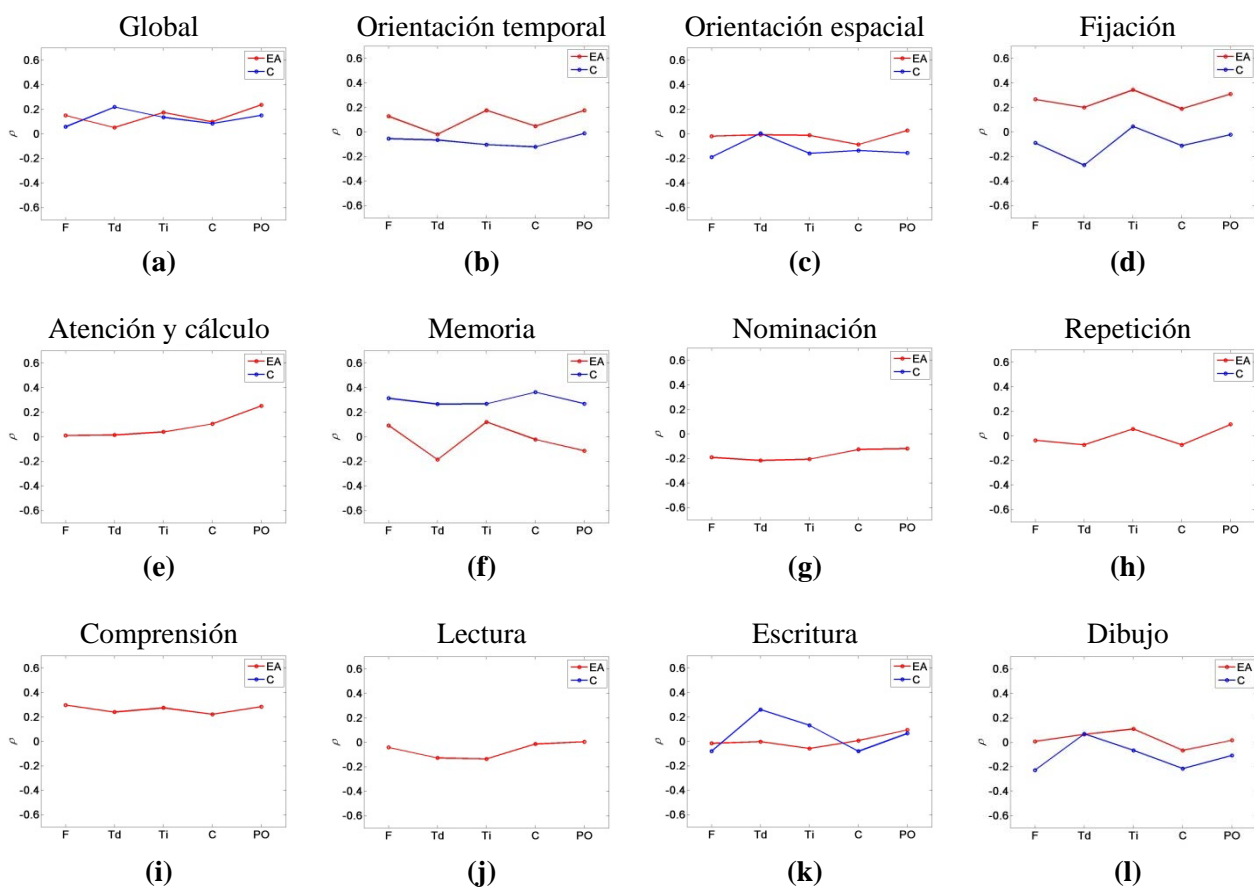


Figura 5.36. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro LZC y las diferentes dimensiones del test MiniMental. (a) Puntuación global. (b) Orientación temporal. (c) Orientación espacial. (d) Fijación. (e) Atención y cálculo. (f) Memoria. (g) Nominación. (h) Repetición. (i) Comprensión. (j) Lectura. (k) Escritura. (l) Dibujo. Los análisis han sido realizados tras promediar los valores del parámetro LZC en cinco regiones cerebrales: frontal (F), temporal derecha (Td), temporal izquierda (Ti), central (C) y parieto-occipital (PO). Los resultados se muestran para las dos poblaciones analizadas: enfermos de Alzheimer (EA, en rojo) y sujetos de control (C, en azul). Asimismo, las correlaciones estadísticamente significativas se indican con asteriscos (★ o ★: $p < 0.05$; ☆ o ☆: $p < 0.01$). En el caso de los controles, algunas de las correlaciones no se han podido calcular (Atención y cálculo, Nominación, Repetición, Comprensión y Lectura), ya que la varianza de las puntuaciones en el test MiniMental es nula.

Finalmente, se observa en la Figura 5.39 que existen correlaciones significativas entre el parámetro LZC y algunas dimensiones del test TAVEC:

1. Recuerdo libre inmediato, lista A:
 - a. Total respuestas correctas, en regiones frontal y temporal izquierda
 - b. Total intrusiones, en regiones frontal, temporal izquierda y parieto-occipital
 - c. Total perseveraciones, en región temporal izquierda
2. Recuerdo libre inmediato, lista B:
 - a. Total respuestas correctas, en región temporal izquierda
 - b. Total intrusiones, en región temporal izquierda
 - c. Total perseveraciones, en región temporal derecha
 - d. Estrategias semánticas, en regiones temporal derecha y parieto-occipital
 - e. Estrategias seriales, en región temporal izquierda
3. Resumen de errores en pruebas de recuerdo:
 - a. Total intrusiones de recuerdo libre, en regiones frontal, temporal izquierda y parieto-occipital
 - b. Total perseveraciones, en región temporal derecha

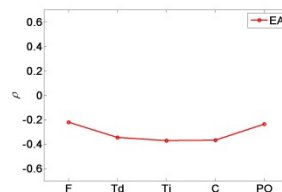


Figura 5.37. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro LZC y el test Stroop. Los análisis han sido realizados tras promediar los valores del parámetro LZC en cinco regiones cerebrales: frontal (F), temporal derecha (Td), temporal izquierda (Ti), central (C) y parieto-occipital (PO). Los resultados se muestran para los enfermos de Alzheimer (EA, en rojo). Asimismo, las correlaciones estadísticamente significativas se indican con asteriscos (★: $p < 0.05$; ★★: $p < 0.01$).

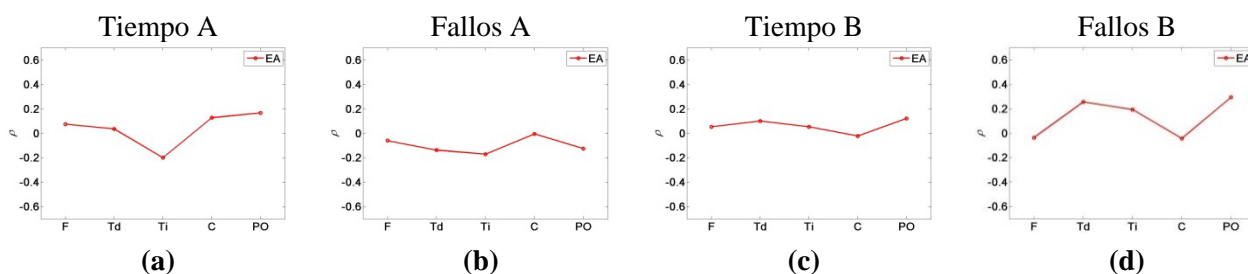
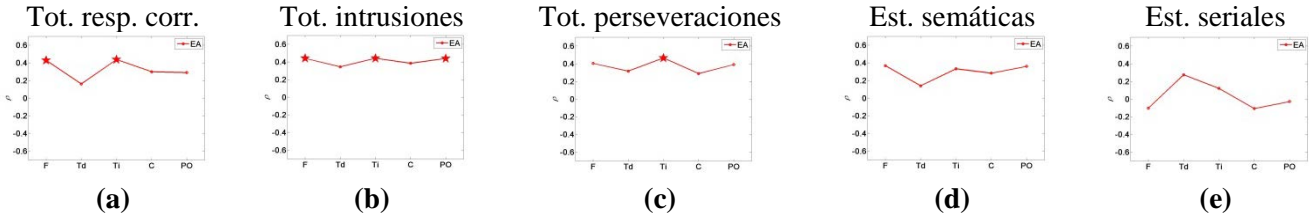
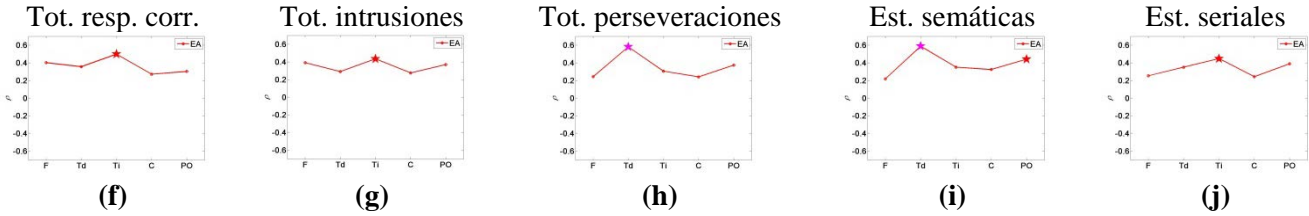


Figura 5.38. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro LZC y las diferentes dimensiones del test *Trail Making*. (a) Tiempo empleado en la parte A (Tiempo A). (b) Fallos cometidos en la parte A (Fallos A). (c) Tiempo empleado en la parte B (Tiempo B). (d) Fallos cometidos en la parte B (Fallos B). Los análisis han sido realizados tras promediar los valores del parámetro LZC en cinco regiones cerebrales: frontal (F), temporal derecha (Td), temporal izquierda (Ti), central (C) y parieto-occipital (PO). Los resultados se muestran para los enfermos de Alzheimer (EA, en rojo). Asimismo, las correlaciones estadísticamente significativas se indican con asteriscos (★: $p < 0.05$; ★★: $p < 0.01$).

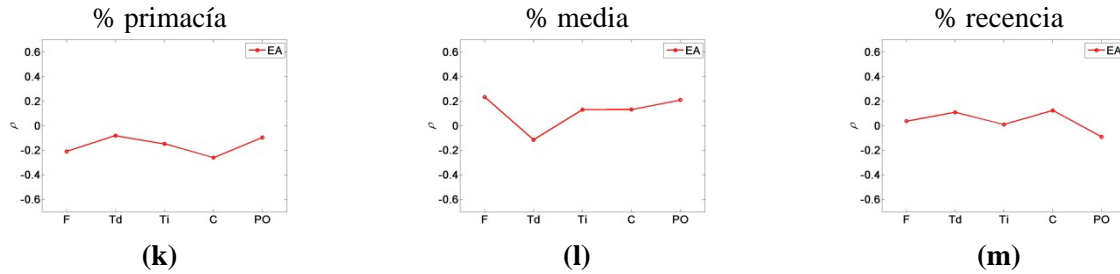
TAVEC: recuerdo libre inmediato (5 ensayos)



TAVEC: recuerdo libre inmediato (ensayo B)



TAVEC: porcentaje de palabras recordadas en cada lista



TAVEC: resumen errores pruebas de recuerdo

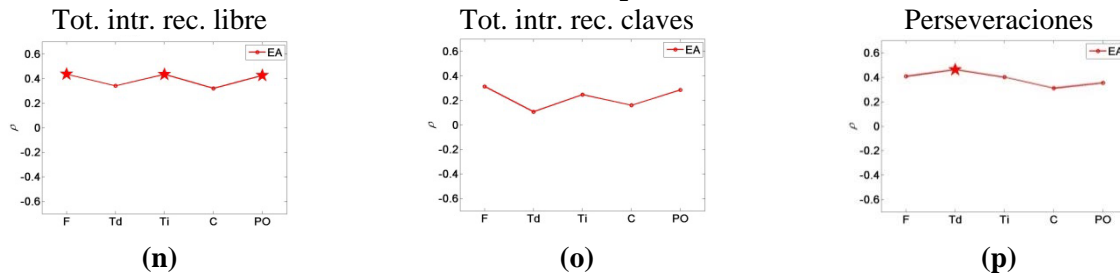


Figura 5.39. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro LZC y las diferentes dimensiones del test TAVEC. Concretamente, de la primera evaluación (5 ensayos) se ha analizado el *recuerdo libre inmediato* mediante: (a) el total de las respuestas correctas (Tot. resp. corr.); (b) el número total de intrusiones (Tot. intrusiones); (c) el número total de perseveraciones (Tot. perseveraciones); (d) estrategias semánticas (Est. semánticas); y (e) estrategias seriales (Est. seriales). En la segunda evaluación, se evaluó la subprueba *recuerdo libre inmediato lista B* mediante: (f) el número total de respuestas correctas (Tot. resp. corr.); (g) el número total de intrusiones (Tot. intrusiones); (h) el número total de perseveraciones (Tot. perseveraciones); (i) estrategias semánticas (Estr. semánticas); y (j) estrategias seriales (Estr. seriales). Asimismo, se analizó de manera global el porcentaje de palabras recordadas en cada lista mediante: (k) el porcentaje de primacía (% primacía); (l) el porcentaje de media (% media); y (m) el porcentaje de recencia (% recencia). Finalmente, se evaluó el resumen de errores en las pruebas de recuerdo mediante: (n) el número total de intrusiones en las pruebas de recuerdo libre (Tot. intr. rec. libre); (o) el número total de intrusiones en las pruebas de recuerdo con claves (Tot. intr. rec. claves); y (p) el número de perseveraciones (Perseveraciones). Los análisis han sido realizados tras promediar los valores del parámetro LZC en cinco regiones cerebrales: frontal (F), temporal derecha (Td), temporal izquierda (Ti), central (C) y parieto-occipital (PO). Los resultados se muestran para los enfermos de Alzheimer (EA, en rojo). Asimismo, las correlaciones estadísticamente significativas se indican con asteriscos (★: $p < 0.05$; ☆: $p < 0.01$).

5.5.10. Asociación entre el parámetro CTM y las variables neurocognitivas

En primer lugar, se incluyen los resultados del análisis de correlación entre el valor promedio del parámetro CTM y las variables neurocognitivas. La Tabla 5.25 resume los resultados obtenidos en el análisis de correlación entre el parámetro CTM y las dimensiones del test MiniMental. Como se ha indicado previamente, estos análisis se han realizado para las dos poblaciones bajo estudio: enfermos de Alzheimer y sujetos de control. Como se puede ver en la Tabla 5.25 no se obtienen correlaciones significativas entre el parámetro CTM y el test MiniMental (ni con su puntuación global, ni con sus diferentes dimensiones) para ninguna de las dos poblaciones analizadas. En el caso de los controles, no se han podido calcular las correlaciones entre el parámetro CTM y las dimensiones del MiniMental correspondientes a la atención y cálculo, a la nominación, a la repetición, a la comprensión y a la lectura. Esto se debe a que la varianza de las puntuaciones de los controles en las dimensiones del MiniMental previamente indicadas es nula.

La Tabla 5.26 recoge los resultados obtenidos al evaluar la asociación entre el parámetro CTM y los test Stroop, *Trail Making* y TAVEC, en sus diferentes dimensiones. En este caso, únicamente se han analizado las asociaciones para el grupo de enfermos de Alzheimer. Sin embargo, los resultados que muestra la Tabla 5.26 indican que, si bien no existen correlaciones significativas entre las diferentes dimensiones de los test Stroop y *Trail Making*, sí que aparecen en múltiples

	Enfermos de Alzheimer (n=33)		Controles (n=29)	
	ρ	<i>p</i> -valor	ρ	<i>p</i> -valor
MiniMental				
Global	-0.219	0.221	-0.111	0.565
Orientación Temporal	-0.184	0.305	0.067	0.730
Orientación Espacial	-0.016	0.928	0.180	0.350
Fijación	-0.266	0.135	0.045	0.816
Atención y Cálculo	-0.134	0.458	-	-
Memoria	-0.051	0.779	-0.246	0.198
Nominación	0.165	0.359	-	-
Repetición	0.037	0.837	-	-
Comprensión	-0.325	0.065	-	-
Lectura	0.071	0.693	-	-
Escritura	-0.037	0.838	-0.081	0.675
Dibujo	-0.073	0.685	0.095	0.625

Tabla 5.25. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro CTM y las puntuaciones de las diferentes dimensiones del test MiniMental. Los resultados se muestran para las dos poblaciones analizadas: enfermos de Alzheimer (EA) y sujetos de control (C). Los resultados se presentan en términos del coeficiente de correlación (ρ) y del *p*-valor asociado. Las correlaciones significativas ($p < 0.05$) aparecen marcadas en negrita. En el caso de los controles, los guiones ('-') indican que la correlación no se ha podido calcular, ya que la varianza de las puntuaciones en el test MiniMental es nula.

dimensiones del TAVEC y el parámetro CTM: (i) recuerdo libre inmediato-lista A (total intrusiones y total perseveraciones, (ii) recuerdo libre inmediato, ensayo B (total respuestas correctas, total intrusiones y estrategias seriales), y (iii) resumen de errores en las pruebas de recuerdo (total intrusiones en recuerdo libre y total perseveraciones).

En un segundo paso, se incluyen los resultados del análisis de correlación en función de la región cerebral analizada. Concretamente, las Figuras 5.40, 5.41, 5.42 y 5.43 resumen los análisis del análisis de correlación por regiones entre el parámetro CTM y los test MiniMental, Stroop, *Trail Making* y TAVEC, respectivamente. Al igual que para los análisis globales, en el caso del test MiniMental se han incluido los análisis de correlación para las dos poblaciones (*i.e.*, enfermos de Alzheimer y sujetos de control), mientras que en el caso de los test Stroop, *Trail Making* y TAVEC, únicamente se ha realizado el análisis de correlación para los enfermos de Alzheimer.

	ρ	p -valor
Test Stroop Interferencia	0.334	0.128
Trail Making		
Tiempo A	-0.025	0.905
Fallos A	0.136	0.518
Tiempo B	-0.022	0.943
Fallos B	-0.156	0.667
TAVEC: recuerdo libre inmediato (5 ensayos)		
Total respuestas correctas	-0.363	0.089
Total de intrusiones	-0.462	0.026
Total de perseveraciones	-0.449	0.032
Estrategias semánticas	-0.351	0.101
Estrategias seriales	0.038	0.863
TAVEC: recuerdo libre inmediato (ensayo B)		
Total respuestas correctas	-0.450	0.031
Total de intrusiones	-0.426	0.043
Total de perseveraciones	-0.331	0.123
Estrategias semánticas	-0.337	0.116
Estrategias seriales	-0.467	0.025
TAVEC: % palabras recordadas en cada lista		
% primacía	0.215	0.325
% media	-0.152	0.489
% recencia	-0.057	0.795
TAVEC: resumen errores pruebas de recuerdo		
Total intrusiones recuerdo libre	-0.457	0.029
Total intrusiones recuerdo con claves	-0.281	0.194
Perseveraciones	-0.428	0.047

Tabla 5.26. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro CTM y las puntuaciones de las diferentes dimensiones de los test Stroop, *Trail Making* y TAVEC. Los resultados se muestran únicamente para los enfermos de Alzheimer. Los resultados se presentan en términos del coeficiente de correlación (ρ) y del p -valor asociado. Las correlaciones significativas ($p < 0.05$) aparecen marcadas en negrita.

En línea con lo obtenido en los análisis globales, los resultados de la Figura 5.40 indican que no se obtienen correlaciones significativas entre el parámetro CTM, calculado en las cinco regiones cerebrales previamente indicadas, y las diferentes dimensiones del test MiniMental.

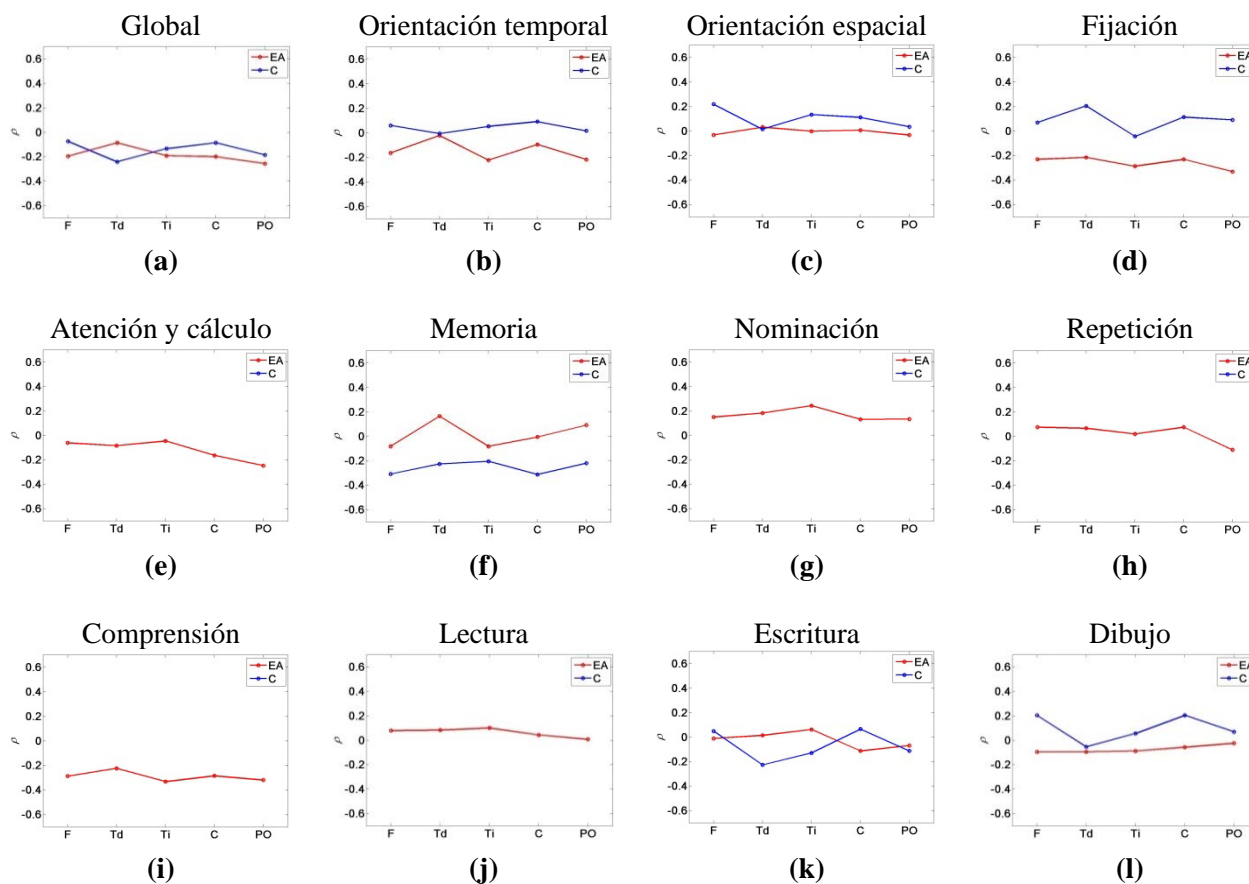


Figura 5.40. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro CTM y las diferentes dimensiones del test MiniMental. (a) Puntuación global. (b) Orientación temporal. (c) Orientación espacial. (d) Fijación. (e) Atención y cálculo. (f) Memoria. (g) Nominación. (h) Repetición. (i) Comprensión. (j) Lectura. (k) Escritura. (l) Dibujo. Los análisis han sido realizados tras promediar los valores del parámetro CTM en cinco regiones cerebrales: frontal (F), temporal derecha (Td), temporal izquierda (Ti), central (C) y parieto-occipital (PO). Los resultados se muestran para las dos poblaciones analizadas: enfermos de Alzheimer (EA, en rojo) y sujetos de control (C, en azul). Asimismo, las correlaciones estadísticamente significativas se indican con asteriscos (★ o ★: $p < 0.05$; ☆ o ☆: $p < 0.01$). En el caso de los controles, algunas de las correlaciones no se han podido calcular (Atención y cálculo, Nominación, Repetición, Comprensión y Lectura), ya que la varianza de las puntuaciones en el test MiniMental es nula.

