



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

REVISIÓN DE LOS CRITERIOS
DIAGNÓSTICOS DEL DETERIORO
COGNITIVO LEVE: NUEVOS
MARCADORES PREDICTIVOS DE LA
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Javier Oltra Cucarella



Tesis **Doctorales**

Unitat de Digitalització UA
Unidad de Digitalización UA

UNIVERSIDAD de ALICANTE



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA DE LA SALUD

ÁREA DE PERSONALIDAD, EVALUACIÓN Y TRATAMIENTOS PSICOLÓGICOS

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

REVISIÓN DE LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL DETERIORO COGNITIVO

LEVE: NUEVOS MARCADORES PREDICTIVOS DE LA ENFERMEDAD DE

ALZHEIMER

Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

JAVIER OLTRA CUCARELLA

Tesis presentada para aspirar al grado de

DOCTOR POR LA UNIVERSIDAD DE ALICANTE

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD

Dirigida por:

Dra. Rosario Ferrer Cascales. Catedrática de EU. Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

REVISIÓN DE LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL DETERIORO COGNITIVO

**LEVE: NUEVOS MARCADORES PREDICTIVOS DE LA ENFERMEDAD DE
ALZHEIMER**

Esta tesis doctoral ha sido realizada bajo la dirección de:

Prof. Dra. Rosario Ferrer Cascales

Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

UNIVERSIDAD DE ALICANTE

NOVIEMBRE 2018

Dra. Rosario Ferrer Cascales, Catedrática de EU de la Universidad de Alicante

CERTIFICA: Que el trabajo de Tesis doctoral presentado por D. Javier Oltra Cucarella, titulado **“REVISIÓN DE LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL DETERIORO COGNITIVO LEVE: NUEVOS MARCADORES PREDICTIVOS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER”**, ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de la directora de la tesis y que dicho trabajo reúne criterios suficientes para que pueda optar al grado de Doctor por la Universidad de Alicante.

Y para que así conste a efectos de presentación y defensa pública, firmo la presente declaración. En Alicante a 21 de Octubre de 2018.

Directora de la Tesis

Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Dra. Rosario Ferrer Cascales

Los resultados recogidos en la presente Tesis Doctoral han dado lugar a las siguientes aportaciones científicas:

Artículos:

Oltra Cucarella, J., Sánchez-SanSegundo, M., & Ferrer-Cascales, R. (2018). Cognition or genetics? Predicting Alzheimer's disease with practice effects, APOE genotype, and brain metabolism. *Neurobiology of Aging*, 71, 234–240. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.08.004>.

Oltra-Cucarella, J., Ferrer-Cascales, R., Clare, L., Morris, S. B., Espert, R., Tirapu, J., & Sánchez-SanSegundo, M. (2018). Differential effects of cognition-focused interventions for people with Alzheimer's disease. A meta-analysis. *Neuropsychology*, 32(6), 664-679. <https://doi.org/10.1037/neu0000449>.

Oltra-Cucarella, J., Sánchez-SanSegundo, M., Lipnicki, D. M., Sachdev, P. S., Crawford, J. D., Pérez-Vicente, J. A., ... Ferrer-Cascales, R. (2018). Using the base rate of low scores helps to identify progression from amnesic MCI to AD. *Journal of the American Geriatrics Society*, 66(7), 1360–1366. <https://doi.org/10.1111/jgs.15412>.

Oltra-Cucarella, J., Ferrer-Cascales, R., Alegret, M., Gasparini, R., Díaz-Ortiz, L.M., Ríos, R., Martínez-Nogueras, Á.L., Onandia, I., Pérez-Vicente, J.A., Cabello-Rodríguez, L. (In press). Risk of progression to AD for different neuropsychological Mild Cognitive Impairment subtypes. A hierarchical meta-analysis of longitudinal studies. *Psychology and Aging*. <https://doi.org/10.1037/pag0000294>.

Oltra Cucarella, J., Sánchez-SanSegundo, M., Lipnicki, D.M., Lipton, R.B., Katz, M.J., Zammit, A.R., Scarmeas, N., Dardiotis, E., Kosmidis, M.H., Guaita, A., Vaccaro, R., Kim, K.W., Han, J.W., Kochan, N.A., Brodaty, H., Pérez-Vicente, J.A., Cabello-Rodríguez, L., Sachdev, P.S., Ferrer-Cascales, R. (In press). Visual memory tests enhance the identification of amnesic MCI cases at greater risk of Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics*.

Oltra-Cucarella, J., Ferrer-Cascales, R., Sánchez-SanSegundo, M. Regression-based Reliable Change Index for predicting Alzheimer's disease in amnesic Mild cognitive Impairment: the simpler the better, (Under review).

Trabajos presentados a congresos:

Oltra-Cucarella, J., Ferrer-Cascales, R., Sánchez-SanSegundo, M., Pérez-Vicente, JA., Cabello-Rodríguez, L. (2018) Índice de Cambio fiable para la identificación del riesgo de EA en pacientes con DCL amnésico. X Jornadas del Consorcio de Neuropsicología. Almería, 1-3 de Mayo de 2018.

Oltra-Cucarella, J. (2017). Intervenciones eficaces en Alzheimer. Conferencia semi-plenaria. V Congreso Internacional de Psicología del Tucumán, Argentina. 7-9 de Septiembre de 2017.