En el caso del test Stroop, no se observa correlación significativa entre CTM y la interferencia en ninguna región cerebral, como se puede apreciar en la Figura 5.41.

En cuanto al test *Trail Making*, la Figura 5.42 muestra que no existe una correlación significativa entre el parámetro CTM las variables estudiadas en las dos partes del *Trail Making*.

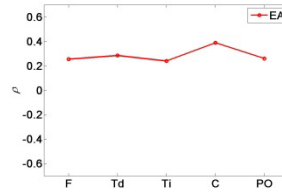


Figura 5.41. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro CTM y el test Stroop. Los análisis han sido realizados tras promediar los valores del parámetro CTM en cinco regiones cerebrales: frontal (F), temporal derecha (Td), temporal izquierda (Ti), central (C) y parieto-occipital (PO). Los resultados se muestran para los enfermos de Alzheimer (EA, en rojo). Asimismo, las correlaciones estadísticamente significativas se indican con asteriscos (★: $p < 0.05$; (★): $p < 0.01$).

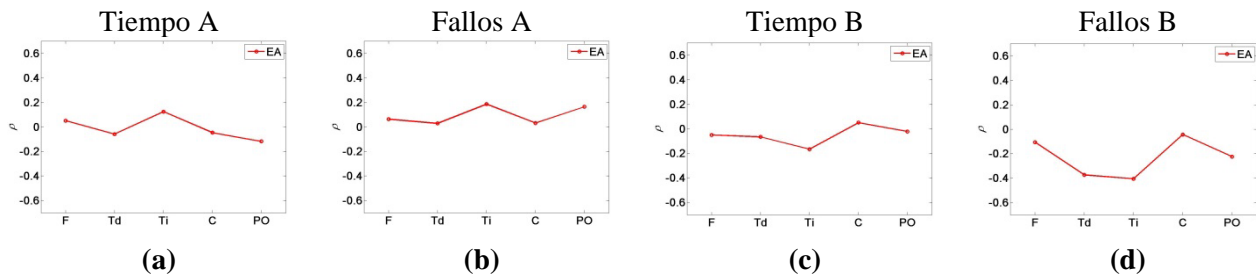


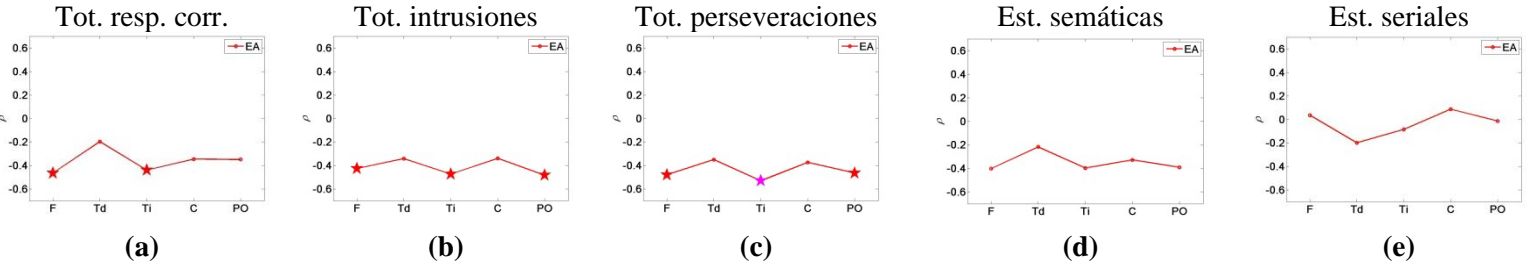
Figura 5.42. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro CTM y las diferentes dimensiones del test *Trail Making*. (a) Tiempo empleado en la parte A (Tiempo A). (b) Fallos cometidos en la parte A (Fallos A). (c) Tiempo empleado en la parte B (Tiempo B). (d) Fallos cometidos en la parte B (Fallos B). Los análisis han sido realizados tras promediar los valores del parámetro CTM en cinco regiones cerebrales: frontal (F), temporal derecha (Td), temporal izquierda (Ti), central (C) y parieto-occipital (PO). Los resultados se muestran para los enfermos de Alzheimer (EA, en rojo). Asimismo, las correlaciones estadísticamente significativas se indican con asteriscos (★: $p < 0.05$; (★): $p < 0.01$).

Finalmente, se observa en la Figura 5.43 que existen numerosas correlaciones significativas entre el parámetro CTM en las 5 regiones cerebrales estudiadas y las diferentes dimensiones del test TAVEC analizadas:

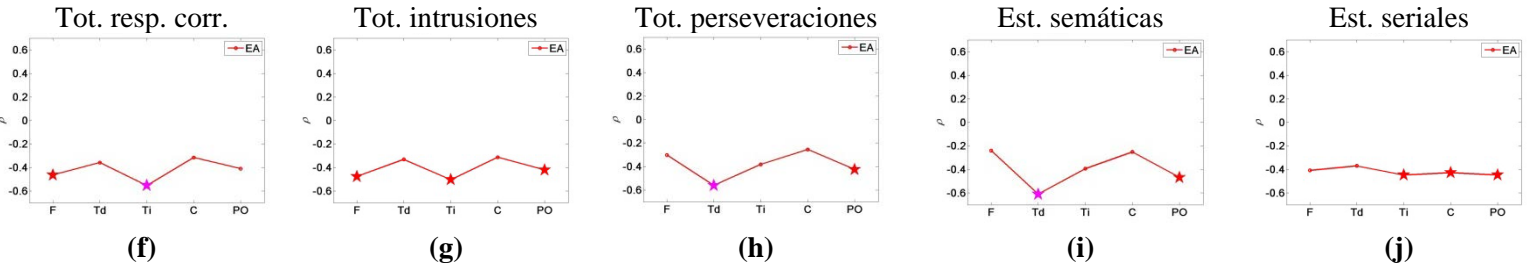
1. Recuerdo libre inmediato, 5 ensayos:
 - a. Total respuestas correctas, en regiones frontal y temporal izquierda
 - b. Total intrusiones, en regiones frontal, temporal izquierda y parieto-occipital

-
- c. Total perseveraciones, en regiones frontal, temporal izquierda y parieto-occipital
- 2. Recuerdo libre inmediato, ensayo B:
 - a. Total respuestas correctas, en regiones frontal y temporal izquierda
 - b. Total intrusiones, en regiones frontal, temporal izquierda y parieto-occipital
 - c. Total perseveraciones, en regiones temporal derecha y parieto-occipital
 - d. Estrategias semánticas, en regiones temporal derecha y parieto-occipital
 - e. Estrategias seriales, en regiones temporal izquierda, central y parieto-occipital
- 3. Resumen de errores en pruebas de recuerdo:
 - a. Total intrusiones en recuerdo libre, en regiones frontal, temporal izquierda y parieto-occipital
 - b. Total perseveraciones en regiones frontal, temporales y parieto-occipital

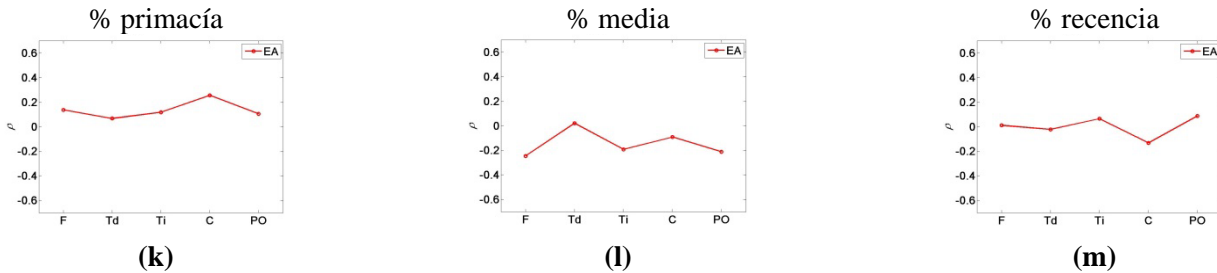
TAVEC: recuerdo libre inmediato (5 ensayos)



TAVEC: recuerdo libre inmediato (ensayo B)



TAVEC: porcentaje de palabras recordadas en cada lista



TAVEC: resumen errores pruebas de recuerdo

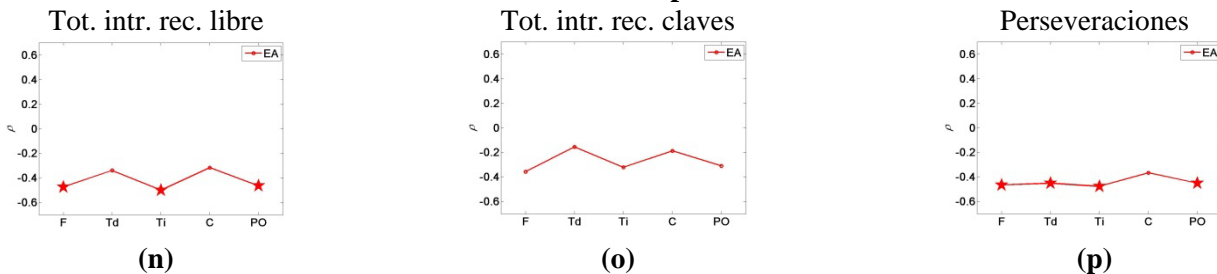


Figura 5.43. Resultados del análisis de correlación entre el parámetro CTM y las diferentes dimensiones del test TAVEC. Concretamente, de la primera evaluación (5 ensayos) se ha analizado el *recuerdo libre inmediato* mediante: **(a)** el total de las respuestas correctas (Tot. resp. corr.); **(b)** el número total de intrusiones (Tot. intrusiones); **(c)** el número total de perseveraciones (Tot. perseveraciones); **(d)** estrategias semánticas (Est. semánticas); y **(e)** estrategias seriales (Est. seriales). En la segunda evaluación, se evaluó la subprueba *recuerdo libre inmediato lista B* mediante: **(f)** el número total de respuestas correctas (Tot. resp. corr.); **(g)** el número total de intrusiones (Tot. intrusiones); **(h)** el número total de perseveraciones (Tot. perseveraciones); **(i)** estrategias semánticas (Estr. semánticas); y **(j)** estrategias seriales (Estr. seriales). Asimismo, se analizó de manera global el porcentaje de palabras recordadas en cada lista mediante: **(k)** el porcentaje de primacia (% primacia); **(l)** el porcentaje de media (% media); y **(m)** el porcentaje de recencia (% recencia). Finalmente, se evaluó el resumen de errores en las pruebas de recuerdo mediante: **(n)** el número total de intrusiones en las pruebas de recuerdo libre (Tot. intr. rec. libre); **(o)** el número total de intrusiones en las pruebas de recuerdo con claves (Tot. intr. rec. claves); y **(p)** el número de perseveraciones (Perseveraciones). Los análisis han sido realizados tras promediar los valores del parámetro CTM en cinco regiones cerebrales: frontal (F), temporal derecha (Td), temporal izquierda (Ti), central (C) y parieto-occipital (PO). Los resultados se muestran para los enfermos de Alzheimer (EA, en rojo). Asimismo, las correlaciones estadísticamente significativas se indican con asteriscos (★: $p < 0.05$; ☆: $p < 0.01$).

Capítulo 6. Discusión

6.1. Introducción	168
6.2. Análisis de la muestra y de las variables neurocognitivas	168
6.3. Análisis de los resultados neurofisiológicos	171
6.4. Análisis de los resultados de asociación entre las variables neurocognitivas y neurofisiológicas	173
6.5. Limitaciones y fortalezas del estudio	182

6.1. Introducción

Una vez expuestos los resultados más significativos del estudio, a continuación, en el apartado 6. 2 se analizan los resultados neurocognitivos obtenidos, en el apartado 6.3 se analizan los resultados neurofisiológicos y en el apartado 6.4 se analizan los resultados obtenidos en el análisis de correlación de ambos. Finalmente, en el apartado 6.5, se analizan las limitaciones y fortalezas del estudio realizado, con vistas a futuras investigaciones.

6.2. Análisis de la muestra y variables neurocognitivas

De una muestra inicial de 82 sujetos, y, tras desestimar 20 por diferentes motivos, como se ha expuesto anteriormente, la base de datos final consta de 62 sujetos, 33 enfermos de Alzheimer y 29 controles, todos reclutados de una consulta de Neurología General de un Hospital de tercer nivel, bajo los criterios de inclusión y exclusión establecidos según la metodología ya conocida.

Ambos grupos de sujetos enfermos y controles son homogéneos en cuanto a las variables de edad, sexo, nivel educativo, actividad y situación laboral, lo que les hace estadísticamente válidos para su comparación, según se muestra en las tablas 5.1 y 5.2 del apartado anterior, que exponen los resultados de estas variables.

El grupo de enfermos de Alzheimer está formado por 33 casos de las tres intensidades, habiéndose decidido no excluir los casos graves al tratarse de un estudio clínico, donde se encuentran casos de esta intensidad, habitualmente poco abordados en los trabajos de investigación. Esto, a su vez, ha podido suponer una limitación, como comentaremos en apartados posteriores. Finalmente, de los 33 casos, 10 son leves, 17 son moderados y 6 son graves.

En relación al grupo de enfermos, se han analizado una serie de variables clínicas, extraídas de la anamnesis e historia clínica, como son: (i) antecedentes familiares de primer grado de EA, (ii) antecedentes de enfermedades somáticas, (iii) consumo de tabaco y alcohol, (iv) realización de tratamiento para la enfermedad, (v) con qué fármaco (IACE o/y memantina) se está tratando, (vi) grado de GDS en el que se encuentran en la fecha de captación para el estudio, y (vii) realización de estudios complementarios básicos como analítica de *screening* de demencias y TC cerebral. Esta información se expone en la tabla 5.3 del apartado anterior.

Los 62 sujetos (grupo de enfermos y grupo control) realizaron el test MiniMental como test de cribado, para el diagnóstico de demencia o de normalidad. Posteriormente al grupo de enfermos se les realizó una evaluación neurocognitiva más exhaustiva mediante los Test Stroop, *Trail Making* y TAVEC. La selección de estos test se justificó en el apartado correspondiente, siendo básicamente el estudio orientado a las funciones ejecutivas, memoria y capacidad de aprendizaje.

El resultado comparativo del MiniMental entre ambos grupos es estadísticamente significativo, como es de esperar tanto en la puntuación global como en cada una de sus dimensiones (orientación temporal, espacial, atención y cálculo, memoria, nominación, comprensión, lectura y dibujo), con $p < 0,05$, excepto en las dimensiones de fijación donde $p < 0,054$ y repetición con $p < 0,03$. Estos dos resultados, menos significativos, son explicables porque son las últimas dimensiones en que fallan los sujetos, es decir, en la dimensión "fijación", el sujeto repite fácilmente alguna palabra aunque no la memorice después y, lo mismo sucede con la dimensión "repetición". Como ya sabemos, y se ha explicado en el apartado correspondiente, el MiniMental sigue siendo el test de *screening* o cribado por excelencia, aunque, hoy día existen otros test breves, cada vez más utilizados, y se le reconocen limitaciones (Folstein, Folstein et al. 1975, Lobo, Ezquerra et al. 1979, Lobo, Saz et al. 1999, Lopez, Charter et al. 2005, Rosselli, Tappen et al. 2006, Soubelet and Salthouse 2011).

Analicemos ahora los resultados obtenidos por el grupo de 33 enfermos de Alzheimer, en el test Stroop. Este test neuropsicológico se utiliza para la valoración de procesos ejecutivos relacionados con funciones como la flexibilidad (Fisher, freed y Corkin, 1990), la atención selectiva (Ben-David, Tewari et al. 2014) y la capacidad de inhibición de respuestas automáticas, capacidad propia y vinculada específicamente al lóbulo frontal (Milham, Banih y Barad, 2003), así como la velocidad de procesamiento de la información (Ben-David, Tewari et al. 2014). Por eso, es un test especialmente útil para el estudio neurocognitivo de la EA en el ámbito de su disfunción ejecutiva, siendo especialmente sensible en los estadios precoces de la enfermedad (Bondi, Serody et al. 2002, Hutchison, Balota et al. 2010, Harrington, Chiang et al. 2013, Ben-David, Tewari et al. 2014). En el grupo de 33 sujetos, su administración no fue posible en 4, en un caso por analfabetismo y en los otros 3 por la intensidad de su deterioro. En 6 casos, se inició la administración pero no pudo interpretarse, igualmente por la intensidad del deterioro. En estos casos, los sujetos leían algunas palabras de la primera página pero ya no comprendían las órdenes de la segunda o la tercera página del test. En los 23 casos restantes (69.7%), el test se realizó y sus resultados fueron válidos e interpretables. En este último grupo, el patrón de realización ha sido homogéneo y correlacionado con la intensidad de la enfermedad. Los sujetos nombraban las palabras de la primera página con mayor o menor dificultad de acuerdo a su deterioro, tenían mayores dificultades para nombrar los colores de la segunda página, y fallaban llamativamente en la lectura de las palabras de la tercera página, responsable de la interferencia. Si recordamos los perfiles de Golden (Golden, 1975), descritos en el apartado de Material y Métodos, en nuestro grupo de pacientes, predomina el perfil en el que todas las variables, "P", "C" y "PC", son bajas, siendo este perfil característico de la existencia de una lesión cerebral difusa, compatible con una demencia. También se ha dado otro perfil, aquel en el que "P" tiene unos valores próximos a la normalidad, y "C" y "PC" son bajas; este perfil está descrito en lesiones con predominio de hemisferio derecho. En algunos enfermos se ha observado una especial dificultad de tipo visual, para discriminar entre los colores azul y verde, lo cual ha podido influir en la disminución de los valores de "C" y "PC", y por lo tanto, aumentar el valor de la interferencia. Los resultados de la interferencia se

presentan con una media de valores de 0.3, desviación típica de 6.5 y rango de [-12.9 - 12.7]. Según la Tabla D.1 de puntuaciones T para los datos del Stroop, presentada en el Anexo D, la puntuación T correspondiente a este valor medio de interferencia sería de 50. Teniendo en cuenta lo comentado anteriormente, en este test, es necesario interpretar los resultados individuales de cada sujeto y calcular su puntuación T. Estos resultados están justificados en la EA, donde al estar afectadas funciones cognitivas principales como la atención sostenida y las funciones ejecutivas del lóbulo frontal, la interferencia del Stroop es muy sensible desde sus primeras fases (Perry and Hodges 1999, Berardi, Parasuraman et al. 2005, Stockholm, Vogel et al. 2006, Harrington, Chiang et al. 2013).

Para analizar y justificar los resultados obtenidos al realizar el *Trail Making*, lo subdividiremos en sus partes A y B. En relación al *Trail-Making A*, de los 33 sujetos de la muestra, no fue posible realizarlo en 2, ni valorarlo en 4, en los 6 casos por la intensidad del deterioro. Fue valorable en 27 casos, es decir, en el 81.88% de los casos. El intervalo de tiempo de realización fue de 222.8 ± 144.9 segundos con un rango de [0.0-600.0] segundos, y un total de fallos de 1.8 ± 4.9 con un rango de [0.0-20.0]. Tanto el intervalo de tiempo de realización, muy prolongado, como los fallos, vienen determinados y justificados por la intensidad del deterioro de cada paciente. Según los datos normativos de que disponemos que se muestran en la Tabla E.1 del Anexo E, para la media de edad del grupo muestral (80 años) y la media de tiempo empleado en la realización del test, los resultados quedan por debajo del percentil 6-10, es decir, son significativamente patológicos; analizados individualmente, todos los sujetos puntúan igualmente por debajo del percentil 6-10.

En relación al *Trail-Making B*, no pudieron realizarse 12 y no fueron valorables 13, todos ellos por la intensidad del deterioro, siendo sólo valorables 8 test, es decir el 24.24% del total de la muestra. De estos, el tiempo de realización fue de 415.4 ± 188.9 segundos con un rango de [0.0-600.0] segundos, con un total de fallos de 6.2 ± 2.4 y un rango de [0.0-8.0]. De nuevo, si comprobamos los datos normativos que se muestran en la Tabla E.1 del Anexo E para la media de edad del grupo muestral (80 años), y la media de tiempo empleado en la realización de los test, comprobaremos que, al igual que en la parte A del *Trail Making*, la puntuación se queda por debajo del percentil 6-10. Es decir, se encuentra muy por debajo de las puntuaciones esperadas en la población general para dicho grupo de edad. Analizados individualmente, todos los sujetos puntúan igualmente por debajo del percentil 6-10.

Para la realización de este test, se siguió la normativa de Tombaugh (Tombaugh 2004), por la que la puntuación de cada test es el tiempo que tarda en completarlo el sujeto. Para la interpretación se siguieron los datos normativos adaptados de Ivnic et al., 1996, agrupados por percentiles para cada grupo de sujetos según la edad y el nivel educativo, expuestos, como hemos dicho, en la tabla del Anexo E. Mediante esta tabla confirmamos que todos nuestros sujetos están por debajo del percentil 6 correspondiente a su grupo de edad para el *Trail Making A*. Respecto a la parte B, tan sólo 8 sujetos lo han podido completar, lo que justificamos tanto por la disfunción ejecutiva y cognitiva

avanzada, que es un aspecto diferencial entre el *Trail Making A* y el B, como se explicó en el apartado correspondiente, como por la posible influencia del nivel educativo, explicada por el propio Tombaugh en su trabajo (Tombaugh 2004). En los sujetos en que se ha podido valorar, los resultados son tan significativos que los sujetos se encuentran por debajo del percentil 6 del grupo de sujetos correspondientes a su edad.

Respecto al TAVEC, de los 33 sujetos, no fue posible realizar 9 y no fue valorable 1, siendo 23 los test realizados y valorables, es decir el 69,7% del total de la muestra. El motivo de la no realización de la prueba fue la intensidad del deterioro en los 9 casos, y en el que resultó no valorable se intentó su administración, pero se consideró no susceptible de interpretarse por el mismo motivo. Clínicamente, se trata de los casos graves de EA y algunos de los moderados avanzados. Referente a los resultados obtenidos en las diferentes variables estudiadas en la prueba de recuerdo libre inmediato (los 5 ensayos de la lista A), la prueba de recuerdo libre inmediato (ensayo de la lista B), el porcentaje de palabras recordadas en cada lista (primacia, media y recencia) y el resumen de errores en las pruebas de recuerdo, se han presentado en la tabla 5.6. Estos resultados, se corresponden con el grado de deterioro (en su caso leve y moderado) de cada sujeto y se tratará de correlacionar con los hallazgos electroencefalográficos en el apartado 6.4. En líneas generales, y si tenemos en cuenta el número máximo de palabras que un sujeto normal podría recordar en el total de los 5 ensayos de la lista A (*i.e.*, 80 palabras), y en el ensayo de la lista B (*i.e.*, 16 palabras), encontramos unos resultados muy pobres y por debajo de la normalidad, que se justifican por la afectación de los grandes dominios objeto de estudio de este test, la memoria, junto con la capacidad de aprendizaje, y la función ejecutiva (Simon, Leach et al. 1994, McLaughlin, Wright et al. 2014). Recordemos el trabajo realizado por Delis et al., en 1987, con varios tipos de pacientes y patologías, entre ellas, un grupo de 11 enfermos de Alzheimer, en los que observó: (i) importante deterioro en las pruebas de recuerdo de forma generalizada), (ii), estrategias semánticas al azar, (iii) más palabras en región de recencia, (iv) elevado número de intrusiones y (v) elevado número de falsos positivos hacia el sí el la prueba de reconocimiento. En nuestro grupo de pacientes se cumplen significativamente estas premisas. De forma que, como hemos visto en el apartado anterior, y se justificará posteriormente, se han encontrado correlaciones significativas con determinados parámetros neurofisiológicos, especialmente espectrales (IAF y SEF90) y no lineales (LZC y CTM) y numerosas variables del TAVEC.

6.3. Análisis de los resultados neurofisiológicos

En el Apartado 5.4 se presentaron los resultados obtenidos en el análisis de los parámetros neurofisiológicos estudiados, para las dos poblaciones estudiadas: grupo de enfermos y grupo control. Concretamente, los patrones espaciales de: potencia relativa, parámetros espectrales y parámetros no lineales. La comparación de los patrones

obtenidos por los dos grupos se llevó a cabo mediante el denominado test U de Mann-Whitney, con un umbral de significación $\alpha=0.05$.

Los parámetros de potencia relativa en las bandas convencionales de EEG para las dos poblaciones analizadas y el resultado del análisis estadístico comparativo de ambas poblaciones están resumidos en la Figura 5.1. Se observan diferencias claras y significativas en ambas poblaciones, de forma que la potencia relativa en los enfermos de Alzheimer aumenta en las bandas de baja frecuencia (delta y zeta) y disminuye en las de alta frecuencia (alfa, beta y gamma). Estos resultados se traducen en una lentificación de la actividad oscilatoria, según se describe en numerosos estudios relacionados con la actividad electroencefalográfica en la EA (Schreiter-Gasser, Gasser et al. 1993, Jeong 2004, Fernandez, Hornero et al. 2006, Poza, Hornero et al. 2008, Schreiter Gasser, Rousson et al. 2008). Para la banda zeta, los enfermos de Alzheimer obtienen valores significativamente mayores de potencia relativa que los controles, de forma global. En las bandas beta 1 y beta 2, los controles muestran valores de potencia relativa significativamente mayores que los enfermos, siendo globales para todas las áreas cerebrales y localizándose en regiones frontal, central, parietal y temporal inferior para la banda beta 2.

Asimismo, se han analizado dos parámetros espectrales, IAF y SEF90, para las dos poblaciones de estudio, cuyos diagramas espaciales y análisis estadístico comparativo se exponen en la Figura 5.2. Respecto al parámetro IAF, se observa una disminución significativa de la actividad alfa de manera global y especialmente en la región posterior de la cabeza, lo cual, apoya la lentificación encontrada con los parámetros de potencia relativa. Resultados comparables se encuentran en la bibliografía al comparar enfermos de Alzheimer y sujetos sanos (Moretti, Babiloni et al. 2004, Poza, Hornero et al. 2007, Poza, Hornero et al. 2007). En cuanto al parámetro SEF90, los enfermos de Alzheimer presentan valores menores que los sujetos control, significativos localmente en la región frontal medial; la disminución de este parámetro en la EA se podría asociar con una disminución del ancho de banda efectivo del contenido espectral de la actividad neuronal, lo cual implicaría que las componentes en frecuencias están concentradas en un menor rango de frecuencia y, por lo tanto, sería indicativo de irregularidad en la señal EEG. Resultados similares se han encontrado tras aplicar este parámetro en señales MEG (Poza, Hornero et al. 2008, Poza, Hornero et al. 2008). Asimismo, están en la línea de estudios que han encontrado una pérdida de la irregularidad en la actividad neuronal de la EA tras aplicar diversas entropías espectrales y parámetros de fluctuación (Abasolo, Hornero et al. 2006, Poza, Hornero et al. 2007, Poza, Hornero et al. 2008, Bruna, Poza et al. 2010, Poza, Gomez et al. 2014)

Finalmente, se han analizado dos parámetros no lineales, LZC y CTM, para los dos grupos estudiados, cuyos diagramas espaciales y análisis estadístico comparativo se presenta en la Figura 5.3. Los resultados relativos al parámetro LZC, indican que los enfermos de Alzheimer presentan una pérdida de complejidad en relación a los sujetos control, que es significativa en las regiones frontal medial y central, encontrándose resultados similares en la bibliografía, tanto para EEG como MEG (Jeong 2004, Stam

2005, Abasolo, Hornero et al. 2006, Abasolo, Hornero et al. 2006, Stam 2010). En relación al parámetro CTM, los resultados muestran una disminución significativa de la variabilidad en la actividad neuronal en la región frontal medial, lo cual coincide con los resultados obtenidos en estudios previos, en los que se asoció la EA con una disminución de la variabilidad en la fluctuación del contenido oscilatorio (Poza, Gomez et al. 2014). Igualmente, la pérdida de variabilidad en la actividad neuronal de los enfermos de Alzheimer estaría relacionada con la disminución de irregularidad obtenida mediante diversos parámetros no lineales (Jeong 2004, Abasolo, Hornero et al. 2005, Abasolo, Hornero et al. 2006, Hulbert and Adeli 2013).

En resumen, tras el análisis de los parámetros de potencia relativa, los parámetros espectrales y no lineales estudiados, comparados en las dos poblaciones de estudio, y, realizado el análisis estadístico, podemos concluir, que todos ellos han proporcionado resultados estadísticamente significativos en el grupo de enfermos de Alzheimer y congruentes con la bibliografía actual.

6.4. Análisis de los resultados de asociación entre las variables neurocognitivas y neurofisiológicas

Como los estudios actuales demuestran, existe una alteración muy precoz de la memoria episódica y, especialmente, de las funciones ejecutivas desde años antes del diagnóstico de la fase de demencia de Alzheimer (Perry and Hodges 1999, Martyr and Clare 2012, Harrington, Chiang et al. 2013, Rajan, Wilson et al. 2015). De ahí el interés por encontrar unos test neurocognitivos cuyas variables de medida resulten sensibles en las fases más leves de la enfermedad. Como se puede observar en el Apartado 5 de este trabajo, las pruebas empleadas en este estudio demuestran resultados por debajo de lo esperable para la edad media correspondiente al grupo de estudio, según los datos normalizados de uso habitual. Por otro lado, se dispone de una exploración complementaria, barata, al alcance de la práctica clínica diaria y mediante la cual se obtienen unos resultados significativos para el diagnóstico de la enfermedad, ampliamente comprobados en la bibliografía actual, así como en nuestra población de estudio.

Por otra parte, el análisis de los diferentes parámetros neurofisiológicos ofrece resultados estadísticamente significativos en la muestra estudiada en cada uno de ellos. Por tanto, sugieren que podrían ser una prueba potencialmente válida para ayudar en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer, como también muestran los numerosos aportes bibliográficos ya reseñados anteriormente.

A la hora de analizar la asociación de los distintos estudios neurocognitivos con los parámetros neurofisiológicos estudiados, se hallaron las siguientes correlaciones estadísticamente significativas:

1. Entre el parámetro $RP(\delta)$ y los fallos cometidos en la parte A del *Trail Making* en la región Frontal.
2. Entre el parámetro $RP(\alpha)$ y la variable %Recencia del TAVEC de forma global, en prácticamente todas las regiones cerebrales.
3. Entre el parámetro $RP(\beta_2)$ y la interferencia del Stroop en la región Central.
4. Entre el parámetro $RP(B_2)$ y la variable Estrategias semánticas (ensayoB) del TAVEC en la región temporal derecha.
5. Entre el parámetro $RP(\gamma)$ y la variable fijación del MiniMental en la región temporal izquierda.
6. Entre el parámetro $RP(\gamma)$ y casi todas las variables del recuerdo libre inmediato (ensayo A), todas las del ensayo B y todas las del resumen de errores de las pruebas de recuerdo, es decir, prácticamente todo el TAVEC es significativo en el análisis de correlación con este parámetro.
7. Entre el parámetro IAF y el *Trail Making*, los fallos de la parte A, regiones frontal, temporal derecha, central y parieto-occipital.
8. Entre el parámetro IAF y la variable %Recencia del TAVEC en la región temporal izquierda.
9. Entre el parámetro SEF90 y la variable fijación del MiniMental en la región temporal izquierda.
10. Entre el parámetro SEF90 y numerosas variables del TAVEC, las tres primeras del recuerdo libre inmediato, lista A, de forma global, todas las del ensayo B también globalmente y el total de intrusiones y perseveraciones globalmente también. Es decir, en la práctica casi todas las variables del TAVEC estudiadas son significativas en el análisis de correlación con este parámetro.
11. Entre el parámetro LZC y considerables variables del TAVEC, las 3 primeras del recuerdo libre inmediato, lista A, de predominio frontal y temporal, todas las variables del ensayo B de predominio temporal izquierdo, y el total de intrusiones y perseveraciones. Todas, en varias regiones cerebrales aunque de predominio temporal. Es decir, en la práctica, casi todas las variables estudiadas del TAVEC son significativas en el análisis de correlación con este parámetro.
12. Finalmente, entre el parámetro CTM y de nuevo, múltiples variables del TAVEC, las tres primeras de los 5 ensayos de la lista A de forma global, con predominio frontal y temporal, todas las variables de la lista B de forma global con predominio frontal y temporal, y el total de intrusiones y perseveraciones en las regiones frontal, temporales y parieto-occipital. Es decir, de nuevo prácticamente todas las variables del TAVEC son significativas en el análisis de correlación con este parámetro.

No se han encontrado en la literatura publicaciones que aborden la correlación entre variables neurocognitivas y neurofisiológicas como las incluidas en nuestro trabajo (funciones ejecutivas evaluadas con los test Stroop y *Trail Making*, memoria y capacidad de aprendizaje evaluada con el TAVEC) y variables neurofisiológicas derivadas del análisis del EEG en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Sí que han realizado estudios de correlación de variables cognitivas y neurofisiológicas

investigadores como van der Hiele, Roh y Zappoli (Zappoli, Versari et al. 1995, van der Hiele, Vein et al. 2007, Roh, Park et al. 2011); en estas investigaciones, tanto las variables neurocognitivas como los parámetros electroencefalográficos son distintos a los de nuestro estudio por lo que no podemos comparar los resultados. Por supuesto, también se han realizado investigaciones en relación con los estudios neurocognitivos en la EA, incluso orientados a la afectación ejecutiva de esta enfermedad, como los de Rajan, Harrington, y Perry, que ya hemos nombrado en apartados anteriores (Perry and Hodges 1999, Harrington, Chiang et al. 2013, Rajan, Wilson et al. 2015). También se encuentran investigaciones en electroencefalografía en enfermos de Alzheimer, cuyo estudio, en el aspecto clínico, incluye una batería neurocognitiva (de tipo CAMDEX, la escala de inteligencia Wechsler para adultos, test de denominación de Boston, etc.), aunque no se hayan hecho estudios de correlación (Schreiter Gasser, Rousson et al. 2008, Gomez and Hornero 2010). En otros trabajos, se ha utilizado como instrumento de medida simplemente el MiniMental (Lee, Park et al. 2010); y, finalmente, en otros, no se especifican los estudios neurocognitivos utilizados (Stam 2010, Sankari, Adeli et al. 2011).

De los resultados anteriores se pueden extraer unas conclusiones significativas, que se muestran en las Figuras 6.1 a 6.5: es posible demostrar una correlación entre los resultados de las variables analizadas del TAVEC, por una parte, con algunos parámetros electroencefalográficos de potencia relativa, especialmente los de alta frecuencia (RP(α), RP(B2) y RP(γ)), cuyos resultados en la EA implican una lentificación de la actividad oscilatoria. Se ha encontrado correlación entre el parámetro RP(α) y el % de Recencia en la práctica totalidad de las áreas cerebrales. Aunque, en el caso de este parámetro, no se han hallado más correlaciones, al tratarse de la variable Recencia, es posible que el hallazgo sea significativo, si recordamos el estudio de Delis y colaboradores (1987) que hemos comentado anteriormente. De forma especial, la correlación con el parámetro RP(γ) es muy significativa y con casi todas las variables del TAVEC estudiadas. Del mismo modo, se encuentra correlación muy significativa con los parámetros electroencefalográficos espectrales, especialmente el SEF90, y, de forma más leve, con el IAF; en este caso, vuelve a haber correlación con la variable % de Recencia en región temporal izquierda. Igualmente, con los parámetros no lineales LZC y CTM, existe correlación muy significativa con la práctica totalidad de las variables estudiadas del TAVEC. Como se ha indicado previamente, el parámetro SEF90 es indicativo de una pérdida de irregularidad en el EEG, el LZC indica una pérdida de complejidad y el CTM una disminución significativa de la variabilidad neuronal, que además, en el caso de nuestra muestra, se manifiesta sobre todo en la región frontal. Como se ha comentado previamente, todos ellos son resultados neurofisiológicos característicos de la EA. Por otro lado, las variables estudiadas del TAVEC, son indicativas, especialmente de la disfunción de la capacidad de aprendizaje por afectación de la memoria, así como de la disfunción ejecutiva característica también de estos enfermos (Benedet 1996).

Memoria y aprendizaje son términos diferentes que están indisolublemente relacionados. El aprendizaje es el proceso por el que se adquiere un nuevo conocimiento. La memoria es el proceso por el que se mantiene lo aprendido de forma que pueda ser evocado, es decir, recordado, posteriormente. No hay áreas cerebrales específicas de la memoria, sino que está distribuida por múltiples redes neuronales de diferentes regiones cerebrales, aunque unas tienen mayor relevancia que otras, y son diferentes según los tipos de memoria en función de su contenido: declarativa (explícita) y no declarativa (implícita) o de procedimientos.

Resulta pertinente recordar en este momento las características de estos dos tipos de memoria: A) La memoria declarativa se refiere a hechos, lugares, acontecimientos, cosas y personas que se recuerdan de forma consciente, y, a su vez, puede subdividirse en: (i) memoria episódica, que contiene datos de experiencias personales y aquellos acontecimientos que constituyen nuestra memoria autobiográfica; y (ii) memoria semántica, que se refiere al conocimiento general de hechos y conceptos. B) La memoria no declarativa no requiere de la consciencia y se refiere al aprendizaje de tareas o habilidades motoras, manejo de herramientas, ó al aprendizaje de todo aquello que no requiera de la consciencia (por condicionamiento, habituación o sensibilización). Un segundo criterio de clasificación de la memoria es el tiempo que se mantiene el recuerdo, y así, se habla de: (1) La memoria instantánea, que dura menos de 1 segundo, permite recordar una sensación y da sentido del presente. (2) La memoria inmediata, que se mantiene de segundos a minutos y permite mantener durante un tiempo nueva información que se está incorporando; un tipo de ésta es la memoria de trabajo, que, generalmente, utiliza información procedente de la memoria a largo plazo para la ejecución de procesos cognitivos complejos que requieren un desarrollo secuencial. (3) La memoria intermedia, que dura desde minutos, horas a días. (4) Finalmente, la memoria a largo plazo, que se refiere a todos aquellos datos que se almacenan en nuestro cerebro durante años, o incluso, toda la vida. En cuanto a las estructuras cerebrales implicadas, la memoria declarativa se almacena en las áreas cerebrales secundarias (unimodales) y asociativas (polimodales) en las que recibió la información sensitiva (visual, somática, gustativa y olfatoria). Ahora bien, la fijación de esta información requiere de circuitos del sistema límbico, especialmente la formación hipocámpal, el giro parahipocámpal y estructuras del denominado circuito de Papez (núcleo mamilar, núcleos talámicos anterior y dorsomediano). La actividad de los circuitos de este sistema mantiene la información interactuando con las áreas corticales. La memoria no declarativa implica a circuitos de los núcleos basales, la corteza motora, el cerebelo y la amígdala. Finalmente, se ha descrito que la adquisición de la memoria pasa por una etapa a corto plazo, en la que hay modificaciones de proteínas preexistentes y refuerzo sináptico, y una etapa a largo plazo, que requiere síntesis de nuevas proteínas y cambios de conectividad (García Porrero 2015).

Por lo tanto, y continuando con la correlación entre las variables del TAVEC y los parámetros electroencefalográficos analizados, la afectación, aunque global, predomina en las áreas frontales y temporales, como es habitual en enfermos de

Alzheimer de moderado grado de deterioro (Braak, Braak et al. 1993, Perry and Hodges 1999, Harrington, Chiang et al. 2013, Braak and Del Trecidi 2015). En conclusión, podemos sugerir que: (i) los resultados del test TAVEC son significativos y sensibles por sí mismos para el diagnóstico de la EA, y (ii) el análisis de correlación con los hallazgos de determinados parámetros electroencefalográficos de potencia relativa, espectrales y no lineales, es coherente y significativo con estos resultados, así como con las áreas cerebrales afectadas.

En el caso del MiniMental, aunque como era de esperar se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos de sujetos y controles, tanto en la puntuación global como en sus diferentes dimensiones, no se hallaron posteriormente resultados significativos en el análisis de correlación entre los resultados del test y los parámetros neurofisiológicos. Únicamente se observaron correlaciones puntuales entre los parámetros $RP(\gamma)$, de potencia relativa, y el parámetro espectral SEF90, ambos con la variable Fijación, en región temporal izquierda. Si bien los hallazgos de correlación han sido aislados, la región donde se han encontrado es congruente con la enfermedad objeto de estudio, ya que dicha región pertenece al área de la memoria, especialmente afectada de forma precoz en los enfermos de Alzheimer (Braak, Braak et al. 1993, Braak and Braak 1997, Perry and Hodges 1999, Du, Schuff et al. 2007, Braak and Del Trecidi 2015).

En relación con el test Stroop, y a pesar de que los resultados psicométricos y perfiles de realización (Golden, 1975), en el grupo de pacientes, son significativos y coherentes con la enfermedad objeto de estudio, sólo se ha encontrado una correlación significativa aislada con el parámetro de potencia relativa $RP(\beta_2)$ en la región central. Una posible justificación de este hallazgo podemos encontrarlo en los estudios de Perry y colaboradores sobre la atención y disfunción ejecutiva en la EA (Perry and Hodges 1999). En este estudio se considera que la atención, como dominio cognitivo depende de una compleja red de áreas anatómicas, que, de forma muy sencilla, podemos centrar en: (i) las regiones parietal posterior y de los ganglios basales (atención selectiva), (ii) región frontoparietal derecha (atención sostenida) y (iii) córtex prefrontal dorsolateral y giro cingulado anterior (atención dividida). Dicho estudio de Perry y colaboradores podría justificar este segundo perfil que han presentado algunos pacientes, por el cual, la puntuación “P” es prácticamente normal, mientras que la “C” y la “PC” son bajas, ya que según Golden (1975), es más característico de lesiones hemisféricas derechas. Por otra parte, una posible justificación de este hallazgo aislado podría ser el haber contado con un número insuficiente de casos, al tener que excluir un 30.3% de los casos por la intensidad del deterioro.

Finalmente, en relación con el test *Trail Making*, sólo se ha encontrado correlación de la parte A con los parámetros neurofisiológicos $RP(\delta)$ en la región frontal e IAF de forma generalizada (regiones frontal, temporal derecha, central y parieto-occipital). Como ya se ha explicado en apartados anteriores, este test consta de dos partes, A y B, y evalúa atención, funciones ejecutivas, y, en este contexto, deterioro cognitivo; la alternancia requerida para realizar la parte B implica una habilidad

ejecutiva, además de otras funciones como velocidad psicomotora y visuomotora, que deben coordinarse para poder realizar adecuadamente la segunda parte del test (Lezak, Howieson et al. 2004). Estas funciones cognitivas son realizadas por la compleja red anatómica que hemos nombrado en el párrafo anterior. Por otra parte, en cierto modo puede considerarse razonable la ausencia de correlación significativa con la parte B cuando sólo hay 8 test realizados y, paradójicamente, este hecho en sí mismo es muy relevante, ya que el motivo de la no realización de esta parte B del *Trail Making* es la gravedad de la enfermedad y en particular, la intensidad del deterioro cognitivo. Así pues, es posible que no se hayan hallado diferencias significativas por el reducido número de casos incluidos. De nuevo se manifiestan las limitaciones en la obtención de algunos datos que supone la realización de una investigación en el marco de la práctica clínica habitual, que incluye distintos grados de afectación de la EA.

La razón por la cual se obtiene menor correlación con estas dos pruebas (test Stroop y *Trail Making*) respecto al TAVEC, no está clara y es susceptible de una posterior investigación. Una posible explicación es la forma de cuantificar e interpretar los resultados de las pruebas. En el caso del TAVEC está perfectamente establecida (Benedet 1996, Benedet 2014); sin embargo, tanto en el Stroop como en el *Trail Making*, aunque existen versiones normalizadas, no hay un patrón tan bien establecido a la hora de la baremación. En el caso del Stroop, en el propio manual se presentan datos de la versión normalizada en la población española según la edad, que mostramos en el Anexo D. Se ofrecen datos normativos españoles también en el estudio Neuronorma (Henaó et al 2000), e Ivnic presenta también datos normativos para la población estadounidense (Ivnic et al, 1996). Respecto al *Trail Making*, se suele utilizar la tabla de percentiles de Ivnic que mostramos en el Anexo E, pero también hay estudios adicionales, como hemos indicado anteriormente. Otra posibilidad, previamente comentada, es el número de casos incluidos, ya que en el *Trail Making* las partes B no realizadas o no valorables por el grado de deterioro no se han incluido en el análisis de correlación.

Se hace mención a la posible influencia que hayan podido tener en los resultados, en general, las características de edad, sexo y nivel educativo del grupo de enfermos de Alzheimer, que se tienen siempre en cuenta en los estudios de datos normativos, como el de Lobo para el MiniMental (Lobo, Ezquerro et al. 1979, Lobo, Saz et al. 1999), Golden para el Stroop (Golden 1975), Tombaugh para el *Trail Making* (Tombaugh 2004), y Benedet para el TAVEC (Benedet 1996, Benedet 2014). Efectivamente, como sabemos, estas variables influyen en todos los test de nuestra investigación en mayor o menor grado: 1). En el Minimental predomina el sesgo cultural debido al nivel educativo (Rosselli, Tappen et al. 2006, Scazufca, Almeida et al. 2009). 2). En el Stroop se menciona la posible influencia del sexo, con estudios a favor de que las mujeres tienen una mayor capacidad para nombrar los colores (Brown, 1915; Ligon, 1932; Stroop, 1935; Jensen, 1965; Golden 1974). 3). En el *Trail Making*, existe una influencia clara de la edad y en segundo lugar del nivel educativo (Tombaugh

2004). 4) Finalmente, en el TAVEC existe influencia de las 3 variables: edad, sexo y nivel educativo (Benedet 1996).

En nuestro grupo de enfermos de Alzheimer, la media de edad es de 80 años, con una desviación típica de 6.6, el 69.7% son mujeres y el 69.7% dispone solamente de estudios primarios, un 21.2% secundarios y un solo sujeto (3%) tiene estudios universitarios. Considerando la información presentada en el párrafo anterior, no es de extrañar una posible influencia de las 3 variables, edad avanzada, sexo, predominantemente femenino y nivel cultural bajo, en los resultados de los test. Este grupo de enfermos constituye el perfil típico del paciente con demencia que acude a una consulta de Neurología en Castilla y León y es uno de los motivos del alto índice de impacto que tiene la EA, tanto en nuestra comunidad autónoma como a nivel nacional e internacional. Efectivamente, en nuestra Comunidad, al tener el mayor índice de envejecimiento de España (en torno al 23,4%), la prevalencia de demencia de mayores de 65 años está entre los 40.000 y 46.000 personas, sólo dentro de este segmento poblacional (Grupo de trabajo de la Guía de atención al paciente con demencia en Atención Primaria, 2007). Según estudios europeos sobre epidemiología de las demencias, la prevalencia de demencia en general en mayores de 65 años es de un 6,4% y al duplicarse cada 10 años, en mayores de 85 años, cabe esperar que entre un 20 y un 25% tendrá demencia (Berr, Wancata et al. 2005, Misiak, Cialkowska-Kuzminska et al. 2013). Así pues, consideramos que nuestro grupo de enfermos de Alzheimer es una muestra característica de enfermos con demencia de la población de Castilla y León, con edad avanzada y bajo nivel cultural, y con la posible influencia en los resultados que esto pueda suponer.