Oltra-Cucarella, J. (2017). *Memory Impairments in Non-Amnesic MCI: Novel indices for Neuropsychological Assessment*. En el Simposio "Comprehensive evaluation in dementia: integration

of multiple perspectives, variables and indices". 6TH Scientific Meeting of the Federation of the European Societies of Neuropsychology, Maastricht, 13-15 de Septiembre de 2017.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	17
RESUMEN	21
SUMMARY	27
CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN	35
1.1. Deterioro cognitivo asociado al envejecimiento	37
1.1.1. Memoria implícita versus memoria explícita	38
1.1.2. Teorías de memoria episódica	40
1.1.2.1. Modelo estructural de Atkinson y Shiffrin	41
1.1.2.2. Niveles de procesamiento de Craik y Lockhart	42
1.1.3. Demencia	44
1.2. Enfermedad de Alzheimer	48
1.2.1. Alteraciones estructurales	48
1.2.2. Alteraciones cognitivas	50
1.2.3. Intervenciones farmacológicas en la Enfermedad de Alzheimer	53
1.2.4. Intervenciones cognitivas en la Enfermedad de Alzheimer	56
1.2.4.1. Estimulación cognitiva	57
1.2.4.2. Entrenamiento cognitivo	58
1.2.4.3. Rehabilitación cognitiva	59
1.2.5. Eficacia de las técnicas de intervención cognitiva	61
1.3. Deterioro Cognitivo Leve	64
1.3.1. Criterios diagnósticos del Deterioro Cognitivo Leve	66

1.3.2. Deterioro Cognitivo Leve y riesgo de demencia	70
CAPÍTULO 2. OBJETIVOS DE ESTUDIO	73
2.1. OBJETIVOS	75
TRABAJOS PUBLICADOS	79
CAPÍTULO 3. Differential effects of cognition-focused interventions for people with Alzheimer's disease. A meta-analysis	81
CAPÍTULO 4. Risk of progression to AD for different neuropsychological Mild Cognitive Impairment subtypes. A hierarchical meta-analysis of longitudinal studies	85
ABSTRACT	87
CAPÍTULO 5. Using the base rate of low scores helps to identify progression from amnestic MCI to AD	89
CAPÍTULO 6. Cognition or genetics? Predicting Alzheimer's disease with practice effects, APOE genotype and brain metabolism	93
CAPÍTULO 7. Visual memory tests enhance the identification of amnestic MCI cases at greater risk of AD	97
TRABAJOS EN REVISIÓN	101
CAPÍTULO 8. Regression-based Reliable Change Index for predicting Alzheimer's disease in amnestic Mild Cognitive Impairment: the simpler the better	103
CAPÍTULO 9. DISCUSIÓN	107

9.1. Efectos de las distintas intervenciones cognitivas en la Enfermedad de Alzheimer	110
9.2. Deterioro Cognitivo Leve y riesgo de progresión a Enfermedad de Alzheimer	114
9.3. Variabilidad cognitiva, alteraciones de memoria y riesgo de Enfermedad de Alzheimer	117
9.4. Efectos de la práctica, biomarcadores y riesgo de Enfermedad de Alzheimer	123
9.5. Limitaciones de los estudios	126
9.6. Implicaciones clínicas y perspectivas de futuro	128
CAPÍTULO 10. CONCLUSIONES	133
REFERENCIAS	139



A Elena y Emma, mis dos soportes en la adversidad.

A todos los que han confiado en mí.

Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

AGRADECIMIENTOS

Quiero dar mi más sincero y profundo agradecimiento a la directora de esta Tesis Doctoral, la Dra. Rosario Ferrer por todo su cariño, su apoyo y su confianza desde el primer minuto y a lo largo de todo este viaje. Quiero agradecer la libertad que me has brindado para encauzar los diferentes proyectos; la confianza y el apoyo en los momentos buenos y en los malos; tu excelente capacidad para acompañarme en el camino y, a la vez, no dejar que olvidara los límites; la oportunidad que me has brindado de crecer como investigador y como profesional; pero, sobre todo, la calidad humana que has compartido conmigo desde el primer momento. No podría haber encontrado una mejor directora.

Quiero agradecer especialmente a mi mujer y a mi hija, y también a Ángela, el apoyo que me han dado para embarcarme en este proyecto, tanto en los buenos momentos como en los más difíciles. Vuestra paciencia, vuestro sacrificio y vuestro esfuerzo son gran parte de esta tesis. Sin vosotras no habría sido posible.

A mis padres y mis hermanos, que han confiado en mí siempre y me ha brindado la posibilidad de adentrarme en la psicología, de conocer otros países y otros profesionales que tanto me han aportado.

A mis compañeros del hospital José Antonio, Luis, Mariaje, Sebastián, Pedro, Águeda y muchos más, porque con ellos me he convertido en lo que soy y no he dejado de crecer personal y profesionalmente.

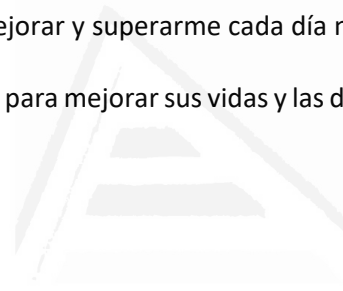
A mis compañeros del departamento Manu, Violeta, Natalia, Nico, Irene y Mar, por ayudarme tanto con mis obligaciones y a mejorar cada día. Pero, sobre todo, a Miriam, por ser una compañera excelente, que sabe sacar lo mejor de cada persona, y que brinda su apoyo y lo mejor de sí misma en cada gesto. Esta tesis no habría sido posible si no hubieras apoyado mis locuras.