No se plantea una posible influencia del tratamiento farmacológico, con IACE, memantina o ambos, ya que salvo algún caso aislado, el resto de los sujetos han iniciado el tratamiento posteriormente. No pensamos que tratamientos farmacológicos de otro tipo puedan influir en los resultados (*i.e.* exceso de medicación para tratar las alteraciones psicoconductuales) ya que no se ha dado el caso.

En resumen, podemos concluir que las pruebas de evaluación neurocognitiva administrados al grupo muestral, tanto el MiniMental (como test de cribado administrado al grupo de enfermos y controles), como los test Stroop, *Trail Making* y TAVEC (administrados al grupo de enfermos), son test sensibles y válidos para contribuir al diagnóstico de la EA en cualquiera de sus estadios, si bien la complejidad de sus tareas puede limitar su aplicación en pacientes con una intensidad grave de la enfermedad. En estos casos, las variables neurofisiológicas pueden ayudar a completar la evaluación de las áreas afectadas, dada la correlación con dichos test. Al evaluarse una serie de parámetros neurofisiológicos, encontramos correlaciones muy significativas con la mayoría de las variables estudiadas del TAVEC, de predominio en las áreas frontales y temporales, y en algún caso parieto-occipital. También se han hallado algunas correlaciones significativas con algunos parámetros de la parte A del *Trail-Making* y muy aisladamente con el Stroop, así como con la variable de memoria

de fijación del MiniMental, que se muestran a modo de resumen en las figuras siguientes.

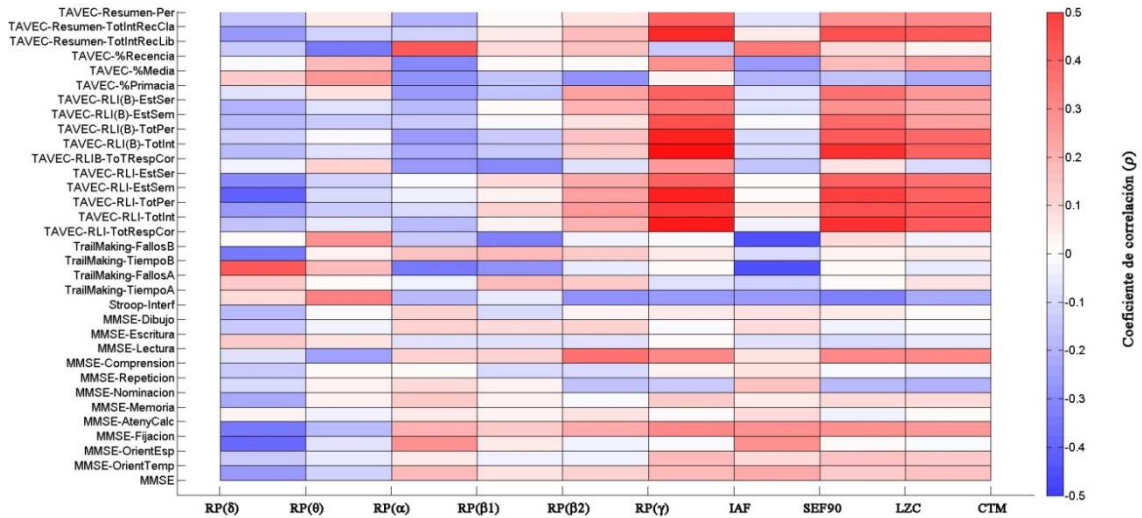


Figura 6.1. Distribución del coeficiente de correlación de los enfermos de Alzheimer para todas las comparaciones entre los parámetros neurofisiológicos (eje X) y las variables neurocognitivas (eje Y) en la zona frontal.

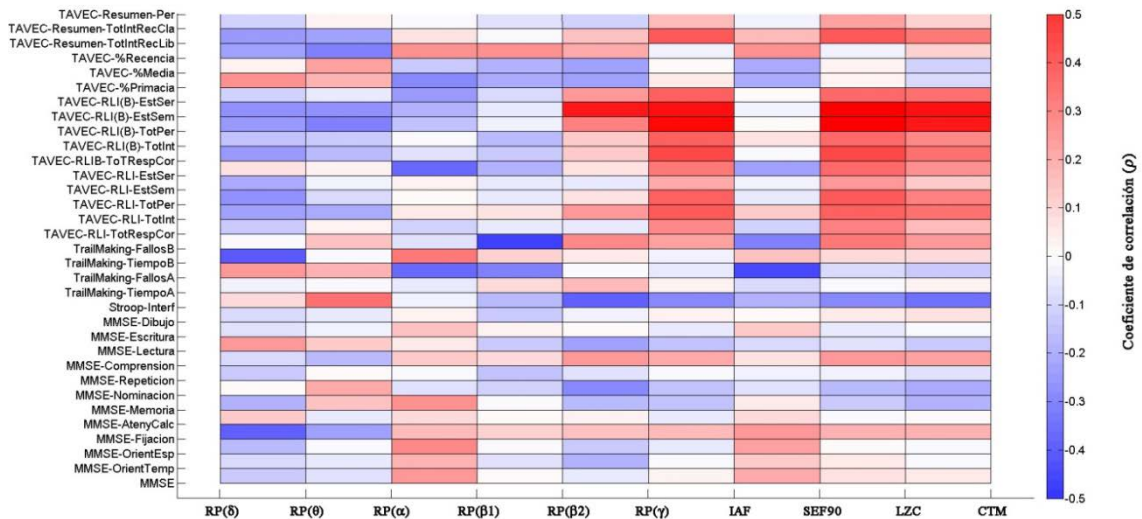


Figura 6.2. Distribución del coeficiente de correlación de los enfermos de Alzheimer para todas las comparaciones entre los parámetros neurofisiológicos (eje X) y las variables neurocognitivas (eje Y) en la zona temporal derecha.

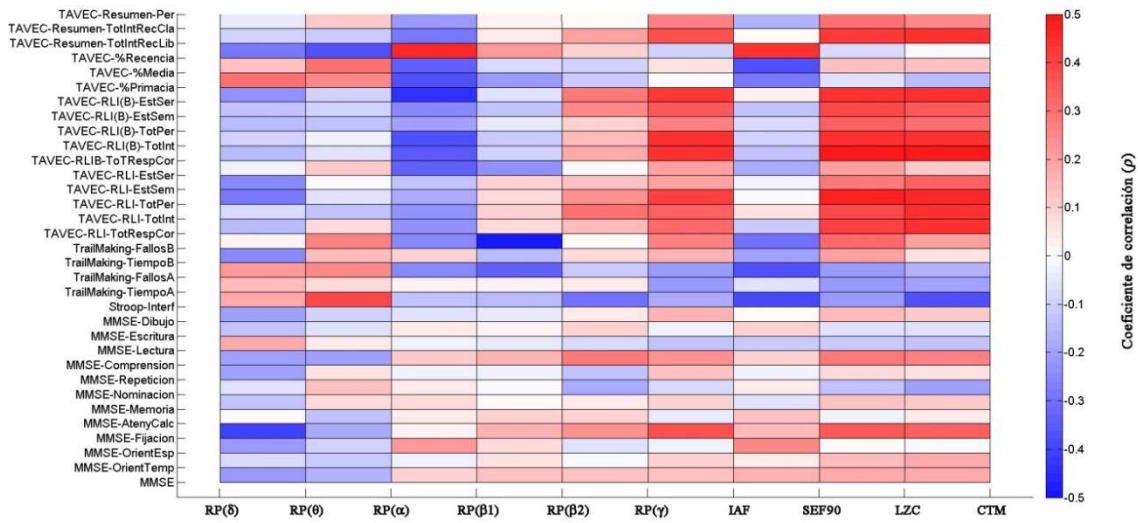


Figura 6.3. Distribución del coeficiente de correlación de los enfermos de Alzheimer para todas las comparaciones entre los parámetros neurofisiológicos (eje X) y las variables neurocognitivas (eje Y) en la zona temporal izquierda.

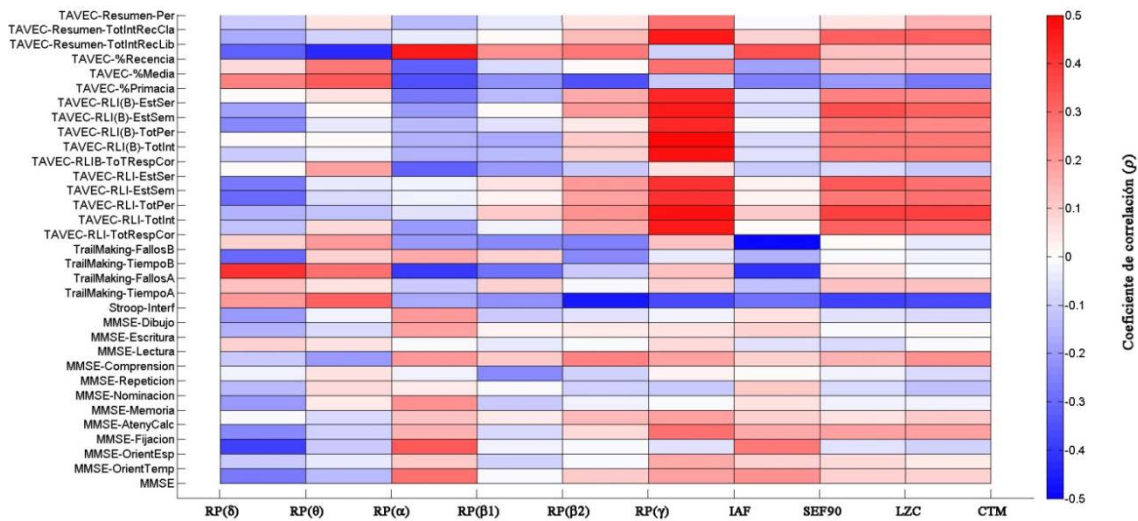


Figura 6.4. Distribución del coeficiente de correlación de los enfermos de Alzheimer para todas las comparaciones entre los parámetros neurofisiológicos (eje X) y las variables neurocognitivas (eje Y) en la zona central.

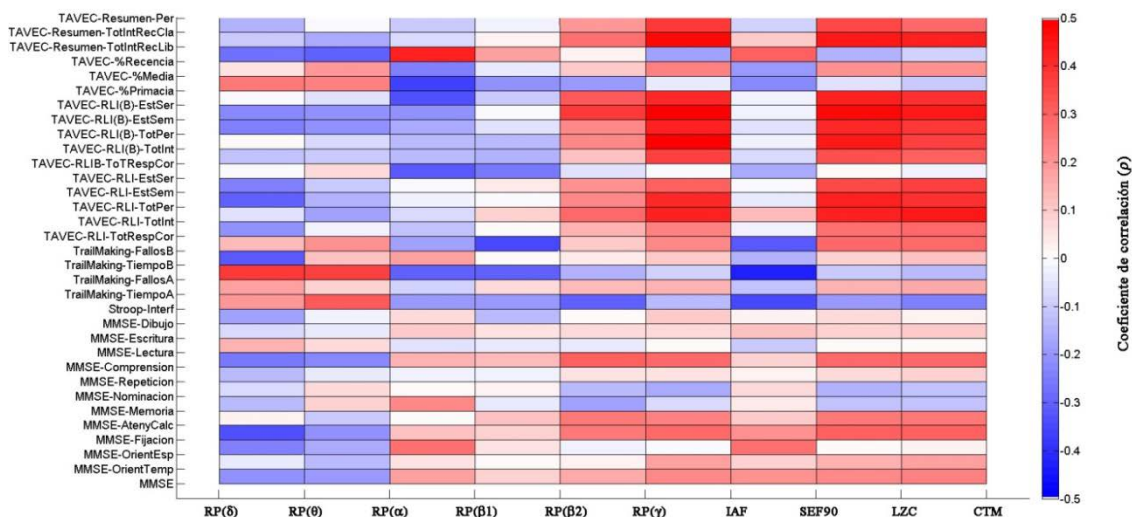


Figura 6.5. Distribución del coeficiente de correlación de los enfermos de Alzheimer para todas las comparaciones entre los parámetros neurofisiológicos (eje X) y las variables neurocognitivas (eje Y) en la zona parieto-occipital.

6.5. Limitaciones y fortalezas del estudio

A continuación se indican las limitaciones de la presente investigación así como las que consideramos sus fortalezas. En primer lugar, entre las limitaciones del estudio se encuentran las siguientes:

1. Tamaño de la muestra. Se partió de una muestra inicial de 82 casos recogidos a lo largo de 3 años (2009-2011) que cumplieran los criterios de inclusión iniciales y fueron captados para el estudio. De ellos, fue preciso descartar un total de 20 por diversos motivos, principalmente por dificultades técnicas en el estudio EEG y por llegarse a otro diagnóstico. Por tanto, la muestra final estuvo constituida por 62 casos: 33 enfermos de Alzheimer y 29 controles, todos ellos con una evaluación neurocognitiva básica por medio del MiniMental y con un registro EEG válido para el estudio realizado; además, en el caso de los pacientes, con una evaluación neurocognitiva exhaustiva, orientada a la valoración de memoria y funciones ejecutivas. Es posible que con un mayor número de casos se hubiera obtenido una mayor potencia estadística en el análisis de los datos.
2. Realización de los estudios neurocognitivos al grupo control. No se realizó desde un principio por dos motivos: 1. No ser el principal objetivo de la investigación. 2. Tratarse de un estudio clínico en el ámbito hospitalario en el que los test neurocognitivos, por definición, se administran solamente a los sujetos con diagnóstico de demencia. Sí se utilizó en ambos grupos, enfermos y controles, una prueba de cribado básica y de amplia difusión, el test MiniMental.

En todo caso, se obtuvo que ambos grupos fueron comparables respecto a edad, sexo y nivel educativo.

3. Orientación de la investigación sólo a ciertos dominios cognitivos. Con el fin de profundizar en el conocimiento de ciertas funciones neurocognitivas en la enfermedad de Alzheimer, así como reducir la fatiga que supone para el paciente la aplicación de una amplia batería neuropsicológica, se optó por explorar de manera exhaustiva las funciones ejecutivas y la memoria.
4. Inclusión de enfermos en estadio grave. Este hecho ha supuesto que algunos de los test no se hayan podido valorar, lo cual, a su vez, pensamos que haya podido influir en los análisis estadísticos de los estudios neurocognitivos y neurofisiológicos. Sin embargo, y como ya se ha indicado, estos enfermos muestran la realidad (o práctica) clínica habitual en una consulta ambulatoria de Neurología. Por otra parte, la recogida y análisis del EEG en estos casos proporciona un material muy relevante acerca de este estadio de la enfermedad, que permitiría su comparación con casos de fases menos avanzadas de la enfermedad, y se ajusta a uno de los objetivos planteados: constitución de una base de datos.

En cuanto a las fortalezas del estudio, cabría destacar las que incluimos a continuación:

1. Creación de una base de datos clínica y neurofisiológica de pacientes y controles. Ésta ya ha sido utilizada en varios estudios de la EA (Bachiller, A., et al. 2011, Rodrigues, P., et al. 2011, Bachiller, A., et al. 2012, Poza, J., et al. 2012, Poza, J., et al. 2015), y podrá ser empleada en futuras investigaciones.
2. Carácter multidisciplinar de la investigación. Éste es el enfoque habitual actual de la investigación en el área de la Neurociencia, tanto en el aspecto diagnóstico como terapéutico. Recordemos que en el abordaje del enfermo de Alzheimer intervienen médicos de diversas especialidades para su diagnóstico (médico de familia, neurólogo, psiquiatra, neurofisiólogo, radiólogo) y múltiples especialistas y técnicos para su tratamiento, como fisioterapeutas, logopedas, asistentes sociales. El fin último es la asistencia integral al enfermo y su cuidador o cuidadores.
3. Análisis bibliográfico exhaustivo sobre los principales aspectos clínicos de la EA. Se han realizado una revisión bibliográfica detallada sobre estudios neurocognitivos y hallazgos neurofisiológicos relacionados con la EA.
4. Selección y aplicación de diversos test neurocognitivos, no empleados habitualmente en el diagnóstico de la EA. Nuestros resultados indican que test neurocognitivos, como el TAVEC, pueden resultar muy útiles para realizar una evaluación neurocognitiva precisa en la EA, así como para complementar los test utilizados habitualmente en el diagnóstico de la misma.
5. Extracción de variables neurofisiológicas mediante métodos avanzados de procesado de señal. Éstas resumen de manera fácilmente interpretable las propiedades dinámicas de las señales EEG, cuyo análisis visual es sumamente complejo.

6. Hallazgo de correlaciones estadísticamente significativas entre los resultados en los test neurocognitivos y las variables neurofisiológicas, especialmente con parámetros espectrales y no lineales. Estos resultados apoyan la idea de que la actividad EEG refleja en cierto modo las alteraciones neurocognitivas observadas en la EA. Por lo tanto, la inclusión de una evaluación neurofisiológica, acompañada de la aplicación de métodos avanzados de procesado de señal, puede complementar la evaluación clínica, de neuroimagen y neurocognitiva, en particular en situaciones en las que estas últimas no se puedan realizar (*i.e.* enfermos con una intensidad grave de la enfermedad, dificultades sensoriales para su realización como hipoacusia o ceguera, rechazo a la realización de las pruebas, etc.).

Como resumen, y sin que este comentario deba ser necesariamente una limitación o una fortaleza, recordemos una vez más que este trabajo es un estudio observacional que refleja la práctica clínica diaria en una consulta ambulatoria de Neurología General. Por lo tanto y como es obvio, no se ha empleado la metodología estricta de un ensayo clínico. Asimismo, se han incluido todos los pacientes con diagnóstico de enfermedad del Alzheimer, para formar una muestra con características similares a las que suele encontrarse en la consulta habitual de Neurología. Este hecho sin duda puede conllevar una cierta dispersión en cuanto a sus características, pruebas realizadas a cada uno de ellos y posibles resultados de las mismas; sin embargo, representa de manera más fiel la situación cotidiana en el ámbito clínico.

Capítulo 7. Conclusiones

7.1. Introducción _____	186
7.2. Contribuciones originales _____	186
7.3. Conclusiones del análisis de la asociación entre variables neurocognitivas y neurofisiológicas en la enfermedad de Alzheimer _____	187
7.4. Conclusiones respecto a la contribución de la investigación a la ayuda al diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer _____	187
7.5. Líneas futuras de investigación _____	189

7.1. Introducción

Una vez expuestos y analizados los resultados, en el apartado 7.2 se indican las contribuciones originales a las que ha dado lugar esta Tesis, para posteriormente en los apartados 7.3 y 7.4 emitir las conclusiones a las que se ha llegado, y finalmente, en el apartado 7.5 orientar otras posibles líneas futuras de investigación, algunas de las cuales ya están en vigor.

7.2. Contribuciones originales

1. Se ha estudiado una muestra de de 62 casos de ambos sexos mayores de 60 años procedentes de una consulta ambulatoria de Neurología (33 enfermos de Alzheimer y 29 controles). En el grupo de pacientes, la edad media fue 80 años, y el porcentaje de mujeres 69.7%; siendo respectivamente 76.6 años y 69% en el grupo control. No se hallaron diferencias significativas en edad, sexo y nivel educativo entre ambos grupos.
2. En el grupo de pacientes, la mayoría de los pacientes mostró una intensidad de la enfermedad moderada (51.5%), y recibió tratamiento con anticolinesterásicos (87.9%). Todos ellos mostraron atrofia cortico-subcortical en la Tomografía Computerizada.
3. En la evaluación neurocognitiva con la prueba de cribado MiniMental, la puntuación total media fue 18.1 puntos (desviación típica = 6.6) en el grupo de enfermos de Alzheimer ($n=33$) y 28.9 (desviación típica = 1.3) en el grupo control ($n=29$) ($p < 0.05$).
4. En el grupo de enfermos de Alzheimer, se obtuvo en el test Stroop la puntuación media de la variable “interferencia” que fue de 0.3 (desviación típica = 6.5) ($n=23$ casos realizados y valorables).
5. En el grupo de enfermos de Alzheimer, se obtuvo en el *Trail Making A* un tiempo medio de 222.8 segundos (desviación típica = 144.9) y una media en la variable “fallos” de 1.8 (desviación típica = 4.9) ($n=27$); mientras que en el *Trail Making B* se obtuvo un tiempo medio de 415.4 segundos (desviación típica = 188.9) y una media en “fallos” de 6.2 (desviación típica = 2.4) ($n=8$).
6. En el grupo de enfermos de Alzheimer, se han determinado las puntuaciones medias y desviaciones típicas obtenidas en las variables del TAVEC ($n=23$): las 5 variables de “recuerdo libre inmediato correspondientes a la lista A”, 5 variables de “recuerdo libre inmediato correspondientes a la lista B”, 3 variables del “porcentaje de palabras recordadas en cada lista”, y 3 variables de “resumen de errores en pruebas de recuerdo”.
7. La evaluación neurocognitiva realizada en los enfermos de Alzheimer muestra una afectación grave de las funciones ejecutivas y la memoria, entre otras funciones.
8. En relación al estudio neurofisiológico de la señal EEG, se han analizado en el grupo de enfermos de Alzheimer y grupo control: (i) los parámetros

electroencefalográficos convencionales de potencia relativa; (ii) dos parámetros espectrales, denominados “frecuencia límite” (SEF90) e “frecuencia alta dominante” (IAF), indicativos de la pérdida de la irregularidad en la EA; y (iii) dos parámetros no lineales denominados “complejidad de Lempel-Ziv” (LZC) y “medida de la tendencia central” (CTM), indicativos de la pérdida de la complejidad y disminución de la variabilidad neuronal en la EA. Los resultados obtenidos en el análisis de la señal EEG indican una afectación de áreas cerebrales, preferentemente frontales y temporales.

7.3. Conclusiones del análisis de la asociación entre variables neurocognitivas y neurofisiológicas en la enfermedad de Alzheimer

1. En el análisis de asociación entre las variables neurocognitivas y neurofisiológicas mediante el coeficiente de correlación parcial de Spearman (nivel de significación $p < 0.05$) se obtuvieron las siguientes correlaciones respecto a los parámetros convencionales de potencia relativa:
 - a. Entre el parámetro $RP(\delta)$ y los fallos cometidos en la parte A del *Trail Making* en la región Frontal.
 - b. Entre el parámetro $RP(\alpha)$ y la variable %Recencia del TAVEC de forma global, en prácticamente todas las regiones cerebrales.
 - c. Entre el parámetro $RP(\beta_2)$ y la interferencia del Stroop en la región Central.
 - d. Entre el parámetro $RP(B_2)$ y la variable Estrategias semánticas (ensayoB) del TAVEC en la región temporal derecha.
 - e. Entre el parámetro $RP(\gamma)$ y la variable fijación del MiniMental en la región temporal izquierda.
 - f. Entre el parámetro $RP(\gamma)$ y casi todas las variables del recuerdo libre inmediato (ensayo A), todas las del ensayo B y todas las del resumen de errores de las pruebas de recuerdo, es decir, prácticamente todo el TAVEC es significativo en el análisis de correlación con este parámetro.
2. En el análisis de asociación entre las variables neurocognitivas y neurofisiológicas mediante el coeficiente de correlación parcial de Spearman (nivel de significación $p < 0.05$) se obtuvieron las siguientes correlaciones respecto a los parámetros espectrales:
 - a. Entre el parámetro IAF y el *Trail Making*, los fallos de la parte A, regiones frontal, temporal derecha, central y parieto-occipital.
 - b. Entre el parámetro IAF y la variable %Recencia del TAVEC en la región temporal izquierda.
 - c. Entre el parámetro SEF90 y la variable fijación del MiniMental en la región temporal izquierda.

- d. Entre el parámetro SEF90 y numerosas variables del TAVEC, las tres primeras del recuerdo libre inmediato, lista A, de forma global, todas las del ensayo B también globalmente y el total de intrusiones y perseveraciones globalmente también. Es decir, en la práctica casi todas las variables del TAVEC estudiadas son significativas en el análisis de correlación con este parámetro.
3. En el análisis de asociación entre las variables neurocognitivas y neurofisiológicas mediante el coeficiente de correlación parcial de Spearman (nivel de significación $p < 0.05$) se obtuvieron las siguientes correlaciones respecto a los parámetros espectrales:
 - a. Entre el parámetro LZC y considerables variables del TAVEC, las 3 primeras del recuerdo libre inmediato, lista A, de predominio frontal y temporal, todas las variables del ensayo B de predominio temporal izquierdo, y el total de intrusiones y perseveraciones. Todas, en varias regiones cerebrales aunque de predominio temporal. Es decir, en la práctica, casi todas las variables estudiadas del TAVEC son significativas en el análisis de correlación con este parámetro.
 - b. Finalmente, entre el parámetro CTM y de nuevo, múltiples variables del TAVEC, las tres primeras de los 5 ensayos de la lista A de forma global, con predominio frontal y temporal, todas las variables de la lista B de forma global con predominio frontal y temporal, y el total de intrusiones y perseveraciones en las regiones frontal, temporales y parieto-occipital. Es decir, de nuevo prácticamente todas las variables del TAVEC son significativas en el análisis de correlación con este parámetro.

7.4. Conclusiones respecto a la contribución de la investigación a la ayuda al diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer

1. El test TAVEC es una herramienta altamente sensible para el diagnóstico de la EA, en sus diferentes estadios, siendo especialmente útil en las fases incipientes, donde estos enfermos pueden mantener todavía íntegros otros dominios cognitivos.
2. Los test Stroop y *Trail Making* son herramientas útiles y sensibles para el diagnóstico de la EA, si bien en nuestra investigación hemos obtenido resultados menos significativos que con el primero. Es posible que el número de casos haya influido en estos resultados.
3. El EEG es una herramienta de ayuda al diagnóstico sencilla, barata, de fácil aplicación en la actividad clínica diaria, que aporta información de utilidad para la ayuda en el diagnóstico de la EA. En particular, son más útiles las técnicas espectrales y no lineales, más actuales y novedosas.

4. Se han obtenido correlaciones estadísticamente significativas entre variables neurocognitivas y neurofisiológicas mediante la señal EEG, especialmente con parámetros espectrales y no lineales. Éstas son, entre la mayoría de las variables estudiadas del TAVEC y los parámetros de potencia relativa de alta frecuencia ($RP(\alpha)$, $RP(\beta_2)$ y $RP(\gamma)$, destacando este último), los parámetros espectrales (especialmente el SEF90 y con menor significación el IAF) y los parámetros no lineales (LZC y CTM). Este hecho sugiere que la actividad neurofisiológica, recogida mediante la señal EEG, refleja las alteraciones neurocognitivas observadas en la EA.
5. La inclusión de una evaluación neurofisiológica, acompañada de la aplicación de métodos avanzados de procesado de señal, puede complementar la evaluación clínica, neurocognitiva y de neuroimagen en la EA, en particular en situaciones en las que no puedan realizarse estudios neurocognitivos (*i.e.* estadio avanzado del deterioro, déficit sensorial, rechazo a la realización de los mismos, etc.).

7.5. Líneas futuras de investigación

Se proponen las siguientes líneas futuras de investigación:

- Confirmación de los análisis de correlación entre las variables del TAVEC y parámetros neurofisiológicos espectrales y no lineales en una muestra más amplia de sujetos con enfermedad de Alzheimer.
- Comparación de la evaluación neurocognitiva de funciones ejecutivas y memoria entre enfermos de Alzheimer y grupo control.
- Aplicación de otras pruebas que complementen la batería neurocognitiva utilizada en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer.
- Valoración de síntomas psicológicos y conductuales asociados a la enfermedad de Alzheimer, como ansiedad y depresión.
- Aplicación de nuevos parámetros neurofisiológicos de análisis de conectividad y de red, que puedan ayudar al diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer.
- Estudio de seguimiento de los pacientes de la base de datos actual, para la valoración de la evolución natural de la enfermedad y posible efecto de tratamientos aplicados.
- Investigación de sujetos con deterioro cognitivo leve, para la posible discriminación entre los pacientes que permanecerán en esta fase y los que avanzarán hacia la fase de demencia de la enfermedad de Alzheimer. En este sentido, pensamos que, en el ámbito de la exploración neurocognitiva, el TAVEC es un test sensible, que puede proporcionar información de la existencia de un deterioro precoz de la capacidad de aprendizaje y de la memoria.

Bibliografía

-
- Abasolo, D., et al. (2006). "Entropy analysis of the EEG background activity in Alzheimer's disease patients." Physiol Meas **27**(3): 241-253.
- Abasolo, D., et al. (2005). "Analysis of regularity in the EEG background activity of Alzheimer's disease patients with Approximate Entropy." Clin Neurophysiol **116**(8): 1826-1834.
- Abasolo, D., et al. (2006). "Analysis of EEG background activity in Alzheimer's disease patients with Lempel-Ziv complexity and central tendency measure." Med Eng Phys **28**(4): 315-322.
- Agüera-Ortiz, L. F. (2010). "[Memantine in the pharmacologic treatment of moderately severe to severe Alzheimer's disease in Spain (MEMORY study)]." Rev Neurol **51**(9): 525-534.
- Ahmadlou, M., et al. (2010). "New diagnostic EEG markers of the Alzheimer's disease using visibility graph." J Neural Transm **117**(9): 1099-1109.
- Alberca, R. (2001). "Posterior cortical atrophy." Rev Neurol **32**(11): 1063-1067.
- Alberca R, López Pousa S (Eds). (2011). "Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias." 4ªed. Buenos Aires: Panamericana.
- Alexopoulos, G. S. and S. Mattis (1991). "Diagnosing cognitive dysfunction in the elderly: primary screening tests." Geriatrics **46**(12): 33-38, 43-34.
- Alonso, J. F., et al. (2011). "MEG connectivity analysis in patients with Alzheimer's disease using cross mutual information and spectral coherence." Ann Biomed Eng **39**(1): 524-536.
- Alzheimer's Association.(2015)."Alzheimer's disease facts and figures". Alzheimer Demnt **11**: 332-384.
- Alladi, S., et al. (2007). "Focal cortical presentations of Alzheimer's disease." Brain **130**(Pt 10): 2636-2645.
- American Psychiatric Association. (2002). "DSM-IV-TR. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. 4ª Edición". Barcelona: Masson.
- American Psychiatric Association. (2015). "DSM-5. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. 5ª Edición". Barcelona: Panamericana.

-
- Ames, D., et al. (2008). "For debate: is the evidence for the efficacy of cholinesterase inhibitors in the symptomatic treatment of Alzheimer's disease convincing or not?" Int Psychogeriatr **20**(2): 259-292.
- Amieva, H., et al. (2008). "Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms." Ann Neurol **64**(5): 492-498.
- Amodeo, S., et al. (2015). "The Times They Are a-Changin': Clock Drawing and Prediction of Dementia." J Geriatr Psychiatry Neurol **28**(2): 145-155.
- Apostolova, L. G. and J. L. Cummings (2008). "Neuropsychiatric manifestations in mild cognitive impairment: a systematic review of the literature." Dement Geriatr Cogn Disord **25**(2): 115-126.
- Aprahamian, I., et al. (2011). "Can the CAMCOG be a good cognitive test for patients with Alzheimer's disease with low levels of education?" Int Psychogeriatr **23**(1): 96-101.
- Aprahamian, I., et al. (2011). "Screening for Alzheimer's disease among illiterate elderly: accuracy analysis for multiple instruments." J Alzheimers Dis **26**(2): 221-229.
- Aprahamian, I., et al. (2010). "The accuracy of the Clock Drawing Test compared to that of standard screening tests for Alzheimer's disease: results from a study of Brazilian elderly with heterogeneous educational backgrounds." Int Psychogeriatr **22**(1): 64-71.
- Archer, H. A., et al. (2010). "Memory complaints and increased rates of brain atrophy: risk factors for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease." Int J Geriatr Psychiatry **25**(11): 1119-1126.
- Ashendorf, L., et al. (2008). "Trail Making Test errors in normal aging, mild cognitive impairment, and dementia." Arch Clin Neuropsychol **23**(2): 129-137.
- Avila, J., et al. (2002). "Tau function and dysfunction in neurons: its role in neurodegenerative disorders." Mol Neurobiol **25**(3): 213-231.
- Babiloni, C., et al. (2015). "Brain neural synchronization and functional coupling in Alzheimer's disease as revealed by resting state EEG rhythms." Int J Psychophysiol.
- Badenes Guia, D., et al. (2008). "[Evaluation of the capacity to drive in patients diagnosed of mild cognitive impairment and dementia]." Neurologia **23**(9): 575-582.

-
- Bastug, G., et al. (2013). "Oral trail making task as a discriminative tool for different levels of cognitive impairment and normal aging." Arch Clin Neuropsychol **28**(5): 411-417.
- Ben-David, B. M., et al. (2014). "Stroop effects in Alzheimer's disease: selective attention speed of processing, or color-naming? A meta-analysis." J Alzheimers Dis **38**(4): 923-938.
- Benedet, M. J. (1996). "Evaluation of memory in neuropsychological clinic." Rev Neurol **24**(132): 914-920.
- Benedet, M. J. (2014). "Alternate form of the test de aprendizaje verbal Espana-Complutense (TAVEC)." Rev Neurol **59**(10): 480.
- Berardi, A. M., et al. (2005). "Sustained attention in mild Alzheimer's disease." Dev Neuropsychol **28**(1): 507-537.
- Berendse, H. W., et al. (2000). "Magnetoencephalographic analysis of cortical activity in Alzheimer's disease: a pilot study." Clin Neurophysiol **111**(4): 604-612.
- Berr, C., et al. (2005). "Prevalence of dementia in the elderly in Europe." Eur Neuropsychopharmacol **15**(4): 463-471.
- Bertram, L., et al. (2010). "The genetics of Alzheimer disease: back to the future." Neuron **68**(2): 270-281.
- Besthorn, C., et al. (1994). "EEG coherence in Alzheimer disease." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **90**(3): 242-245.
- Blennow, K., et al. (2006). "Alzheimer's disease." Lancet **368**(9533): 387-403.
- Blennow, K., et al. (2015). "Amyloid biomarkers in Alzheimer's disease." Trends Pharmacol Sci **36**(5): 297-309.
- Blennow, K., et al. (2007). "Longitudinal stability of CSF biomarkers in Alzheimer's disease." Neurosci Lett **419**(1): 18-22.
- Blessed, G., et al. (1968). "The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects." Br J Psychiatry **114**(512): 797-811.
- Boada, M., et al. (2002). "Neuropsychiatric inventory questionnaire (NPI-Q): Spanish validation of an abridged form of the Neuropsychiatric Inventory (NPI)." Neurologia **17**(6): 317-323.

-
- Bondi, M. W., et al. (2002). "Cognitive and neuropathologic correlates of Stroop Color-Word Test performance in Alzheimer's disease." Neuropsychology **16**(3): 335-343.
- Borkowska A., et al. (2005). "One-year treatment of Alzheimer's disease with acetylcholinesterase inhibitors: improvement on ADAS-cog and TMT A, no change or worsening on other tests." Hum Psychopharmacol **20**(6): 409-14
- Bosch Capdevila B, Rami González L, Molinuevo Guix JL.(2012). "Demencias Degenerativas". En: Julio Pascual Gómez (ed.). Tratado de Neurología. Madrid: Luzán 5; 851-870.
- Braak, E., et al. (1999). "Neuropathology of Alzheimer's disease: what is new since A. Alzheimer?" Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci **249 Suppl 3**: 14-22.
- Braak, H., et al. (2006). "Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry." Acta Neuropathol **112**(4): 389-404.
- Braak, H. and E. Braak (1997). "Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories." Neurobiol Aging **18**(4): 351-357.
- Braak, H., et al. (1993). "Staging of Alzheimer-related cortical destruction." Eur Neurol **33**(6): 403-408.
- Braak, H. and K. Del Trecidi (2015). "Neuroanatomy and pathology of sporadic Alzheimer's disease." Adv Anat Embryol Cell Biol **215**: 1-162.
- Brooks, M. (2015). "Grim Picture of Alzheimer's in Aging Baby Boomers". Medscape. Jul 20.
- Bruna, R., et al. (2010). "Analysis of spontaneous MEG activity in mild cognitive impairment using spectral entropies and disequilibrium measures." Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc **2010**: 6296-6299.
- Bullmore, E. and O. Sporns (2009). "Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems." Nat Rev Neurosci **10**(3): 186-198.
- Burns, J. M., et al. (2005). "The pathology of the substantia nigra in Alzheimer disease with extrapyramidal signs." Neurology **64**(8): 1397-1403.
- Cacho, J., et al. (1999). "[A proposal for application and scoring of the Clock Drawing Test in Alzheimer's disease]." Rev Neurol **28**(7): 648-655.
-

-
- Cahn, D. A., et al. (1995). "Detection of dementia of the Alzheimer type in a population-based sample: neuropsychological test performance." J Int Neuropsychol Soc **1**(3): 252-260.
- Carnero-Pardo, C., et al. (2013). "Utility of the mini-cog for detection of cognitive impairment in primary care: data from two spanish studies." Int J Alzheimers Dis **2013**: 285462.
- Carnero-Pardo, C., et al. (2011). "Diagnostic accuracy, effectiveness and cost for cognitive impairment and dementia screening of three short cognitive tests applicable to illiterates." PLoS One **6**(11): e27069.
- Carnero-Pardo, C., et al. (2011). "Effectiveness and costs of phototest in dementia and cognitive impairment screening." BMC Neurol **11**: 92.
- Carnero-Pardo, C. and M. T. Montoro-Rios (2004). "The photo test." Rev Neurol **39**(9): 801-806.
- Carnero Pardo, C. and T. del Ser (2007). "Education provides cognitive reserve in cognitive deterioration and dementia." Neurologia **22**(2): 78-85.
- Cipolotti, L., et al. (2015). "The impact of different aetiologies on the cognitive performance of frontal patients." Neuropsychologia **68**: 21-30.
- Collin, L., et al. (2014). "Neuronal uptake of tau/pS422 antibody and reduced progression of tau pathology in a mouse model of Alzheimer's disease." Brain **137**(Pt 10): 2834-2846.
- Coubard, O. A., et al. (2011). "Attentional control in normal aging and Alzheimer's disease." Neuropsychology **25**(3): 353-367.
- Cumbo, E. and L. D. Ligorì (2010). "Levetiracetam, lamotrigine, and phenobarbital in patients with epileptic seizures and Alzheimer's disease." Epilepsy Behav **17**(4): 461-466.
- Chen, J. Y., et al. (1991). "Cumulative risks of developing extrapyramidal signs, psychosis, or myoclonus in the course of Alzheimer's disease." Arch Neurol **48**(11): 1141-1143.
- Chen, P., et al. (2000). "Cognitive tests that best discriminate between presymptomatic AD and those who remain nondemented." Neurology **55**(12): 1847-1853.
- Chien, D. T., et al. (2014). "Early clinical PET imaging results with the novel PHF-tau radioligand [F18]-T808." J Alzheimers Dis **38**(1): 171-184.

-
- Chui, H. C., et al. (1985). "Clinical subtypes of dementia of the Alzheimer type." Neurology **35**(11): 1544-1550.
- Dahm, R. (2006). "Alzheimer's discovery." Curr Biol **16**(21): R906-910.
- Dauwels, J., et al. (2010). "Diagnosis of Alzheimer's disease from EEG signals: where are we standing?" Curr Alzheimer Res **7**(6): 487-505.
- de Haan, W., et al. (2009). "Functional neural network analysis in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease using EEG and graph theory." BMC Neurosci **10**: 101.
- de Haan, W., et al. (2012). "Disrupted modular brain dynamics reflect cognitive dysfunction in Alzheimer's disease." Neuroimage **59**(4): 3085-3093.
- Deardorff, W. J., et al. (2015). "Safety and clinical effects of EVP-6124 in subjects with Alzheimer's disease currently or previously receiving an acetylcholinesterase inhibitor medication." Expert Rev Neurother **15**(1): 7-17.
- del Ser Quijano, T., et al. (2004). "Spanish version of the 7 Minute screening neurocognitive battery. Normative data of an elderly population sample over 70." Neurologia **19**(7): 344-358.
- Delacourte, A., et al. (1999). "The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease." Neurology **52**(6): 1158-1165.
- Demonet, J. F., et al. (1990). "Standardization of a modular and hierarchic cognitive evaluation scale applicable to dementia. A French version of the Hierarchic Dementia Scale." Rev Neurol (Paris) **146**(8-9): 490-501.
- Deramecourt, V., et al. (2010). "Prediction of pathology in primary progressive language and speech disorders." Neurology **74**(1): 42-49.
- Desseilles, M., et al. (2008). "Neuroimaging insights into the pathophysiology of sleep disorders." Sleep **31**(6): 777-794.
- Doody, R. S., et al. (2014). "Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease." N Engl J Med **370**(4): 311-321.
- Du, A. T., et al. (2007). "Different regional patterns of cortical thinning in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia." Brain **130**(Pt 4): 1159-1166.
- Dubois, B., et al. (2007). "Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria." Lancet Neurol **6**(8): 734-746.

-
- Duits, F. H., et al. (2014). "The cerebrospinal fluid "Alzheimer profile": easily said, but what does it mean?" Alzheimers Dement **10**(6): 713-723 e712.
- Engelhardt, E. and M. Gomes Mda (2015). "Alzheimer's 100th anniversary of death and his contribution to a better understanding of Senile dementia." Arq Neuropsiquiatr **73**(2): 159-162.
- Erzigkeit, H., et al. (2001). "The Bayer-Activities of Daily Living Scale (B-ADL): results from a validation study in three European countries." Dement Geriatr Cogn Disord **12**(5): 348-358.
- Esquerda-Canals, G., et al. (2013). "Loss of deep cerebellar nuclei neurons in the 3xTg-AD mice and protection by an anti-amyloid beta antibody fragment." MABs **5**(5): 660-664.
- Esteba-Castillo, S., et al. (2013). "Adaptation and validation of CAMDEX-DS (Cambridge Examination for Mental Disorders of Older People with Down's Syndrome and others with intellectual disabilities) in Spanish population with intellectual disabilities." Rev Neurol **57**(8): 337-346.
- Ewers, M., et al. (2015). "CSF biomarkers for the differential diagnosis of Alzheimer's disease. A large-scale international multicenter study." Alzheimers Dement.
- Faul, F., et al. (2009). "Statistical power analyses using G*Power 3.1: tests for correlation and regression analyses." Behav Res Methods **41**(4): 1149-1160.
- Faul, F., et al. (2007). "G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences." Behav Res Methods **39**(2): 175-191.
- Fernández, A., et al. (2006). "MEG spectral profile in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment." Clin Neurophysiol **117**(2): 306-314.
- Fernández, A., et al. (2006). "Quantitative magnetoencephalography of spontaneous brain activity in Alzheimer disease: an exhaustive frequency analysis." Alzheimer Dis Assoc Disord **20**(3): 153-159.
- Fernández M, Zarranz J.J. (2011). "Demencias". En: Zarranz J.J. (eds) Neurología. 5ª ed. Ámsterdam: Elsevier; 609-635.
- Ferri, C. P., et al. (2005). "Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study." Lancet **366**(9503): 2112-2117.
-

-
- Folstein, M. F., et al. (1975). "'Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician." J Psychiatr Res **12**(3): 189-198.
- Forstl, H., et al. (1992). "Neurologic signs in Alzheimer's disease. Results of a prospective clinical and neuropathologic study." Arch Neurol **49**(10): 1038-1042.
- Fotuhi, M., et al. (2009). "Factors associated with resistance to dementia despite high Alzheimer disease pathology." Neurology **73**(19): 1607; author reply 1607-1608.
- Friberg, H. and T. Cronberg (2013). "Prognostication after cardiac arrest." Best Pract Res Clin Anaesthesiol **27**(3): 359-372.
- Gao, S., et al. (1998). "The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease: a meta-analysis." Arch Gen Psychiatry **55**(9): 809-815.
- García-Alberca, J. M. (2015). "Cognitive intervention therapy as treatment for behaviour disorders in Alzheimer disease: evidence on efficacy and neurobiological correlations." Neurologia **30**(1): 8-15.
- García-Alberca, J. M., et al. (2008). "Prevalence and comorbidity of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease." Actas Esp Psiquiatr **36**(5): 265-270.
- García-Herranz, S., et al. (2015). "Neuropsychological predictors of conversion to probable Alzheimer disease in elderly with mild cognitive impairment." J Neuropsychol.
- García-Porrero, J.A, Hurlé J.M. (2015). "Neuroanatomía Humana". Buenos Aires: Panamericana.
- Godbolt, A. K., et al. (2004). "A presenilin 1 R278I mutation presenting with language impairment." Neurology **63**(9): 1702-1704.
- Gómez, C. and R. Hornero (2010). "Entropy and complexity analyses in Alzheimer's disease: an MEG study." Open Biomedical Engineering Journal **4**: 223-235.
- Graeber, M. B. and P. Mehraein (1999). "Reanalysis of the first case of Alzheimer's disease." Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci **249 Suppl 3**: 10-13.
- Grupo de trabajo de la Guía de Atención al paciente con demencia en Atención Primaria (2007). "Guía de Atención al paciente con demencia en Atención Primaria". Valladolid. Sacyl.

Grupo de trabajo de la Guía de práctica clínica sobre la Atención Integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras Demencias (2011). "Guía de práctica clínica sobre la Atención Integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras Demencias". Ministerio de Ciencia e Innovación.

Grupo de trabajo de la Guía para la Protección Jurídica de las Personas con Enfermedad Mental (2003). "Guía para la Protección Jurídica de las Personas con Enfermedad Mental". Junta de Castilla y León. Consejería de Sanidad y Bienestar Social.

Grupo de trabajo del Plan de Asistencia Sanitaria Geriátrica en Castilla y León. (2005-2007). "Plan de Asistencia Sanitaria Geriátrica en Castilla y León". Junta de Castilla y León.

Grupo de trabajo del Proceso Asistencial Integrado al Paciente con Demencia (2012). Proceso asistencial Integrado al Paciente con Demencia. Junta de Castilla y León. Consejería de Sanidad.

Guardia, J., et al. (1997). "Shortened version of the Barcelona test (II): global standard score." Neurología **12**(3): 112-116.

Haines D. (2014). "Principios de Neurociencia. Aplicaciones básicas y clínicas". 4ª ed. Ámsterdam: Elsevier.-Saunders.

Hampel, H. (2013). "Amyloid-beta and cognition in aging and Alzheimer's disease: molecular and neurophysiological mechanisms." J Alzheimers Dis **33 Suppl 1**: S79-86.

Hampel, H., et al. (2011). "The future of Alzheimer's disease: the next 10 years." Prog Neurobiol **95**(4): 718-728.