Quiero también agradecer a los profesionales con los que he tenido la suerte de colaborar en mis proyectos: Iban Onandia, Ángel Martínez, Rocío Ríos, Montse Alegret, Javier Tirapu, Ruth Gasparini, Leslie Michelle Díaz, Scott Morris, Linda Clare, Perminder Sachdev, John Crawford, Henry Brodaty, Nicky Kochan, Richard Lipton, Mindy Katz, Andrea Zammit, Nik Scarmeas, Efthimios Dardiotis, Mary

Kosmidis, Antonio Guaita, Roberta Vaccaro, Ki Woong Kim, Ji Won Han. De manera especial, quiero dar mi más sincero agradecimiento a Darren Lipnicki, quien me ha ayudado a comprender mejor el arte de la escritura, me ha ayudado a crecer como científico y se ha convertido en un amigo con cada paso. Ojalá algún día llegue a ser un científico de tal calidad. *Everywhere you go, always take the weather with you.*

A Raul Espert, mi profesor, mi mentor, mi amigo, que me inyectó el amor y la pasión por la neuropsicología, confió en mí desde mis inicios y ha sido mi bastón a lo largo de tantos años.

Finalmente, quiero agradecer a mis pacientes de todos estos años que me hayan dado la oportunidad de convertirme en el profesional que soy, me han aportado tanto a cambio de nada, y han hecho que mi interés por mejorar y superarme cada día no flaquee ante las adversidades. Espero sinceramente que esta tesis sirva para mejorar sus vidas y las de muchos otros. A todos, muchas gracias de corazón.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

RESUMEN

La presente tesis doctoral se centra en la investigación sobre los criterios diagnósticos del Deterioro Cognitivo Leve y el análisis de nuevos marcadores predictivos de la Enfermedad de Alzheimer. Este trabajo consta de diez capítulos articulados en los siguientes apartados: a) introducción y objetivos, b) estudios empíricos publicados, c) estudios empíricos en revisión, d) discusión general, limitaciones, implicaciones clínicas y perspectivas de futuro, y e) conclusiones.

Los estudios empíricos que conforman esta tesis doctoral se han centrado en dos colectivos de interés: personas con Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y en personas con Enfermedad de Alzheimer (EA). Los estudios realizados hasta la fecha acerca de la eficacia de las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas en personas con EA no han mostrado un impacto significativo en la independencia y funcionalidad en las actividades de la vida diaria de las personas con EA. Por este motivo, en los últimos años se ha incrementado el interés por identificar de manera precoz a las personas con un alto riesgo de progresión a EA, con el objetivo de proporcionar intervenciones centradas en la prevención de la enfermedad en lugar de proporcionar tratamientos sintomáticos. El DCL como categoría diagnóstica utilizada para identificar a personas con alteraciones cognitivas superiores a lo esperable por edad, que mantienen su independencia en las actividades de la vida diaria, ha mostrado utilidad para identificar a las personas con un riesgo elevado de desarrollar EA. Sin embargo, el DCL no está exento de limitaciones para discriminar a personas sanas de personas con alteración cognitiva, ni tampoco para identificar el tipo de variables más eficaces para estimar el riesgo de progresión a EA. La presente tesis doctoral se centra en el estudio de la necesidad y la utilidad del DCL como entidad diagnóstica para identificar a las personas con mayor riesgo de progresión a EA. Para ello se han determinado cuatro objetivos principales con cinco estudios empíricos. Los principales resultados de cada uno de los estudios aparecen recogidos en los capítulos 3-7. En las dos últimas secciones se discuten los hallazgos más relevantes obtenidos en cada uno de los

estudios empíricos, sus limitaciones, sus implicaciones clínicas y las perspectivas de futuro para las neurociencias en general y la neuropsicología en particular.

En el primer estudio examinamos la eficacia de las diferentes intervenciones cognitivas para personas con EA. En este estudio, en forma de meta-análisis jerárquico, se comparó la eficacia de programas de estimulación cognitiva, entrenamiento cognitivo y rehabilitación cognitiva con grupos placebo en variables relacionadas con la cognición y la funcionalidad en actividades de la vida diaria. En el estudio se controló el efecto de variables que pueden afectar significativamente al tamaño del efecto como la edad, el sexo, el nivel educativo, el riesgo de sesgo, el tamaño de la muestra, la duración de la intervención, la proporción de mortalidad de la muestra o la gravedad de la enfermedad. Los resultados mostraron que los efectos de la estimulación cognitiva y el entrenamiento cognitivo son nulos o irrelevantes en variables cognitivas y funcionales cuando se comparan con grupos placebo. Sin embargo, aunque la rehabilitación cognitiva tampoco mostró efectos significativos en tareas cognitivas estándar, sí mostró efectos significativos relevantes en las tareas entrenadas.

El segundo estudio, centrado en población con Deterioro Cognitivo Leve, analizó mediante meta-regresión jerárquica el riesgo de progresión a Enfermedad de Alzheimer en los cuatro subtipos de DCL: amnésico vs. no-amnésico y de dominio único vs. multidominio. En este estudio se controló el efecto de variables que pueden afectar significativamente el tamaño del efecto como los tamaños de las muestras, la fuente de estudio (clínicas vs. comunidad), el formato de diagnóstico (algoritmo vs. comité de expertos), el diagnóstico ciego de EA o el número de variables incluidas en la evaluación neuropsicológica. Nuestros resultados mostraron que el DCL amnésico presenta un mayor riesgo de progresión a EA que el DCL no-amnésico, sin diferencias entre el DCL amnésico de dominio único y el multidominio, así como la influencia de otras variables en la estimación del riesgo.