Hampel, H., et al. (2011). "Biomarkers for Alzheimer's disease therapeutic trials." Prog Neurobiol **95**(4): 579-593.

Hansson, O., et al. (2009). "Combined rCBF and CSF biomarkers predict progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease." Neurobiol Aging **30**(2): 165-173.

-
- Harrington, M. G., et al. (2013). "Executive function changes before memory in preclinical Alzheimer's pathology: a prospective, cross-sectional, case control study." PLoS One **8**(11): e79378.
- He, Y., et al. (2008). "Structural insights into aberrant topological patterns of large-scale cortical networks in Alzheimer's disease." J Neurosci **28**(18): 4756-4766.
- Henao, E. (2000). "Normalización piloto de pruebas neuropsicológicas ejecutivo-atencionales: Test de Stroop, Trail Making Test, Test Símbolo-Dígito, Test de cancelación de Dígitos, en una población Española". Barcelona: Universitat Autònoma.
- Hendrie, H. C., et al. (1995). "Prevalence of Alzheimer's disease and dementia in two communities: Nigerian Africans and African Americans." Am J Psychiatry **152**(10): 1485-1492.
- Hindmarch, I., et al. (1998). "The Bayer Activities of Daily Living Scale (B-ADL)." Dement Geriatr Cogn Disord **9 Suppl 2**: 20-26.
- Hirni, D. I., et al. (2013). "Distinct neuroanatomical bases of episodic and semantic memory performance in Alzheimer's disease." Neuropsychologia **51**(5): 930-937.
- Hobbelen, J. S., et al. (2011). "Prevalence, incidence and risk factors of paratonia in patients with dementia: a one-year follow-up study." Int Psychogeriatr **23**(7): 1051-1060.
- Hof, P. R., et al. (1997). "Atypical form of Alzheimer's disease with prominent posterior cortical atrophy: a review of lesion distribution and circuit disconnection in cortical visual pathways." Vision Res **37**(24): 3609-3625.
- Hulbert, S. and H. Adeli (2013). "EEG/MEG- and imaging-based diagnosis of Alzheimer's disease." Rev Neurosci **24**(6): 563-576.
- Humpel, C. (2011). "Identifying and validating biomarkers for Alzheimer's disease." Trends Biotechnol **29**(1): 26-32.
- Hutchison, K. A., et al. (2010). "The utility of Stroop task switching as a marker for early-stage Alzheimer's disease." Psychol Aging **25**(3): 545-559.
- Iqbal, K., et al. (2014). "Microtubule-associated protein tau as a therapeutic target in Alzheimer's disease." Expert Opin Ther Targets **18**(3): 307-318.
- Ismail, Z., et al. (2013). "Canadian academy of geriatric psychiatry survey of brief cognitive screening instruments." Can Geriatr J **16**(2): 54-60.

-
- Ismail, Z., et al. (2010). "Brief cognitive screening instruments: an update." Int J Geriatr Psychiatry **25**(2): 111-120.
- Ivnic, RJ., et al. (1996). "Neuropsychological test norms above age 55: COWAT, MAE Token, VRAT-R Reading, AMNART, Stroop, TMT and JLO". Clin Neuropsychol **10**:262-78.
- Jelles, B., et al. (2008). "Global dynamical analysis of the EEG in Alzheimer's disease: frequency-specific changes of functional interactions." Clin Neurophysiol **119**(4): 837-841.
- Jellinger, K. A. (2008). "Neuropathological aspects of Alzheimer disease, Parkinson disease and frontotemporal dementia." Neurodegener Dis **5**(3-4): 118-121.
- Jellinger, K. A. and J. Attems (2007). "Neurofibrillary tangle-predominant dementia: comparison with classical Alzheimer disease." Acta Neuropathol **113**(2): 107-117.
- Jennings, L. A., et al. (2015). "Unmet needs of caregivers of individuals referred to a dementia care program." J Am Geriatr Soc **63**(2): 282-289.
- Jeong, J. (2004). "EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease." Clin Neurophysiol **115**(7): 1490-1505.
- Jeong, J., et al. (2001). "Nonlinear dynamic analysis of the EEG in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia." J Clin Neurophysiol **18**(1): 58-67.
- Johnson, J. K., et al. (1999). "Clinical and pathological evidence for a frontal variant of Alzheimer disease." Arch Neurol **56**(10): 1233-1239.
- Johnson, K. A., et al. (2012). "Brain imaging in Alzheimer disease." Cold Spring Harb Perspect Med **2**(4): a006213.
- Johnson, K. A., et al. (2013). "Update on appropriate use criteria for amyloid PET imaging: dementia experts, mild cognitive impairment, and education. Amyloid Imaging Task Force of the Alzheimer's Association and Society for Nuclear Medicine and Molecular Imaging." Alzheimers Dement **9**(4): 106-109.
- Kaufers, I., et al. (2000). "Validation of the NPI-Q, a Brief Clinical Form of the Neuropsychiatric Inventory." J Neuropsychiatry Clin Neurosci **12**(2): 233-239
- Klimesch, W. (2012). "alpha-band oscillations, attention, and controlled access to stored information." Trends Cogn Sci **16**(12): 606-617.

-
- Klimesch, W., et al. (2005). "The functional significance of theta and upper alpha oscillations." Exp Psychol **52**(2): 99-108.
- Klunemann, H. H., et al. (2002). "Alzheimer's second patient: Johann F. and his family." Ann Neurol **52**(4): 520-523.
- Knopman, D. S., et al. (2001). "Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology." Neurology **56**(9): 1143-1153.
- Kramer, G., et al. (2008). "EEG functional connectivity and ApoE genotype in Alzheimer's disease and controls." Clin Neurophysiol **119**(12): 2727-2732.
- Kramer, J. H. and B. L. Miller (2000). "Alzheimer's disease and its focal variants." Semin Neurol **20**(4): 447-454.
- Lee, S. H., et al. (2010). "Global synchronization index as a biological correlate of cognitive decline in Alzheimer's disease." Neurosci Res **66**(4): 333-339.
- Leuchter, A. F., et al. (1992). "Changes in brain functional connectivity in Alzheimer-type and multi-infarct dementia." Brain **115** (Pt 5): 1543-1561.
- Lima, D. A. and R. A. Lourenco (2010). "Cross-cultural adaptation of section A of the Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly-Revised Version (CAMDEX-R) for dementia diagnosis." Cad Saude Publica **26**(7): 1345-1354.
- Liu, L., et al. (2015). "Combination of dynamic C-PIB PET and structural MRI improves diagnosis of Alzheimer's disease." Psychiatry Res.
- Lobo, A., et al. (1979). "Cognocitive mini-test (a simple practical test to detect intellectual changes in medical patients)." Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines **7**(3): 189-202.
- Lobo, A., et al. (1999). "Revalidation and standardization of the cognition mini-exam (first Spanish version of the Mini-Mental Status Examination) in the general geriatric population." Med Clin (Barc) **112**(20): 767-774.
- Locatelli, T., et al. (1998). "EEG coherence in Alzheimer's disease." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **106**(3): 229-237.
- López-Álvarez J., et al. (2015). "Nuevos criterios diagnósticos de la demencia y la enfermedad de Alzheimer: Una vision desde la psicogeriatría". Psicogeriatría **5**(1):3-14.

- López, M. N., et al. (2005). "Psychometric properties of the Folstein Mini-Mental State Examination." Assessment **12**(2): 137-144.
- Louis, E. D., et al. (2005). "Association between mild parkinsonian signs and mild cognitive impairment in a community." Neurology **64**(7): 1157-1161.
- Lykhmus, O., et al. (2015). "alpha7 Nicotinic acetylcholine receptor-specific antibody induces inflammation and amyloid beta42 accumulation in the mouse brain to impair memory." PLoS One **10**(3): e0122706.
- Mahoney, F. I. and D. W. Barthel (1965). "Functional evaluation: The Barthel Index." Md State Med J **14**: 61-65.
- Mainland, B. J., et al. (2014). "Multiple clock drawing scoring systems: simpler is better." Int J Geriatr Psychiatry **29**(2): 127-136.
- Martin, A., et al. (1994). "Word retrieval to letter and semantic cues: a double dissociation in normal subjects using interference tasks." Neuropsychologia **32**(12): 1487-1494.
- Martínez de la Iglesia, J., et al. (2001). "Spanish language adaptation and validation of the Pfeiffer's questionnaire (SPMSQ) to detect cognitive deterioration in people over 65 years of age." Med Clin (Barc) **117**(4): 129-134.
- Martínez Puras J. (2009) "Aspectos jurídicos en el campo de la Salud Mental". Encuentro Provincial de Coordinación Sociosanitaria. El espinar (Segovia).
- Martyr, A. and L. Clare (2012). "Executive function and activities of daily living in Alzheimer's disease: a correlational meta-analysis." Dement Geriatr Cogn Disord **33**(2-3): 189-203.
- Maurer, K, Maurer U. (2005). "Alzheimer. La vida de un médico. La historia de una enfermedad". España: Díaz de Santos.
- McKhann, G., et al. (1984). "Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease." Neurology **34**(7): 939-944.
- McKhann, G. M., et al. (2011). "The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease." Alzheimers Dement **7**(3): 263-269.

-
- McLaughlin, P. M., et al. (2014). "The "Alzheimer's type" profile of semantic clustering in amnesic mild cognitive impairment." J Int Neuropsychol Soc **20**(4): 402-412.
- McPherson, S., et al. (2002). "Apathy and executive function in Alzheimer's disease." J Int Neuropsychol Soc **8**(3): 373-381.
- Méndez, M. F., et al. (1994). "Seizures in Alzheimer's disease: clinicopathologic study." J Geriatr Psychiatry Neurol **7**(4): 230-233.
- Middleton, L. E. and K. Yaffe (2009). "Promising strategies for the prevention of dementia." Arch Neurol **66**(10): 1210-1215.
- Miller, G. A. (1956). "The magical number seven plus or minus two: some limits on our capacity for processing information." Psychol Rev **63**(2): 81-97.
- Misiak, B., et al. (2013). "European studies on the prevalence of dementia in the elderly: time for a step towards a methodological consensus." Int J Geriatr Psychiatry **28**(12): 1211-1221.
- Mitsis, E. M., et al. (2014). "A consecutive case series experience with [18 F] florbetapir PET imaging in an urban dementia center: impact on quality of life, decision making, and disposition." Mol Neurodegener **9**: 10.
- Mohs, R. C. (1996). "The Alzheimer's Disease Assessment Scale." Int Psychogeriatr **8**(2): 195-203.
- Molinuevo, J. L., et al. (2011). "Neuropsychological profile of prodromal Alzheimer's disease (Prd-AD) and their radiological correlates." Arch Gerontol Geriatr **52**(2): 190-196.
- Molnar, F. J., et al. (2008). "Does analysis using "last observation carried forward" introduce bias in dementia research?" CMAJ **179**(8): 751-753.
- Morales, J. M., et al. (1995). "The screening of mild dementia with a shortened Spanish version of the "Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly"." Alzheimer Dis Assoc Disord **9**(2): 105-111.
- Moreira, H. S., et al. (2014). "Examining Executive Dysfunction with the Institute of Cognitive Neurology (INECO) Frontal Screening (IFS): normative values from a healthy sample and clinical utility in Alzheimer's disease." J Alzheimers Dis **42**(1): 261-273.
- Moretti, D. V., et al. (2004). "Individual analysis of EEG frequency and band power in mild Alzheimer's disease." Clin Neurophysiol **115**(2): 299-308.

-
- Morris, J. C., et al. (2014). "Harmonized diagnostic criteria for Alzheimer's disease: recommendations." J Intern Med **275**(3): 204-213.
- Morris, J. C., et al. (1993). "The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part IV. Rates of cognitive change in the longitudinal assessment of probable Alzheimer's disease." Neurology **43**(12): 2457-2465.
- Morris, J. C., et al. (1989). "The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease." Neurology **39**(9): 1159-1165.
- Morris, J. C., et al. (1988). "Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD) clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease." Psychopharmacol Bull **24**(4): 641-652.
- Nilson, L., et al. (1999). "Trail making test in chronic toxic encephalopathy: performance and discriminative potential." Clin Neuropsychol **13**(3): 314-327.
- Omachi, Y., et al. (2015). "Clinical impact of C-PiB PET carried out in addition to MRI and SPECT on the diagnosis of Alzheimer's disease in patients with dementia and mild cognitive impairment." Psychiatry Clin Neurosci.
- Organización Mundial de la Salud (1992). "CIE-10. Trastornos mentales y del comportamiento." Madrid: Meditor.
- Panza, F., et al. (2011). "Monoclonal antibodies against beta-amyloid (Abeta) for the treatment of Alzheimer's disease: the Abeta target at a crossroads." Expert Opin Biol Ther **11**(6): 679-686.
- Park, Y. M., et al. (2008). "Decreased EEG synchronization and its correlation with symptom severity in Alzheimer's disease." Neurosci Res **62**(2): 112-117.
- Partington J., et al. (1949). "Partington Pathways Test". Psychological Service Center Bulletin **1**:11-20.
- Peña-Casanova J. (2004). "Test Neuropsicológicos. Fundamentos para una neuropsicología clínica basada en evidencias." Barcelona: Masson.
- Peña-Casanova, J., et al. (1997). "Shortened version of the Barcelona test (I): subtests and normal profiles." Neurologia **12**(3): 99-111.
- Peña-Casanova, J., et al. (1997). "Shortened version of the Barcelona test (III): criterion validity with the ADAS-Cog." Neurologia **12**(3): 117-119.

-
- Peña-Casanova, J., et al. (2009). "Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for Boston naming test and token test." Arch Clin Neuropsychol **24**(4): 343-354.
- Peña-Casanova, J., et al. (2009). "Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for verbal fluency tests." Arch Clin Neuropsychol **24**(4): 395-411.
- Peña-Casanova, J., et al. (2009). "Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for the Stroop color-word interference test and the Tower of London-Drexel." Arch Clin Neuropsychol **24**(4): 413-429.
- Perlick, D. and S. Mattis (1994). "Neuropsychological assessment in chronic care settings: potential utility and special considerations for evaluating dementia in the elderly." Alzheimer Dis Assoc Disord **8 Suppl 1**: S209-213.
- Perry, R. J. and J. R. Hodges (1999). "Attention and executive deficits in Alzheimer's disease. A critical review." Brain **122 (Pt 3)**: 383-404.
- Pfeffer, R. I., et al. (1982). "Measurement of functional activities in older adults in the community." J Gerontol **37**(3): 323-329.
- Phelps, M. E. (2000). "PET: the merging of biology and imaging into molecular imaging." J Nucl Med **41**(4): 661-681.
- Phelps, M. E. (2000). "Positron emission tomography provides molecular imaging of biological processes." Proc Natl Acad Sci U S A **97**(16): 9226-9233.
- Piquard, A., et al. (2010). "DEX and executive dysfunction in activities of daily living in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia." Psychol Neuropsychiatr Vieil **8**(3): 215-224; quiz 225-217.
- Poon, V. W., et al. (2008). "Assessment of the severity of dementia: validity and reliability of the Chinese (Cantonese) version of the Hierarchic Dementia Scale (CV-HDS)." Int J Geriatr Psychiatry **23**(9): 909-914.
- Portet, F., et al. (2009). "Extrapyramidal signs before and after diagnosis of incident Alzheimer disease in a prospective population study." Arch Neurol **66**(9): 1120-1126.
- Poza, J., et al. (2014). "Analysis of neural dynamics in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease using wavelet turbulence." J Neural Eng **11**(2): 026010.
-

-
- Poza, J., et al. (2007). "Analysis of spontaneous MEG activity in patients with Alzheimer's disease using spectral entropies." Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc **2007**: 6180-6183.
- Poza, J., et al. (2007). "Extraction of spectral based measures from MEG background oscillations in Alzheimer's disease." Med Eng Phys **29**(10): 1073-1083.
- Poza, J., et al. (2008). "Evaluation of spectral ratio measures from spontaneous MEG recordings in patients with Alzheimer's disease." Comput Methods Programs Biomed **90**(2): 137-147.
- Poza, J., et al. (2008). "Regional analysis of spontaneous MEG rhythms in patients with Alzheimer's disease using spectral entropies." Ann Biomed Eng **36**(1): 141-152.
- Poza, J., et al. (2012). "Spectral and nonlinear analyses of spontaneous MEG activity in Alzheimer's disease". Journal of Healthcare Engineering, **3**(2):299-322.
- Price, B. H., et al. (1993). "Neuropsychological patterns and language deficits in 20 consecutive cases of autopsy-confirmed Alzheimer's disease." Arch Neurol **50**(9): 931-937.
- Prieto, G., et al. (2011). "Differential functioning of mini-mental test items according to disease." Neurologia **26**(8): 474-480.
- Rabin, L. A., et al. (2005). "Assessment practices of clinical neuropsychologists in the United States and Canada: a survey of INS, NAN, and APA Division 40 members." Arch Clin Neuropsychol **20**(1): 33-65.
- Rajan, K. B., et al. (2015). "Cognitive impairment 18 years before clinical diagnosis of Alzheimer disease dementia." Neurology.
- Ramirez, M. J., et al. (2014). "Serotonergic therapies for cognitive symptoms in Alzheimer's disease: rationale and current status." Drugs **74**(7): 729-736.
- Reisberg, B. (2007). "Global measures: utility in defining and measuring treatment response in dementia." Int Psychogeriatr **19**(3): 421-456.
- Reisberg, B., et al. (2006). "A 24-week open-label extension study of memantine in moderate to severe Alzheimer disease." Arch Neurol **63**(1): 49-54.
- Reitan, R. M. and D. Wolfson (1994). "A selective and critical review of neuropsychological deficits and the frontal lobes." Neuropsychol Rev **4**(3): 161-198.

-
- Reitz, C., et al. (2011). "Epidemiology of Alzheimer disease." Nat Rev Neurol **7**(3): 137-152.
- Risacher, S. L. and A. J. Saykin (2013). "Neuroimaging and other biomarkers for Alzheimer's disease: the changing landscape of early detection." Annu Rev Clin Psychol **9**: 621-648.
- Robles Bayon A. (2012). "Demencias no degenerativas". En: Julio Pascual Gómez (ed.). Tratado de Neurología. Madrid: Luzán 5; 871-923
- Robles Castineiras, A., et al. (2012). "Prevalence of neuropsychiatric symptoms and associated factors in institutionalised dementia patients: A multicentre cross-sectional study." Rev Esp Geriatr Gerontol **47**(3): 96-101.
- Rodríguez G. et al. (1999). "EEG spectral profile to stage Alzheimer's disease". Clinical Neurophysiology **110**(10): 1831-1837.
- Rodríguez Rodríguez, N., et al. (2008). "Cognitive markers to discriminate between mild cognitive impairment and normal ageing." Rev Esp Geriatr Gerontol **43**(5): 291-298.
- Roh, J. H., et al. (2011). "Region and frequency specific changes of spectral power in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment." Clin Neurophysiol **122**(11): 2169-2176.
- Rosen, C., et al. (2012). "Cerebrospinal fluid profiles of amyloid beta-related biomarkers in Alzheimer's disease." Neuromolecular Med **14**(1): 65-73.
- Rosselli, M., et al. (2006). "The relation of education and gender on the attention items of the Mini-Mental State Examination in Spanish speaking Hispanic elders." Arch Clin Neuropsychol **21**(7): 677-686.
- Rossini, P. M., et al. (2007). "Clinical neurophysiology of aging brain: from normal aging to neurodegeneration." Prog Neurobiol **83**(6): 375-400.
- Ruffolo, L. F., et al. (2000). "Comparison of time and error rates on the trail making test among patients with head injuries, experimental malingerers, patients with suspect effort on testing, and normal controls." Clin Neuropsychol **14**(2): 223-230.
- Sales-Galan, A., et al. (2013). "Using a cognitive plasticity measure to detect mild cognitive impairment." Arch Clin Neuropsychol **28**(8): 763-770.
- Salloway, S., et al. (2014). "Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease." N Engl J Med **370**(4): 322-333.
-

- Sankari, Z., et al. (2011). "Intrahemispheric, interhemispheric, and distal EEG coherence in Alzheimer's disease." Clin Neurophysiol **122**(5): 897-906.
- Scarmeas, N., et al. (2004). "Motor signs during the course of Alzheimer disease." Neurology **63**(6): 975-982.
- Scarmeas, N., et al. (2009). "Seizures in Alzheimer disease: who, when, and how common?" Arch Neurol **66**(8): 992-997.
- Scazufca, M., et al. (2009). "Limitations of the Mini-Mental State Examination for screening dementia in a community with low socioeconomic status: results from the Sao Paulo Ageing & Health Study." Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci **259**(1): 8-15.
- Schmitt, F. A., et al. (2000). "'Preclinical' AD revisited: neuropathology of cognitively normal older adults." Neurology **55**(3): 370-376.
- Schreiter-Gasser, U., et al. (1993). "Quantitative EEG analysis in early onset Alzheimer's disease: a controlled study." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **86**(1): 15-22.
- Schreiter Gasser, U., et al. (2008). "Alzheimer disease versus mixed dementias: an EEG perspective." Clin Neurophysiol **119**(10): 2255-2259.
- Selkoe, D. J. (2011). "Resolving controversies on the path to Alzheimer's therapeutics." Nat Med **17**(9): 1060-1065.
- Selkoe, D. J. (2013). "The therapeutics of Alzheimer's disease: where we stand and where we are heading." Ann Neurol **74**(3): 328-336.
- Selkoe, D. J. and D. Schenk (2003). "Alzheimer's disease: molecular understanding predicts amyloid-based therapeutics." Annu Rev Pharmacol Toxicol **43**: 545-584.
- Serrano-Pozo, A., et al. (2011). "Neuropathological alterations in Alzheimer disease." Cold Spring Harb Perspect Med **1**(1): a006189.
- Seshadri, S., et al. (2010). "Genome-wide analysis of genetic loci associated with Alzheimer disease." JAMA **303**(18): 1832-1840.
- Silverman, D. H., et al. (2001). "Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long-term outcome." JAMA **286**(17): 2120-2127.

-
- Simon, E., et al. (1994). "Intact primary memory in mild to moderate Alzheimer disease: indices from the California Verbal Learning Test." J Clin Exp Neuropsychol **16**(3): 414-422.
- Smith, G. E., et al. (1998). "Apolipoprotein E genotype influences cognitive 'phenotype' in patients with Alzheimer's disease but not in healthy control subjects." Neurology **50**(2): 355-362.
- Soubelet, A. and T. A. Salthouse (2011). "Correlates of level and change in the Mini-Mental State Examination." Psychol Assess **23**(4): 811-818.
- Spikman, J. M., et al. (2000). "Executive functioning, attention and frontal lesions in patients with chronic CHI." J Clin Exp Neuropsychol **22**(3): 325-338.
- Spree O, Strauss E. (1991). "A compendium of neuropsychological test. Administration, norms and commentary". New York: Oxford University Press.
- Stam, C. J. (2005). "Nonlinear dynamical analysis of EEG and MEG: review of an emerging field." Clin Neurophysiol **116**(10): 2266-2301.
- Stam, C. J. (2010). "Use of magnetoencephalography (MEG) to study functional brain networks in neurodegenerative disorders." J Neurol Sci **289**(1-2): 128-134.
- Stam, C. J., et al. (2009). "Graph theoretical analysis of magnetoencephalographic functional connectivity in Alzheimer's disease." Brain **132**(Pt 1): 213-224.
- Stam, C. J., et al. (2007). "Small-world networks and functional connectivity in Alzheimer's disease." Cereb Cortex **17**(1): 92-99.
- Stam, C. J. and E. C. van Straaten (2012). "The organization of physiological brain networks." Clin Neurophysiol **123**(6): 1067-1087.
- Stam, C. J., et al. (2015). "The relation between structural and functional connectivity patterns in complex brain networks." Int J Psychophysiol.
- Stokholm, J., et al. (2006). "Heterogeneity in executive impairment in patients with very mild Alzheimer's disease." Dement Geriatr Cogn Disord **22**(1): 54-59.
- Stuss, D. T., et al. (2001). "The Trail Making Test: a study in focal lesion patients." Psychol Assess **13**(2): 230-239.
- Sullivan, K. and F. O'Connor (2001). "Should a diagnosis of Alzheimer's disease be disclosed?" Aging Ment Health **5**(4): 340-348.

-
- Sullivan, R. J., et al. (2001). "Truth-telling and patient diagnoses." J Med Ethics **27**(3): 192-197.
- Tahaei, M. S., et al. (2012). "Synchronizability of EEG-based functional networks in early Alzheimer's disease." IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng **20**(5): 636-641.
- Talbot, K., et al. (2000). "A frontal variant of Alzheimer's disease exhibits decreased calcium-independent phospholipase A2 activity in the prefrontal cortex." Neurochem Int **37**(1): 17-31.
- Tang-Wai, D. and M. Mapstone (2006). "What are we seeing? Is posterior cortical atrophy just Alzheimer disease?" Neurology **66**(3): 300-301.
- Tarditi, A., et al. (2009). "Therapeutic targets for Alzheimer's disease." Expert Opin Ther Targets **13**(5): 551-567.
- Tarraga, L., et al. (2006). "A randomised pilot study to assess the efficacy of an interactive, multimedia tool of cognitive stimulation in Alzheimer's disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry **77**(10): 1116-1121.
- Tombaugh, T. N. (2004). "Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education." Arch Clin Neuropsychol **19**(2): 203-214.
- Tucker, S., et al. (2015). "The murine version of BAN2401 (mAb158) selectively reduces amyloid-beta protofibrils in brain and cerebrospinal fluid of tg-ArcSwe mice." J Alzheimers Dis **43**(2): 575-588.
- van den Dungen, P., et al. (2014). "Preferences regarding disclosure of a diagnosis of dementia: a systematic review." Int Psychogeriatr **26**(10): 1603-1618.
- van der Hiele, K., et al. (2007). "EEG correlates in the spectrum of cognitive decline." Clin Neurophysiol **118**(9): 1931-1939.
- van Diessen, E., et al. (2014). "Opportunities and methodological challenges in EEG and MEG resting state functional brain network research." Clin Neurophysiol.
- Vanderstichele, H., et al. (2000). "Standardization of measurement of beta-amyloid(1-42) in cerebrospinal fluid and plasma." Amyloid **7**(4): 245-258.
- Verhulsdonk, S., et al. (2015). "Attention and CERAD test performances in cognitively impaired elderly subjects." Acta Neurol Scand **131**(6): 364-371.
- Villemagne, V. L. and C. C. Rowe (2013). "Long night's journey into the day: amyloid-beta imaging in Alzheimer's disease." J Alzheimers Dis **33** Suppl 1: S349-359.
-

- Wallin, A. and K. Blennow (1996). "Clinical subgroups of the Alzheimer syndrome." Acta Neurol Scand Suppl **165**: 51-57.
- Weiner, M. W., et al. (2015). "2014 Update of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: A review of papers published since its inception." Alzheimers Dement **11**(6): e1-e120.
- Wilkinson, D., et al. (2014). "Safety and efficacy of idalopirdine, a 5-HT₆ receptor antagonist, in patients with moderate Alzheimer's disease (LADDER): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial." Lancet Neurol **13**(11): 1092-1099.
- Xia, C. F., et al. (2013). "(18)FT807, a novel tau positron emission tomography imaging agent for Alzheimer's disease." Alzheimers Dement **9**(6): 666-676.
- Zappoli, R., et al. (1995). "Brain electrical activity (quantitative EEG and bit-mapping neurocognitive CNV components), psychometrics and clinical findings in presenile subjects with initial mild cognitive decline or probable Alzheimer-type dementia." Ital J Neurol Sci **16**(6): 341-376.

Anexos

ANEXO A: Escala de Deterioro Global (GDS) de Reisberg

(Equivalencia con la *FUNTIONAL ASSESMENT SCALE* para la EA)

GDS1- Sin deterioro; estadio FAST1 (adulto normal): Ausencia de dificultades objetivas o subjetivas.

GDS2-Deterioro cognitivo muy leve; FAST2 (adulto normal de edad):

- Quejas de pérdida de memoria.
- Sin déficit en el examen clínico.
- Hay pleno conocimiento y valoración de la sintomatología.

GDS3-Deterioro cognitivo leve; FAST3 (EA incipiente):

- Primeros déficits que se manifiestan en una o más de:
 - Haberse perdido en un lugar no familiar.
 - Evidencia de rendimiento laboral empobrecido.
 - Dificultad incipiente para evocar nombres de personas.
 - Tras la lectura retiene escaso material.
 - Olvida la ubicación, pierde o coloca erróneamente objetos de valor.
 - Escasa capacidad para recordar a personas nuevas que ha conocido.
 - Disminución de la capacidad organizativa.
- Se observan defectos de memoria únicamente en una entrevista intensive.

GDS4-Deterioro cognitivo moderado; FAST4 (EA leve):

- Disminución de la capacidad para realizar tareas complejas.
- Defectos claramente definidos durante la entrevista:
 - Conocimiento disminuido de acontecimientos actuales y recientes.
 - El paciente puede presentar cierto déficit en el recuerdo de su historial personal.
 - Dificultad de concentración evidente en la sustracción seriada.
 - Capacidad disminuida para viajar, controlar su autonomía.
- Frecuentemente no hay defectos en:
 - Orientación en tiempo y persona.
 - Reconocimiento de caras y personas familiares.
 - Capacidad para viajar a lugares conocidos.
- La negación es un mecanismo de defensa predominante.

GDS5-Deterioro cognitivo moderadamente grave; FAST5 (EA moderada):

- El paciente no puede sobrevivir mucho tiempo sin alguna asistencia.
- Requiere ayuda para escoger su ropa.
- Es incapaz de recordar aspectos importantes de su vida cotidiana: dirección, teléfono, nombres de familiares.
- Se desorienta en tiempo y espacio.
- Normalmente no puede contar al revés desde 40 de 4 en 4 o desde 20 de 2 en 2.
- Sabe su nombre y generalmente el del cónyuge e hijos.

GDS6-Deterioro cognitivo grave; FAST6 (EA moderadamente grave):

- Se viste incorrectamente sin ayuda.
- Olvida a veces el nombre del cónyuge.
- Retiene algunos datos del pasado.
- Desorientación temporoespacial.
- Dificultad para contar de 10 en 10 en orden inverso o incluso directo.
- Recuerda su nombre y diferencia a los familiares de los desconocidos.
- Ritmo sueño-vigilia alterado.
- Cambios en la personalidad y afectividad: delirios, obsesiones, ansiedad, agitación, agresividad, abulia cognoscitiva.
 - 6a-Se viste incorrectamente sin ayuda.
 - 6b-Incapaz de bañarse sin ayuda.
 - 6c-Incapaz de utilizar el váter.
 - 6d-Incontinencia urinaria.
 - 6e-Incontinencia fecal.

GDS7-Deterioro cognitivo muy grave; FAST7 (EA grave):

- Pérdida progresiva de todas las capacidades verbales y motoras.
- Con frecuencia se observan signos neurológicos:
 - 7a-Incapaz de decir más de media docena de palabras.
 - 7b-Sólo es capaz de decir una palabra inteligible.
 - 7c-Incapaz de deambular sin ayuda.
 - 7d-Incapaz para mantenerse sentado sin ayuda.
 - 7e-Pérdida de la capacidad para sonreír.
 - 7f-Pérdida de capacidad para mantener la cabeza erguida.

ANEXO B: Criterios diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer

CRITERIOS DSM-IV PARA EL DIAGNÓSTICO DE DEMENCIA

1. Deterioro de memoria y alguna de las siguientes:
 - a. Afasia.
 - b. Apraxia.
 - c. Agnosia.
 - d. Alteración de funciones ejecutivas.
2. Las alteraciones previas tienen intensidad suficiente para repercutir en el desarrollo de actividades ocupaciones y/o sociales, y representan un deterioro con respecto a la capacidad previa de esas funciones.
3. Las alteraciones no aparecen exclusivamente durante un síndrome confusional agudo.
4. Evidencia clínica o por pruebas complementarias de que se debe a una causa orgánica o al efecto de una sustancia tóxica.

En el DSM-V, ya publicado, los trastornos neurocognitivos se dividen en tres categorías: delirium, trastorno neurocognitivo menor y mayor. A su vez, éstos, se dividen en subtipos etiológicos, entre los cuales está la EA. (López-Álvarez. J. et al., 2015)

CRITERIOS DSM-5 PARA TRASTORNO NEUROCOGNITIVO MENOR

1. Evidencia de un declive cognitivo modesto desde un nivel previo de mayor desempeño en uno o más de uno de los dominios referidos:
 - a. Preocupación del individuo, de un tercero informador o del facultativo, con respecto a un declive modesto de las funciones cognitivas.
 - b. Declive en el desempeño neuropsicológico, implicando un desempeño en los test del rango de una a dos desviaciones estándares por debajo de lo esperado en la evaluación neuropsicológica reglada o ante una evaluación clínica equivalente
2. Los déficits cognitivos son insuficientes para interferir con la independencia (por ej., actividades instrumentales de la vida diaria, tareas complejas como manejo de medicación o dinero), pudiendo ser preciso esforzarse más, utilizar estrategias compensatorias o hacer una acomodación para mantener la independencia.
3. Los déficits no ocurren exclusivamente en el contexto de un delirium.
4. Los déficits no son atribuibles de forma primaria a la presencia de otros trastornos mentales (por ej., trastorno depresivo mayor, esquizofrenia).

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL DSM-5 PARA TRASTORNO NEUROCOGNITIVO MAYOR

1. Evidencia de un declive cognitivo sustancial desde un nivel previo de mayor desempeño en uno o más de los dominios cognitivos referidos:
 - a. Preocupación del individuo, de un tercero informador o del facultativo con respecto a un declive sustancial de las funciones cognitivas.

- b. Declive en el desempeño neuropsicológico, implicando un desempeño en los test del rango de dos ó más desviaciones estándares por debajo de lo esperado en la evaluación neuropsicológica reglada o ante una evaluación clínica equivalente.
2. Los déficits cognitivos son suficientes para interferir con la independencia (por ej., requieren asistencia para actividades instrumentales de la vida diaria, tareas complejas como manejo de medicación o dinero).
3. Los déficits no ocurren exclusivamente en el contexto de un delirium.
4. Los déficits no son atribuibles de forma primaria a la presencia de otros trastornos mentales (por ej., trastorno depresivo mayor, esquizofrenia).

SUBTIPOS DE TRASTORNOS NEUROCOGNITIVOS SEGÚN EL DSM-5

- *Trastorno neurocognitivo debido a EA*
- Trastorno neurocognitivo vascular
- Trastorno neurocognitivo frontotemporal
- Trastorno neurocognitivo debido a demencia por cuerpos de Lewy
- Trastorno neurocognitivo debido a Enfermedad de Parkinson (EP)
- Trastorno neurocognitivo debido a infección por el VIH
- Trastorno neurocognitivo inducido por sustancias
- Trastorno neurocognitivo debido a enfermedad de Huntington
- Trastorno neurocognitivo debido a enfermedad priónica
- Trastorno neurocognitivo debido a traumatismo craneoencefálico (TCE)
- Trastorno neurocognitivo debido a otra condición médica
- Trastorno neurocognitivo no clasificado en otro lugar

CRITERIOS DE LA CIE-10 PARA EL DIAGNÓSTICO DE DEMENCIA

1. Deterioro de la memoria:
 - a. Alteración de la capacidad de registrar, almacenar y evocar información.
 - b. Pérdida de contenidos mnésicos relativos a la familia o al pasado.
2. Deterioro del pensamiento y del razonamiento:
 - a. Reducción del flujo de ideas.
 - b. Deterioro en el proceso de almacenar información:
 - i. Dificultad para prestar atención a más de un estímulo a la vez.
 - ii. Dificultad para cambiar el foco de atención.
3. Interferencia en la actividad cotidiana.
4. Nivel de conciencia normal, sin excluir la posibilidad de alteraciones episódicas.
5. Las deficiencias se hallan presentes durante al menos 6 meses.

Los criterios del DSM-IV, 5 y de la CIE-10 son para el diagnóstico de demencia, los del grupo NINCDS se refieren específicamente a la EA.

CRITERIOS NINCDS-ADRDA PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA EA

National Institute of Neurological and Communicative Disorders Association
(McKhann, Drachman et al. 1984)

1. Criterios para el diagnóstico clínico de *EA probable*:
 - a. Demencia, diagnosticada mediante examen clínico y documentada con el MiniMental de Folstein, la escala de demencias de Blessed u otras similares, y confirmada con test neuropsicológicos.
 - b. Deficiencias en dos o más áreas cognitivas.
 - c. Empeoramiento progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas.
 - d. No existe alteración del nivel de conciencia.
 - e. Comienzo entre los 40 y 90 años, con mayor frecuencia después de los 65, y
 - f. Ausencia de alteraciones sistémicas u otras enfermedades cerebrales que pudieran producir el deterioro progresivo observado de la memoria y de las otras funciones cognitivas.
2. Apoyan el diagnóstico de “EA probable”:
 - a. Deterioro progresivo de alguna función cognitiva específica: afasia, apraxia, agnosia.
 - b. Alteraciones conductuales y en la realización de las actividades de la vida diaria habituales.
 - c. Antecedentes familiares de trastorno similar, especialmente si se obtuvo confirmación anatomopatológica, y
 - d. Pruebas complementarias:
 - i. LCR normal en las determinaciones estándar.
 - ii. EEG normal o con alteraciones inespecíficas como incremento de las ondas lentas, y
 - iii. Atrofia cerebral en el TC, objetivándose progresión de la misma en observación seriada.
3. Aspectos clínicos compatibles con el diagnóstico de “EA probable”, tras excluir otras causas de demencia:
 - a. Mesetas en la progresión de la enfermedad.
 - b. Síntomas asociados de depresión, insomnio, incontinencia, ideas delirantes, ilusiones, alucinaciones, accesos emocionales, físicos o verbales, alteraciones de la conducta sexual, pérdida de peso.
 - c. Otras alteraciones neurológicas en algunos pacientes, especialmente en los que se encuentran en fase avanzada, como hipertonía, mioclonias o alteración de la marcha.
 - d. Convulsiones, en la fase avanzada de la enfermedad.
 - e. TC cerebral normal para la edad del paciente.
4. Aspectos que convierten el diagnóstico de “EA probable” en incierto o improbable:
 - a. Instauración brusca o muy rápida.
 - b. Manifestaciones neurológicas focales como hemiparesia, alteración de la sensibilidad o de los campos visuales, o incoordinación en fases tempranas de la evolución.
 - c. Convulsiones o alteraciones de la marcha al inicio o en fases muy iniciales de la enfermedad.

5. Diagnóstico clínico de *EA posible*:
 - a. Demencia con ausencia de otras alteraciones sistémicas, psiquiátricas y neurológicas que puedan causar esa demencia, pero con una instauración, manifestaciones o patrón evolutivo que difieren de lo expuesto para el diagnóstico de “EA probable”.
 - b. Presencia de una segunda alteración, cerebral o sistémica que podría producir demencia pero que no es considerada por el clínico como la causa de esta demencia.
 - c. En investigación, cuando se produce deterioro gradual e intenso de una única función cognitiva, en ausencia de otra causa identificable.
6. Criterios para el diagnóstico de *EA definitiva*:
 - a. Criterios clínicos de EA probable, y
 - b. Comprobación histopatológica, obtenida a través de biopsia o autopsia.

ANEXO C: Test neurocognitivos más utilizados según el dominio cognitivo estudiado (Peña-Casanova, 2004)

1. Test de atención y concentración:
 - a. Básico: Cubos de Corsi (*Corsi Block-Tapping Test*).
 - b. De cancelación:
 - i. Test de cancelación de dígitos (*The digit Cancellation Task*).
 - ii. Test de cancelación de letras (*The Letter Cancellation Task*)
 - c. Lenguaje automático y memoria de trabajo:
 - i. Subtest de recitación seriada. Test Barcelona.
 - d. Ejecución continua o sostenida:
 - i. Test de ejecuciones continuas (*Continous Performane Test (CPT)*).
 - e. Atención y tiempos de reacción:
 - i. *California Computerized Assessment Package (CalCAP)*.
 - f. Atención y velocidad psicomotora:
 - i. Test de símbolo-dígito (*Symbol-Digit Modalities Test (SDMT)*).
2. Test de lenguaje oral y escrito:
 - a. Afasia:
 - i. Test de Boston para el diagnóstico de la afasia (*Boston diagnostic Aphasia Examination (BDAE)*).
 - ii. Test de afasia para bilingües (TAB) (*Bilingual Aphasia Test (BAT)*).
 - b. Comprensión verbal:
 - i. Test de fichas (*Token Test*).
 - c. Denominación:
 - i. Test de denominación de Boston (*Boston Naming Test (BNT)*).
 - ii. Test de nombres de categorías específicas (*Category Specific Names Test (CSNT)*).
 - iii. Batería de denominación de objetos y acciones (*Object and Action Naming Battery (OANB)*).
 - d. Estudio psicolingüístico (oral y escrito):
 - i. Evaluación del procesamiento lingüístico de la afasia (EPLA) (*Psycholingüistic Assessment of Language Processing in Aphasia (PALPA)*).
 - e. Lectura y escritura:
 - i. Protocolo de exploración del español escrito. Test de dislexias y disgrafías (*Human Frontier Science Program (TDD-HFSP)*).
3. Test de semántica:
 - a. Test de pirámides y palmeras (*Pyramids and Palm Trees test*).
4. Test de praxis gestual:

-
- a. Test de cribado de apraxia de Florida-Revisado (*Florida Apraxia Screening Test-Revised (FAST-R)*).
 5. Test de praxis constructiva:
 - a. Subtest de praxis constructiva a la copia del Test Barcelona.
 - b. Figura compleja de Rey-Osterrieth (FCRO) (*Rey-Osterrieth complex Figure (ROCF)*).
 6. Test de percepción visual y visuoespacial:
 - a. Baterías generales:
 - i. Batería de percepción espacial y visual de objetos (*Visual Object and Space Perception Battery (VOSP)*).
 - ii. Batería de reconocimiento de objetos de Birmingham (*Birmingham Object Recognition Battery (BORB)*).
 - b. Baterías específicas:
 - i. Test de orientación espacial de líneas de Benton (*Judgement of Line Orientation (JLO)*).
 - ii. Test de reconocimiento facial (*Facial Recognition Test*).
 - iii. Test de organización visual de Hooper (*Hooper Visual Organization Test (HVOT)*).
 - c. Prueba conductual (de negligencia espacial)
 - i. Test de inatención conductual (*Behavioral Inattention Test (BIT)*).
 7. Test de memoria:
 - a. Test compuestos:
 - i. Escala de memoria de Wechsler (*Wechsler Memory Scale (WMS)*).
 - b. Test compuesto conductual:
 - i. Test de memoria conductual de Rivermead (*Rivermead Behavioural Memory test (RBMT)*).
 - c. Memoria-Aprendizaje verbal:
 - i. Test de aprendizaje auditivo verbal de rey (TAVR) (*Rey Auditory verbal Learning Test (RAVLT)*).
 - ii. Test de aprendizaje verbal California (*California Verbal Learning (CVLT)*).
 - iii. Test de recuerdo libre y selectivamente facilitado (*Free and cued Selective Reminding Test (FCSRT)*).
 - d. Memoria Visual:
 - i. Figura compleja de Rey-Osterrieth (FCRO) (*Test de copie d'une figure complexe*).
 - ii. Test de retención visual de Benton (*Benton Visual Retention Test (BVRT)*).
 8. Test de función ejecutiva:
 - a. Test de evocación categorial:
 - i. Evocación categorial semántica de animales.
 - ii. *The Set test*.
-

- b. Test de atención-ejecución:
 - i. Test de colores y palabras de Stroop (*Stroop color and Word test*).
 - ii. Test del trazo (*Trail making Test (TMT)*).
- c. Test de planificación-Ejecución Compleja:
 - i. Test clasificación de tarjetas de Wisconsin (*Wisconsin Card Sorting Test (WCST)*).
 - ii. Test de la Torre de Londres (*Tower of London (TOL-DX)*).
- d. Baterías frontales:
 - i. Batería de control ejecutivo (*The Executive Control Battery (ECB)*).
 - ii. Evaluación conductual del síndrome disejecutivo (*Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS)*).

**ANEXO D: Puntuaciones T para los datos del Stroop (edad corregida)
(Golden, 1999)**

Puntuación T	Palabra	Color	Color-Palabra	Interferencia
80	168	125	75	30
78	164	122	73	28
76	160	119	71	26
74	156	116	69	24
72	152	113	67	22
70	148	110	65	20
68	144	107	63	18
66	140	104	61	16
64	136	101	59	14
62	132	98	57	12
60	128	95	55	10
58	124	92	53	8
56	120	89	51	6
54	116	86	49	4
52	112	83	47	2
50	108	80	45	0
48	104	77	43	-2
46	100	74	41	-4
44	96	71	39	-6
42	92	68	37	-8
40	88	65	35	-10
38	84	62	33	-12
36	80	59	31	-14
34	76	56	29	-16
32	72	53	27	-18
30	68	50	25	-20
28	64	47	23	-22
26	60	44	21	-24
24	56	41	19	-26
22	52	38	17	-28
20	48	35	15	-30

Tabla D.1. Tabla de conversión de puntuaciones directas en puntuaciones típicas (con media 50 y desviación típica 10). Puntuación T=Puntuación típica

**ANEXO E: Datos normativos para el test Trail Making en sujetos
mayores de 55 años (Ivnic et al. 1996)**

Edad	Parte	Percentiles				
		6-10	19-28	41-59	72-81	90-94
56-62	A	49-54	37-40	30-33	25-26	20-21
<i>n</i> =160	B	117-140	88-96	64-77	55-59	42-48
63-65	A	50-55	39-44	31-35	26-28	22
<i>n</i> =206	B	132-154	92-103	73-82	58-62	45-50
66-68	A	50-57	40-45	32-36	27-28	22-24
<i>n</i> =152	B	132-154	97-106	75-84	61-68	47-53
69-71	A	56-62	42-46	34-37	29-30	23-25
<i>n</i> =134	B	160-211	104-136	80-90	63-71	50-54
72-74	A	64-80	46-54	36-40	29-31	25-26
<i>n</i> =125	B	212-224	138-156	84-104	69-77	53-63
75-77	A	71-80	46-56	36-41	30-32	25-26
<i>n</i> =111	B	234-236	145-167	92-123	73-80	53-66
78-80	A	73-82	53-58	40-42	32-35	26-28
<i>n</i> =89	B	234-236	145-179	101-134	82-91	66-69
81-83	A	75-83	58-63	43-52	36-39	28-30
<i>n</i> =81	B	234-239	158-182	115-141	94-103	70-81
84-86	A	75-83	58-63	43-52	36-39	28-30
<i>n</i> =81	B	234-239	158-182	115-141	94-103	70-81
87-89	A	75-83	58-63	43-52	36-39	28-30
<i>n</i> =81	B	234-239	158-182	115-141	94-103	70-81
90-97	A	75-83	58-63	43-52	36-39	28-30
<i>n</i> =81	B	234-239	158-182	115-141	94-103	70-81

Tabla E.1. Se muestran los datos normativos del Trail Making para los distintos grupos de edad por percentiles; *n*=tamaño muestral; A=Trail-Making, parte A; B=Trail-Making, parte B

ANEXO F: Escala MiniMental

Apellidos:..... **Nombre:**.....