En el tercer estudio se analizó la variabilidad normal en personas cognitivamente sanas evaluadas mediante una batería neuropsicológica. Los resultados mostraron que la mayoría de las personas sanas obtienen hasta dos puntuaciones iguales o mayores que 1.5 desviaciones estándar por debajo de la media cuando se aplican nueve tests que evalúan diferentes habilidades cognitivas. Al utilizar tres puntuaciones bajas como criterio diagnóstico de DCL se observó que la identificación de personas con un mayor riesgo de EA fue superior en comparación con los criterios originales y otros criterios estándar para el diagnóstico de DCL.

Los dos últimos estudios analizaron la utilidad de las alteraciones de memoria para identificar a las personas con mayor riesgo de progresión a EA. En concreto, el cuarto estudio analizó los efectos de la práctica en una tarea de memoria verbal en personas cognitivamente sanas, y los resultados se utilizaron para identificar a las personas con DCL que no presentaban efectos de la práctica en la misma tarea. Los efectos de la práctica demostraron ser más eficaces que los datos genéticos (APOE) y de metabolismo cerebral para identificar a las personas con DCL y un mayor riesgo de progresión a EA.

El último estudio analizó la utilidad de las alteraciones en tareas de memoria verbal y de memoria visual para identificar a las personas con DCL y un mayor riesgo de progresión a EA. Los resultados mostraron que las personas con alteraciones de memoria presentan más riesgo de EA que las personas sin alteración cognitiva con independencia del tipo de memoria alterado. Asimismo, las personas con alteraciones verbales o alteraciones visuales presentan un riesgo similar, mientras que las personas con alteraciones verbales y visuales presentan el mayor riesgo de progresión a EA.

En el capítulo 9 se discuten los principales hallazgos obtenidos en cada estudio empírico junto con las limitaciones, las implicaciones clínicas y las perspectivas de futuro, y se sugieren nuevas líneas de investigación que aumenten el conocimiento científico sobre el riesgo de

progresión a EA en personas con DCL. Las conclusiones más relevantes que se pueden extraer de los estudios que conforman esta tesis doctoral son que es necesario incluir la variabilidad normal en el rendimiento en tareas cognitivas para identificar con mayor precisión a las personas con el riesgo más alto de progresión a EA, para lo cual es necesario aplicar conjuntamente tareas de memoria verbal y tareas de memoria visual en la evaluación neuropsicológica. Asimismo, es necesario desarrollar nuevos programas de intervención para personas con EA centrados en sus necesidades y en actividades relevantes para la independencia en las actividades de la vida diaria de estas personas, así como utilizar medidas de evaluación relacionadas con las tareas entrenadas que identifiquen con mayor precisión los efectos de las intervenciones cognitivas.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

SUMMARY

The present doctoral thesis focuses on the review of Mild Cognitive Impairment diagnostic criteria and new predictive markers for Alzheimer's disease. This work consists of 10 chapters structured along the following sections: a) introduction and objectives, b) published empirical studies, c) empirical studies under review, d) general discussion, limitations, clinical implications and future perspectives, and e) conclusions.

The empirical studies included in this doctoral thesis have focused on two groups of interest: people with Alzheimer's Disease (AD) and people with Mild Cognitive Impairment (MCI). To date, studies on the efficacy of pharmacological and non-pharmacological interventions for people with AD have not shown a significant impact on independence and functionality in activities of daily living. For this reason, in recent years there has been an increasing interest in the early identification of people at the greatest risk of progression to AD, with the aim of providing interventions focused on the prevention of the disease instead of providing symptomatic treatments. Mild Cognitive Impairment as a diagnostic category used to identify people with cognitive disorders higher than expected by age who maintain their independence in activities of daily living, has shown utility to identifying people with a high risk of progression to AD. However, MCI has several limitations to discriminate healthy people from people with cognitive impairment, and also to identify the most effective variables to estimate the risk of progression to AD. This doctoral thesis focuses on the study of MCI as a diagnostic entity to identify people with the greatest risk of progression to AD. To this end, 4 main objectives have been determined with 5 empirical studies. The main results of each of the studies are listed in chapters 3-7. In the last two sections we discuss the most relevant findings obtained in each of the empirical studies along with their limitations, their clinical implications and future perspectives for both neurosciences and neuropsychology.

In the first study, we examined the effectiveness of different cognitive interventions for people with AD. In this study, in the form of a hierarchical meta-analysis, we compared the

effectiveness of cognitive stimulation, cognitive training and cognitive rehabilitation compared to placebo for variables related to cognition and functionality in activities of daily living. Controlling the effect of variables that can significantly affect the size of the effect such as age, sex, educational level, risk of bias, sample size, duration of the intervention, the proportion of drop-outs or the severity of the disease, our results showed that the effects of cognitive stimulation and cognitive training were non-significant or irrelevant for cognitive and functional variables when compared with non-cognition focused interventions. However, although cognitive rehabilitation did not show significant effects in standard cognitive tasks either, it did show significant effects in the trained tasks.