Edad:..... **Escolarización:**..... **Fecha:**.....

ORIENTACION TEMPORAL: 5 puntos.

- ¿En qué año estamos?:.....
- ¿En qué estación estamos?:.....
- ¿En qué fecha estamos?:.....
- ¿En qué día estamos?:.....
- ¿En qué mes estamos?:.....

Total:.....

ORIENTACION ESPACIAL: 5 puntos.

- ¿En qué país estamos?
- ¿En que provincia estamos?.....
- ¿En qué ciudad estamos?
- ¿En qué hospital?:.....
- ¿En qué planta estamos?:.....

Total:.....

MEMORIA FIJACION: 3 puntos.

- Repetir tres objetos (PESETA-CABALLO-MANZANA) en intervalos de un segundo. Preguntar al paciente los tres y anotar un punto por cada respuesta correcta. Repetir los objetos hasta que el paciente aprenda los tres.

Total:.....

ATENCION Y CALCULO: 5 puntos.

- Series de sietes: Restar de cien, siete, cinco veces: 93, 86, 79, 72, 65. Anotar un punto por cada respuesta correcta.
- Alternativa: Deletrear “MUNDO” al revés.

Total:.....

RECUERDO DIFERIDO: 3 puntos.

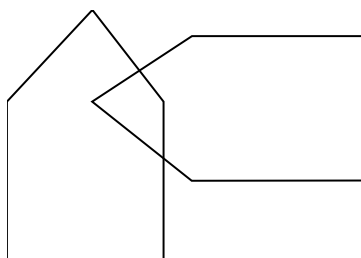
- Preguntar los nombres de los tres objetos aprendidos anteriormente. Anotar un punto por cada respuesta correcta.

Total:.....

LENGUAJE Y CONSTRUCCION: 9 puntos.

- Señalar un bolígrafo y un reloj y hacer que el paciente los nombre cuando los señala (2 puntos).....
- Hacer que el paciente repita: “NI SI, NI NO, NI PEROS”.....
- Hacer que el paciente siga una orden con tres mandatos: “coja el papel con su mano derecha, dóblelo por la mitad y póngalo en el suelo” (3 puntos).....
- Hacer que el paciente lea y ejecute esta orden escrita en letra grande: “CIERRE LOS OJOS”.....
- Hacer que el paciente escriba una frase con sujeto y predicado.....

- Dibujo



Total:.....

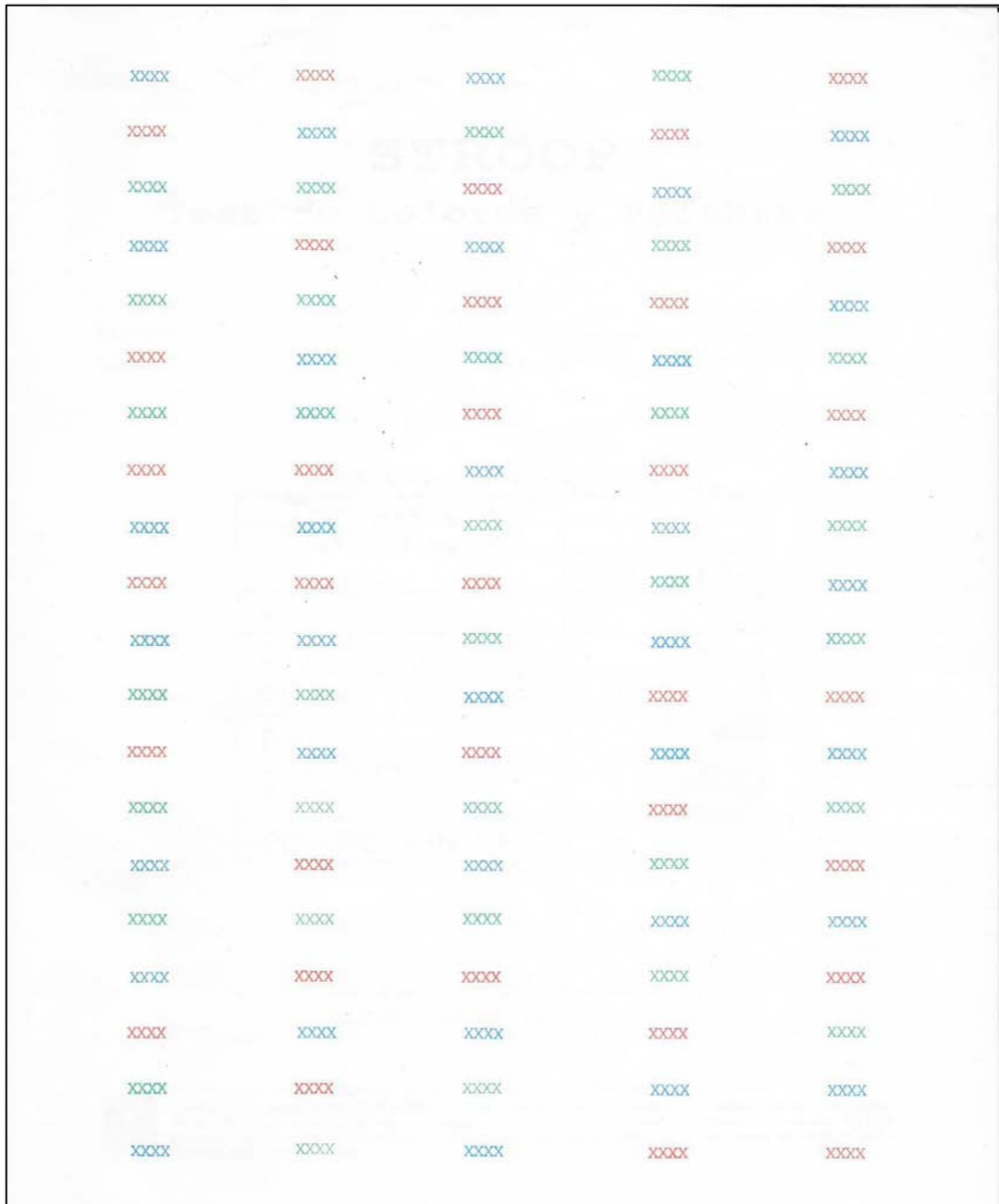
PUNTUACION TOTAL:.....

ANEXO G: Test Stroop**ANEXO G.1****TEST STROOP, PRIMERA PÁGINA**

ROJO	AZUL	VERDE	ROJO	AZUL
VERDE	VERDE	ROJO	AZUL	VERDE
AZUL	ROJO	AZUL	VERDE	ROJO
VERDE	AZUL	ROJO	ROJO	AZUL
ROJO	ROJO	VERDE	AZUL	VERDE
AZUL	VERDE	AZUL	VERDE	ROJO
ROJO	AZUL	VERDE	AZUL	VERDE
AZUL	VERDE	ROJO	VERDE	ROJO
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	AZUL
AZUL	VERDE	VERDE	AZUL	VERDE
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	ROJO
ROJO	AZUL	ROJO	VERDE	AZUL
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	VERDE
AZUL	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
ROJO	VERDE	VERDE	AZUL	AZUL
AZUL	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
ROJO	VERDE	AZUL	ROJO	VERDE
VERDE	ROJO	VERDE	AZUL	AZUL
ROJO	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
VERDE	ROJO	VERDE	AZUL	VERDE

ANEXO G.2

TEST STROOP, SEGUNDA PÁGINA



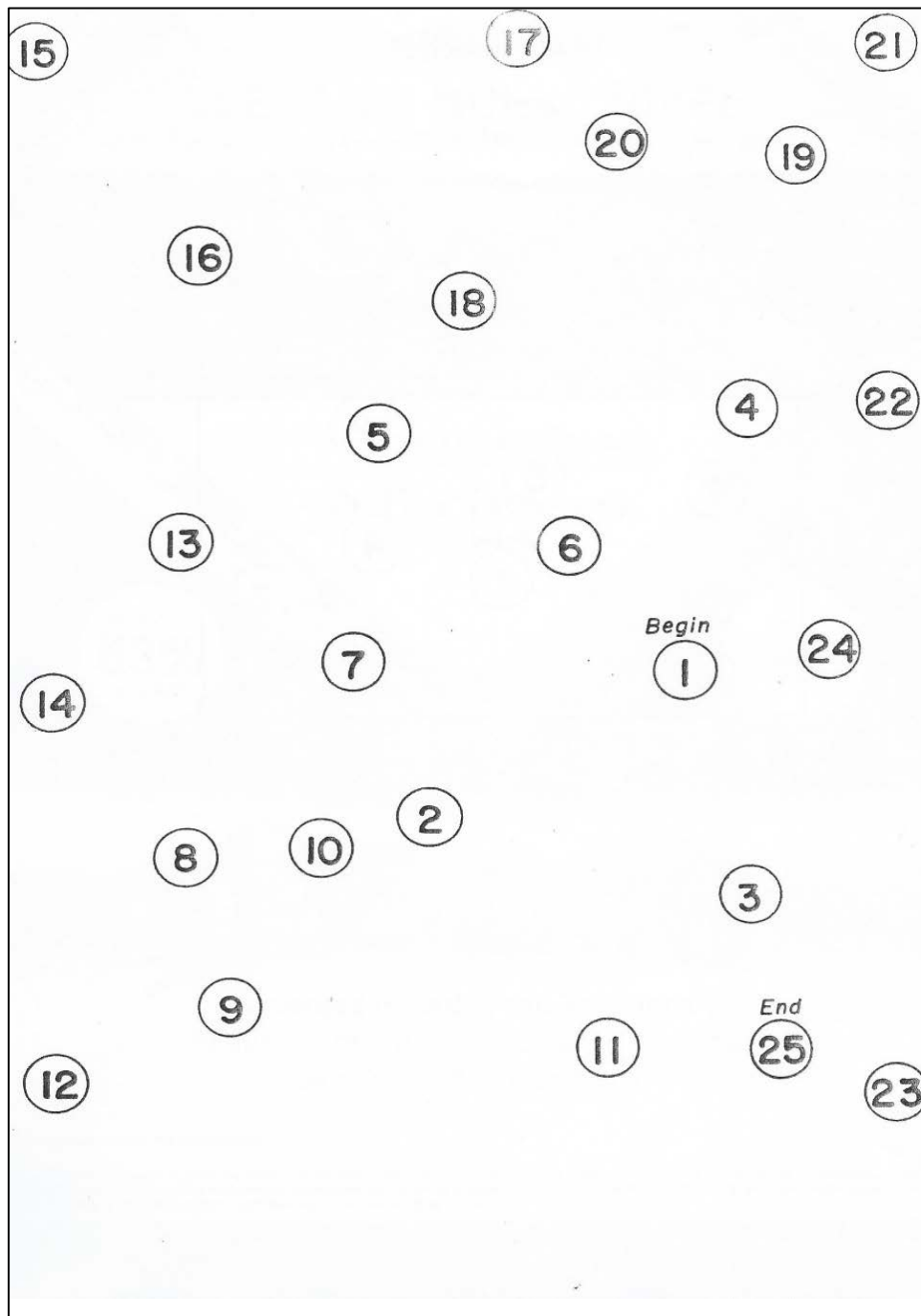
ANEXO G.3**TEST STROOP, TERCERA PÁGINA**

ROJO	AZUL	VERDE	ROJO	AZUL
VERDE	VERDE	ROJO	AZUL	VERDE
AZUL	ROJO	AZUL	VERDE	ROJO
VERDE	AZUL	ROJO	ROJO	AZUL
ROJO	ROJO	VERDE	AZUL	VERDE
AZUL	VERDE	AZUL	VERDE	ROJO
ROJO	AZUL	VERDE	AZUL	VERDE
AZUL	VERDE	ROJO	VERDE	ROJO
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	AZUL
AZUL	VERDE	VERDE	AZUL	VERDE
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	ROJO
ROJO	AZUL	ROJO	VERDE	AZUL
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	VERDE
AZUL	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
ROJO	VERDE	VERDE	AZUL	AZUL
AZUL	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
ROJO	VERDE	AZUL	ROJO	VERDE
VERDE	ROJO	VERDE	AZUL	AZUL
ROJO	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
VERDE	ROJO	VERDE	AZUL	VERDE

ANEXO H: Test Trail Making

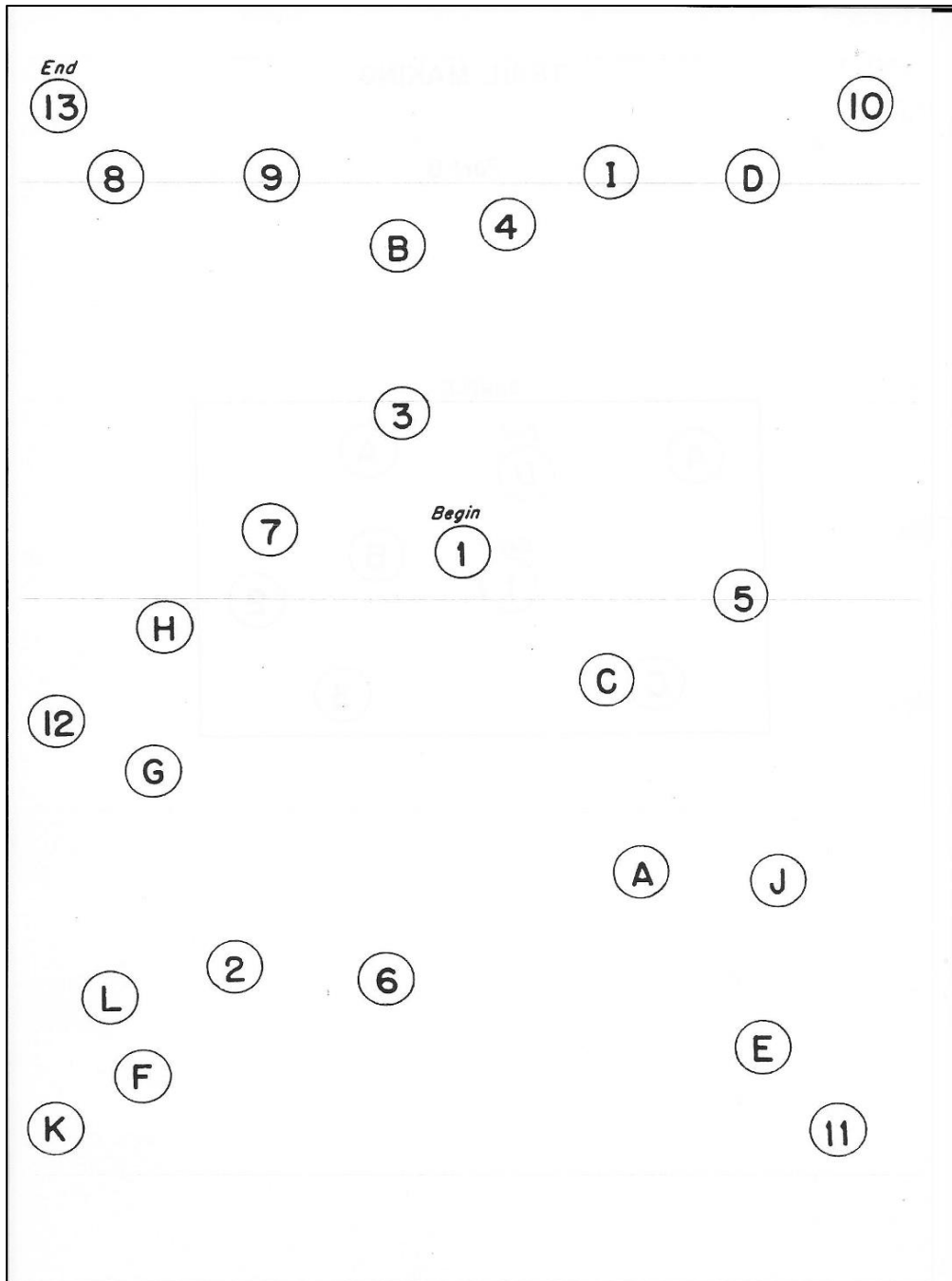
ANEXO H.1

TRAIL MAKING TEST A



ANEXO H.2

TRAIL MAKING B



ANEXO I: Tablas de puntuación del TAVEC

RECUERDO INMEDIATO							
LISTA A	1	2	3	4	5	Corto plazo	Largo plazo
Taladradora	REGIÓN DE PRIMACÍA						
Limones							
Cazadora							
Azafrán							
Uvas	REGIÓN DE MEDIA						
Comino							
Medias							
Pala							
Laurel							
Mandarinas							
Sierra							
Zapatos	REGIÓN DE RECENCIA						
Romero							
Piña							
Tornillos							
Guantes							
TOTALES							
ESem							
ESer							

Tabla I.1. Estabilidad del aprendizaje y regions de primacía, media y recencia.

	1	2	3	4	5	Total	Ens.B
R.C.							
Int.							
Per.							
ESem							
ESer							

Tabla I.2. Resumen de resultados de Recuerdo libre inmediato (listas A y B).
R.C.=Respuestas correctas; Int.=Intrusiones; Per.=Perseveraciones; ESem=Estrategias Semánticas; ESer=Estrategias Seriales.

	RL-CP	RC _L -CP	RL-LP	RC _L -LP
R.C.				
ESem				
ESer				

Tabla I.3. Resumen de respuestas correctas y de uso de estrategias semánticas en las pruebas de recuerdo a corto y largo plazo). R.C.=Respuestas correctas. ESem=Estrategias semánticas. ESer=Estrategias seriales. RL-CP=Recuerdo libre a corto plazo. RC_L-CP=Recuerdo libre con claves a corto plazo. RL-LP=Recuerdo libre a largo plazo. RC_L-LP=Recuerdo libre con claves a largo plazo.

	Primacia	Media	Recencia	Total
R.C.				
Fórmula	$\frac{Primacia}{Total} \times 100$	$\frac{Media}{Total} \times 100$	$\frac{Recencia}{Total} \times 100$	
Porcentaje				100%

Tabla I.4. Porcentaje de palabras recordadas en cada region de la lista.

TIPO DE ERROR	LISTA A (E:1-5)	LISTA B	RL-CP	RC _L -CP	RL-LP	RC _L -LP	TOTAL
I-RL							
I-RC _L							
P							

Tabla I.5. Resumen de errores producidos en las pruebas de recuerdo. E= ensayo. RL-CP=Recuerdo libre a corto plazo. RC_L-CP= Recuerdo con claves a corto plazo. RL-LP=Recuerdo libre a largo plazo. RC_L-LP= Recuerdo con claves a largo plazo. I-RL= Intrusiones de Recuerdo Libre. I-RC_L= Intrusiones de Recuerdo con claves. P=Perseveraciones.

Total aciertos	
Total falsos positivos	
Índice 1: Discriminabilidad	
Índice 2: Sesgo de respuesta	

Tabla I.6. Resultados de la prueba de reconocimiento.

Índice 3: RI-B frente a RI-A1	
Índice 4: RL-CP frente a RI-A5	
Índice 5: RC _L -CP frente a RC _L -LP	
Índice 6: RL-LP frente a RL-CP	
Índice 7: RC _L -LP frente a RL-LP	
Índice 8: Recon-Ac frente a RL-LP	
Índice 9: Recon-Ac frente a RC _L -LP	

Tabla I.7. Índices comparativos de los resultados obtenidos en diferentes pruebas del TAVEC). RI-B=Recuerdo inmediato de la lista B. RI-A1=Recuerdo inmediato del primer ensayo. RL-CP=Recuerdo libre a corto plazo. RL-LP= Recuerdo libre a largo plazo. RI-A5=Recuerdo inmediato del quinto ensayo. RC_L-CP= Recuerdo con claves a corto plazo. RC_L-LP= Recuerdo libre con claves a largo plazo. Recon-Ac=Número de aciertos en la prueba de reconocimiento.

ANEXO J: Documento de consentimiento informado

Estudio de nuevos métodos de análisis del electroencefalograma para la ayuda al diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer

Grupo investigador: Grupo de Investigación Reconocido de Ingeniería Biomédica. Universidad de Valladolid.

Investigadores principales: Roberto Hornero Alonso. Natalia Jimeno. Alicia Carreres.

Paciente:

Apellidos:.....Nombre:.....

Familiar:

Apellidos:.....Nombre:.....

He comprendido las principales características de la investigación y sé que se trata de una contribución a los conocimientos médicos.

Doy mi permiso para que los datos de mi historia clínica sean utilizados por el equipo investigador, siempre en el contexto de esta investigación y de acuerdo con la normativa vigente sobre confidencialidad de la información médica.

Estoy de acuerdo en contestar a diversas preguntas sobre mi enfermedad y pruebas de diversas funciones mentales. También estoy dispuesto a realizarme un electroencefalograma.

Doy mi pleno consentimiento de manera libre a participar en este estudio. Sé que puedo retirar mi consentimiento en cualquier fase del procedimiento, sin perjuicio de mi tratamiento.

Firma.....Fecha.....

Confirmando que he explicado al participante el carácter y el propósito del proyecto de investigación:

Miembro del equipo investigador

Apellidos.....Nombre.....

Firma.....Fecha.....

ANEXO K: Publicaciones a las que ha dado lugar la realización de la Tesis Doctoral

1. Revistas indexadas en el *Journal citation Report*:

- Carreres, A., Jimeno, N., Cano, M., Poza, J. (2015). “Asociación entre variables neurofisiológicas, memoria y funciones ejecutivas en la enfermedad de Alzheimer”. *Revista de Neurología*, 2015 (en revisión).
- Poza, J., Gómez, C., García, M., Tola, M.A., Carreres, A., Cano, M. Hornero. R. (2015). “Spatio-Temporal Fluctuations of Neural Dynamics in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer’s Disease”. *Current Alzheimer Research*, 2015 (en revisión).

2. Congresos internacionales:

- Poza, J., García, M., Gómez, C., Bachiller, A., Carreres, A. Hornero. R. (2013) “Characterization of the Spontaneous Electroencephalographic Activity in Alzheimer’s Disease using Disequilibria and Graph Theory”. *Proceedings of the 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Conference*. ISBN 978-1-4577-0214-3, pp. 5990-5993, Osaka (Japón).
- Rodrigues, P., Teixeira, J., Hornero, R., Poza, J., Carreres, A. (2011). “Classification of Alzheimer’s electroencephalograms using artificial neural networks and logistic regression”. *Proceedings of the Japan-Portugal Nano-Biomedical Engineering Symposium 2011*. ISBN-4-904157-20-6, vol. 1, pp. 33-34, Oporto-Braganza (Portugal).

3. Congresos nacionales:

- Bachiller, A., Poza, J., Gómez, C., Carreres, A., Hornero, R. (2012) “Análisis de la conectividad en la actividad EEG de enfermos de Alzheimer mediante distancias espectrales”. *Libro de Actas del XXX Congreso Annual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB 2012)*. ISBN 978-84-616-2147-7, San Sebastián (España).
- Poza, J., García, M., Bachiller, A., Carreres, A., Rodríguez, E., Hornero, R. (2012). “Aplicación de la teoría de grafos para la caracterización de la actividad electroencefalográfica en la enfermedad de Alzheimer”. *Libro de Actas del XXX Congreso Annual de la Sociedad Española de Ingeniería*

Biomédica (CASEIB 2012). ISBN 978-84-616-2147-7, San Sebastián (España).

- Bachiller, A., Poza, J., **Carreres**, A., Jimeno, N., Hornero. R. (2011). “Análisis de la irregularidad en la actividad EEG de enfermos de Alzheimer mediante distancias espectrales”. *Libro de Actas del XXIX congreso anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB 2011)*. ISBN 978-84-614-2693-4, pp. 115-118, Cáceres (España).