The second study analyzed with hierarchical meta-regression the risk of progression to AD in the 4 subtypes of MCI: amnesic vs. non-amnesic and single domain vs. multidomain. Controlling the effect of variables that can significantly affect the size of the effect such as the sample sizes, the source of the sample (clinical vs. community), the diagnostic format (algorithm vs. expert committee), the blindness of assessors or the number of variables included in the neuropsychological battery, our results showed a higher risk of AD for amnesic MCI relative to non-amnesic MCI, without differences between single-domain and multidomain amnesic MCI, as well as the influence of other variables in the estimation of the risk of progression to AD.

In the third study, normal variability was analyzed in cognitively healthy people assessed with a neuropsychological battery that included several tests. The results showed that most healthy people showed up to two low scores when 9 tests were administered. When using three low scores as a diagnostic criterion for MCI, it was observed that the identification of people with the greatest risk of AD was higher in comparison with original criteria and other standard criteria for the diagnosis of MCI.

The last two studies analyzed the usefulness of memory impairments to identify people with the greatest risk of progression to AD. The fourth study analyzed practice effects on a verbal memory task in cognitively healthy people, and the results were used to identify people with MCI who did not have practice effects in the same task. Practice effects proved to be more effective than genetic (APOE) and cerebral metabolism data to identify people with MCI and a greatest risk of AD.

The fifth study analyzed the usefulness of impairments in verbal and visual memory tests to identify people with MCI and the greatest risk of AD. The results showed that people with memory impairments had a greater risk of AD compared to people without cognitive impairment regardless of the type of memory impairment. Likewise, people with verbal or visual impairments showed a similar risk, while people with both verbal and visual impairments had the greatest risk of progression to AD.

Chapter 9 discusses the main findings from in each empirical study, states their limitations, their clinical implications and future perspectives, and suggests new avenues of research to increase scientific knowledge about the risk of AD in people with MCI. The most relevant conclusions from the papers that form this doctoral thesis suggest that normal variability in performance on cognitive tasks must be necessarily taken into account to more precisely identify individuals with the highest risk of progressing to AD, and that both verbal memory and visual memory tests must be included in neuropsychological assessment. New intervention programs for people with AD must be developed that focus on relevant activities targeting specific needs for the patients' independence on activities of daily living. Outcomes related to the trained tasks must be used that identify more precisely the effects of cognitive intervention.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

1.1. Deterioro cognitivo asociado al envejecimiento

Los cambios físicos asociados al envejecimiento se manifiestan en cambios morfológicos a nivel del sistema nervioso central que afectan al normal funcionamiento de las habilidades cognitivas. Estos cambios cognitivos no son generalizados ni afectan a todas las habilidades cognitivas de igual manera. Los aspectos verbales, el conocimiento general y las habilidades numéricas se mantienen relativamente estables a lo largo del envejecimiento. Sin embargo, otras habilidades como la velocidad de procesamiento, la memoria o las funciones ejecutivas presentan un deterioro variable en comparación con edades más jóvenes (Deary et al., 2009).

Las capacidades cognitivas más afectadas por el envejecimiento son la atención y la memoria, aunque ninguna de las dos puede definirse de un modo unitario sino que engloban diferentes procesos especializados que pueden deteriorarse de manera diferente entre individuos o mostrar fluctuaciones en el mismo individuo a lo largo del tiempo (Glisky, 2007). Sin embargo, el deterioro cognitivo asociado a la edad es tan heterogéneo que muchas personas mayores pueden rendir mejor que muchos jóvenes en algunas tareas cognitivas (Craik y Jennings, 1992).

Diversos estudios han mostrado un deterioro del funcionamiento cognitivo a través de tareas que evalúan diferentes áreas y habilidades cognitivas. Así, se ha observado un deterioro en la velocidad de las personas mayores para responder a ítems en tareas de atención selectiva y dividida (Verhaeghen y Cerella, 2002) en relación con una disminución en la velocidad de procesamiento de la información, pero no en tareas de atención sostenida (Glisky, 2007). Una de las habilidades cognitivas donde mayor grado de deterioro se ha encontrado en el envejecimiento es la memoria de trabajo (MT). La MT se define como la capacidad de procesar, mantener y manipular información mentalmente. Este sistema es limitado y comprende varios subsistemas: el bucle articulatorio, la agenda visuoespacial y el sistema supervisor o ejecutivo

central (Baddeley y Hitch, 1974). El deterioro en tareas de MT se ha asociado a alteraciones en los recursos atencionales (Craik, 1986), a la velocidad de procesamiento (Salthouse, 1995), y a deficiencias en el control inhibitorio de información irrelevante que sobrecarga los recursos de la MT (May, Hasher, y Kane, 1999).

1.1.1. Memoria implícita versus memoria explícita

Una de las capacidades cognitivas que ha recibido mayor atención en el estudio neuropsicológico del envejecimiento es la memoria. La memoria es la capacidad cognitiva que permite formar recuerdos, almacenar experiencias y conocimientos, y recuperarlos en cualquier momento posterior (Kester, 2002; Tulving, 2002).

La memoria es una capacidad cognitiva que incluye diferentes sistemas, cada uno de ellos encargado de funciones diferentes aunque funcionan de manera interrelacionada (Tulving, 1993). Se puede identificar diferentes tipos de memoria en función del sistema sensorial (p.ej., memoria auditiva), en función del material trabajado (p.ej., memoria verbal), del tipo de información procesada (p.ej., memoria explícita), o del modo en que la información es procesada (p.ej., memoria de trabajo) (Craik, 1986; Craik y Jennings, 1992; Kester, 2002; Oltra-Cucarella, 2013). Los datos presentados en este trabajo de tesis se centran en el estudio de la memoria explícita.

Una de las divisiones más útiles en el estudio del funcionamiento de la memoria es el relacionado con los sistemas de memoria explícita y memoria implícita, los cuales han demostrado ser sistemas independientes al poder observarse alteraciones diferenciales e independientes (Tulving, 1993). La primera gran diferencia entre la memoria explícita y la memoria implícita se relaciona con el nivel de consciencia del aprendizaje. El sistema de memoria implícita hace referencia a conocimientos adquiridos de manera inconsciente, e

incluye aprendizajes obtenidos a través de la práctica, condicionamiento clásico, condicionamiento operante y *priming*. Los conocimientos y memorias formadas a través del sistema de memoria implícita no son accesibles de manera consciente, aunque produzcan cambios estructurales en los sistemas encefálicos de memoria y cambios conductuales (Craik, 1986; Craik y Jennings, 1992; Oltra-Cucarella, 2013).

El sistema de memoria explícita, por el contrario, hace referencia a los conocimientos y recuerdos formados de manera consciente, e incluye los aprendizajes que pueden ser accedidos de manera voluntaria y verbalizados a voluntad (Craik, 1986; Craik y Jennings, 1992; Oltra-Cucarella, 2013). El sistema de memoria explícita puede dividirse, a su vez, en dos grandes grupos en función del contenido de la información procesada. Cuando el contenido de la información hace referencia a hechos personales y experiencias vividas, hablamos de la *memoria episódica*. La información procesada por la memoria episódica hace referencia al “qué”, al “cuándo” y al “dónde”, y permite al individuo revivir experiencias pasadas e incluso pensar en experiencias futuras al integrar la información disponible en los sistemas mnésicos (Tulving, 1993, 2002). Cuando el contenido de la información hace referencia a conocimientos respecto del mundo, hablamos de *memoria semántica*, e incluye el conocimiento declarativo que los seres humanos tenemos del mundo.

Las áreas anatómicas relacionadas con la memoria episódica y la memoria semántica están relacionadas y, hasta cierto punto, se superponen, aunque existen áreas cerebrales más especializadas para cada uno de los tipos de memoria. Mientras que las áreas cerebrales relacionadas con la memoria semántica se sitúan en zonas heteromodales temporoparietales y el polo temporal anterior (Binder y Desai, 2011; Rogers et al., 2006), la estructura cerebral más ampliamente relacionada con la memoria episódica es el hipocampo, una estructura situada en el interior del lóbulo temporal y que forma parte del sistema límbico (Riedel y Micheau, 2001).

Diversos estudios con personas con lesiones en estas estructuras apoyan el papel de estas áreas cerebrales en los distintos tipos de memoria explícita. Las personas con Demencia Semántica, un tipo de demencia que afecta principalmente al contenido semántico de la memoria, presentan atrofia en los polos temporales anteriores, predominantemente el izquierdo (Rogers et al., 2006). Por el contrario, las personas con afectación de los hipocampos por cirugía de la epilepsia o encefalitis presentan alteraciones predominantemente de la memoria episódica, con buena o relativamente estable capacidad semántica (Tulving, 2002). Dentro de las patologías propias del envejecimiento, la Enfermedad de Alzheimer, caracterizada por una afectación grave de la memoria episódica, afecta principalmente a las estructuras hipocámpicas y del lóbulo temporal (Ropper, Samuels, y Klein, 2014).

1.1.2. Teorías de memoria episódica

Los estudios sobre la memoria episódica no se centran exclusivamente en el tipo de material que procesa y registra. De similar importancia es el conocimiento acerca del funcionamiento de la memoria episódica, de cómo los sistemas cognitivos procesan, registran y almacenan la información. Los estudios acerca del funcionamiento de la memoria episódica han dado lugar a diferentes modelos y teorías que pretenden explicar por los cuales los seres humanos somos capaces de retener una información y olvidar otra. Asimismo, el conocimiento sobre cómo funciona la memoria episódica ha proporcionado conocimientos útiles en la práctica clínica para el desarrollo de técnicas de intervención en pacientes con alteraciones en este tipo de memoria. Aunque no es el tema principal de esta tesis doctoral, a continuación se proporcionará unas breves referencias a los modelos cognitivos más influyentes sobre el funcionamiento de la memoria episódica.

1.1.2.1. Modelo estructural de Atkinson y Shiffrin

Uno de los primeros modelos explicativos del funcionamiento de la memoria episódica, que perdura hasta la actualidad, es el modelo estructural de memoria propuesto por Atkinson y Shiffrin (1968). Se denomina modelo estructural porque, en él, Atkinson y Shiffrin propusieron la teoría de que el funcionamiento de la memoria episódica se podía explicar por características estructurales como la memoria sensorial, el almacén de memoria a corto plazo y el almacén de memoria a largo plazo.

Esta teoría defiende que cualquier estímulo presentado se registra inmediatamente en el canal sensorial apropiado. La información registrada en los canales sensoriales es procesada de manera instantánea y decae rápidamente. El segundo componente de la memoria, el denominado almacén de memoria a corto plazo, es un almacén de memoria de trabajo en el que la información se mantiene durante periodos de tiempo más largos que los registrados por los canales sensoriales, aunque también decae rápidamente. En el almacén de memoria a corto plazo, de manera distinta a lo que ocurre con los canales sensoriales, el tiempo hasta la desaparición de la información depende de procesos subjetivos elaborados por el individuo, por lo que es difícil estimar el tiempo que la información permanecerá en la memoria a corto plazo. Por ejemplo, repetir información internamente puede mantener los ítems en la memoria a corto plazo durante periodos largos aunque después desaparezcan. No obstante, Atkinson y Shiffrin propusieron que la información se podría mantener en la memoria a corto plazo durante un periodo de 15-30 segundos. Si la información no desaparece del almacén a corto plazo es transferida al almacén de memoria a largo plazo, un almacén en el que la información no decae ni desaparece de la misma manera. La información almacenada en el almacén de memoria a largo plazo es prácticamente permanente, aunque pueda ser modificada por la experiencia o difícilmente accesible por interferencia de otra información en uso.

En el modelo estructural de Atkinson y Shiffrin (1968), el flujo de información comienza en el almacén sensorial, pasa por el almacén de memoria a corto plazo y de éste al almacén de memoria a largo plazo; de manera similar, la información almacenada en el almacén de memoria a largo plazo puede pasar al almacén de memoria a corto plazo para ser utilizada, por ejemplo cuando intentamos resolver un problema utilizando conocimientos adquiridos y almacenados previamente.

Sin embargo, investigaciones posteriores han demostrado que el modelo estructural de Atkinson y Shiffrin no puede explicar que cierta información almacenada en el almacén de memoria a corto plazo, incluso procesada y trabajada activamente por el individuo a través de repetición, no acceda al almacén de memoria a largo plazo. Y, más importante todavía, por qué, ante la misma cantidad de exposición al material, se recuerda mucho mejor un tipo de material que otro.

1.1.2.2. Niveles de procesamiento de Craik y Lockhart

El modelo de Atkinson y Shiffrin (1968) es un modelo parsimonioso que explica el funcionamiento de la memoria de manera sencilla y comprensible. No obstante, investigaciones posteriores han demostrado que la operativización de cada componente del modelo estructural es mucho más compleja de lo que el modelo puede explicar.

El interés de los investigadores sobre el funcionamiento de los componentes del modelo estructural se centra en explicar las razones psicológicas de que la información sea transferida, o no lo sea, desde el almacén de memoria a corto plazo al almacén de memoria a largo plazo. Las dos cuestiones más importantes y que han sido objeto de estudios más frecuentemente, aunque no las únicas, hacen referencia a si las limitaciones del almacén de memoria a corto plazo se relacionan con limitaciones de la capacidad o del tiempo. Si las limitaciones del almacén

de memoria a corto plazo se encuentran en la capacidad, es necesario saber cuánta información es capaz de procesar el almacén de memoria a corto plazo para que sea transferida al almacén de memoria a largo plazo. Uno de los trabajos más influyentes en este sentido fue el de Miller (1956), que situó la capacidad del almacén de memoria a corto plazo en 7 ± 2 ítems de información. Sin embargo, investigaciones posteriores han puesto en duda esta alta capacidad y la han situado en 4 ± 2 ítems (Cowan, 2001). Si las limitaciones del almacén de memoria a corto plazo están relacionadas con el tiempo, esto significa que la información decae, o desaparece, en función del tiempo transcurrido.

Sin embargo, este modelo no explica por qué cierta información retenida y repetida durante mucho tiempo es menos probable de ser recordada que otra información procesada durante un breve espacio de tiempo. Además, otras variables como la interferencia proactiva o retroactiva de otros materiales ocurren con el tiempo, por lo que no es posible saber si la desaparición de la huella se debe al paso del tiempo o a que otra información compite con la que se encuentra en el almacén de memoria a corto plazo y la desbanca (Cowan, 2001, 2008).

Otro modelo del funcionamiento de la memoria episódica es el de los niveles de procesamiento de la información propuesto por Craik y Lockhart (1972). Este modelo no utiliza estructuras para explicar el funcionamiento de la memoria, sino que aporta un contexto con el cual comprender por qué una información es más fácilmente recordada que otra sin tener en cuenta el tiempo que ha sido procesada (o ha permanecido en el almacén de memoria a corto plazo) o la cantidad de información procesada (lo cual limitaría la capacidad del almacén de la memoria a corto plazo).

La principal base de la teoría de los niveles de procesamiento es que los estímulos percibidos por los canales sensoriales son analizados a diferentes niveles, siendo los niveles superiores los que más elaboración cognitiva conllevan. El primer análisis se centraría en las

características físicas del estímulo, como su intensidad, características físicas, ángulos, formas o brillo. En niveles posteriores, el estímulo es emparejado con conocimientos almacenados en la memoria a largo plazo para darle un sentido. A mayor nivel de procesamiento, mayor nivel de análisis semántico. De esta manera, la teoría de los niveles de procesamiento defiende que la retención de la información es un continuo que depende de los niveles de procesamiento, aunque variables como la atención al estímulo o el tiempo proporcionado para procesarlo influirán en la probabilidad de almacenarlo. La teoría de los niveles de procesamiento defiende, sin embargo, que si una información es mantenida durante mucho tiempo por repetición de sus características físicas, la probabilidad de olvidarla rápidamente será muy alta. Sólo cuando la información se procesa de manera profunda (semántica) aumenta la probabilidad de memorización. Esta teoría ayuda a comprender por qué es más sencillo recordar una información que otra, o por qué modificar la manera de procesar la información facilita el aprendizaje de la misma información.

Conocer el funcionamiento normal de la memoria es fundamental, sobre todo en la etapa del desarrollo relacionada con el envejecimiento. Las alteraciones de memoria son una de las quejas principales en las personas mayores, y constituyen la principal alteración en la patología cognitiva más prevalente en el envejecimiento: la demencia.

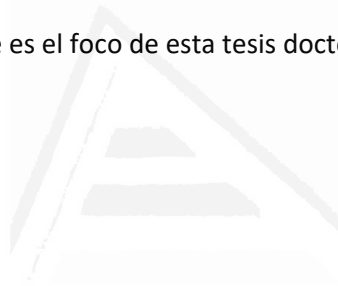
1.1.3. Demencia

El término *demencia* hace referencia a una constelación de signos y síntomas que afectan a las capacidades intelectuales, cognitivas, emocionales, sociales y funcionales. Aunque la demencia puede aparecer en cualquier momento de la vida, y asociarse a diferentes procesos médicos, es más común en el envejecimiento (Ropper et al., 2014).

La demencia se define como un síndrome crónico con afectación del lenguaje, la memoria y otras habilidades cognitivas que interfiere significativamente en la capacidad del individuo de realizar las actividades de la vida diaria. Este síndrome puede deberse a problemas médicos coyunturales o a un proceso neurodegenerativo subyacente. Cuando son otras las causas de la demencia, como podría ser una infección o deficiencia de vitamina B12 o hierro, los síntomas remiten al tratar la enfermedad primaria. Cuando la demencia está causada por un proceso neurodegenerativo, no existe actualmente cura sino tratamientos sintomáticos (Ropper et al., 2014). Las demencias degenerativas se pueden dividir en primarias o secundarias. Las demencias primarias son aquéllas que presentan un patrón propio y reconocible, tanto a nivel estructural como a nivel sintomatológico, y no están causadas por otros procesos. El ejemplo paradigmático de las demencias primarias es la Enfermedad de Alzheimer. Las demencias secundarias son aquéllas que aparecen asociadas a otros procesos médicos, sin el cual no habría aparecido ese tipo de demencia. El ejemplo paradigmático es el Síndrome de Korsakoff, una demencia con afectación predominante de memoria asociada a un consumo crónico y excesivo de alcohol así como a procesos cardiacos con anoxia/hipoxia cerebral continuada (Ropper et al., 2014).

Los criterios diagnósticos de demencia más utilizados son los descritos por el Manual Diagnóstico y Estadístico de la Asociación Americana de Psiquiatría (American Psychiatric Association, 2000, 2013) y los criterios de la Clasificación Internacional de Enfermedades – ICD – de la OMS (WHO, 2004). Ambos sistemas diagnósticos coinciden en que la demencia se define por un conjunto de alteraciones que afectan a diferentes capacidades cognitivas, incluyendo la memoria, el lenguaje, el razonamiento, u otras. El DSM en sus versiones IV-TR y V, donde utilizan el término “*trastorno neurocognitivo mayor*”, indica que el proceso afecta al desempeño habitual en las actividades habituales del individuo y excluye que las alteraciones cognitivas se deban a otras causas (Tabla 1).

Mientras que en la definición de demencia del DSM-IV-TR se exigía una alteración de memoria, la definición más actual del DSM-V exige alteración en una o más capacidades cognitivas. La eliminación del criterio de alteración de memoria se produce por la evidencia de que otros procesos demenciantes pueden aparecer sin alteraciones de memoria en su origen, aunque ésta se vea afectada en el transcurso de la enfermedad (McKeith et al., 2017; Román, 2001). Así, por ejemplo, la demencia aparece desde el inicio o en el transcurso de patologías neurológicas como la Enfermedad de Parkinson (Emre et al., 2007) y otros trastornos del movimiento (Armstrong et al., 2013), la demencia vascular (Román, 2001), la Demencia Frontotemporal de variante conductual (Chare et al., 2014), o las Afasias Progresivas Primarias (Gorno-Tempini et al., 2011). No obstante, la demencia más frecuente en el envejecimiento es la Enfermedad de Alzheimer, que es el foco de esta tesis doctoral.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Tabla 1. Criterios diagnósticos de demencia

Criterios DSM-IV-TR (2000)	Criterios DSM-V (2013)
<i>Demencia</i>	<i>Trastorno neurocognitivo mayor</i>
<p>A. Deterioro cognitivo de</p> <p>1. La memoria y</p> <p>2. Una o más de las siguientes áreas cognitivas: lenguaje, apraxia, agnosia, funciones ejecutivas.</p> <p>B. Las alteraciones cognitivas representan un déficit respecto al nivel previo de actividad y son lo suficientemente graves como para provocar un deterioro significativo de la actividad social o laboral.</p> <p>C. Las alteraciones no aparecen durante un delirium.</p>	<p>A. Evidencias de un declive cognitivo significativo comparado con el nivel previo de rendimiento en uno o más dominios cognitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidad perceptual motora o cognición social) basada en:</p> <p>1. Preocupación en el propio individuo, en un informante que le conoce o en el clínico, porque ha habido un declive significativo en una función cognitiva y</p> <p>2. Un deterioro sustancial del rendimiento cognitivo, preferentemente documentado por un test neuropsicológico estandarizado o, en su defecto, por otra evaluación clínica cuantitativa.</p> <p>B. Los déficits cognitivos interfieren con la autonomía del individuo en las actividades cotidianas (es decir, por lo menos necesita asistencia con las actividades instrumentales complejas de la vida diaria, como pagar facturas o cumplir los tratamientos).</p> <p>C. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un síndrome confusional.</p> <p>D. Los déficits cognitivos no se explican mejor por otro trastorno mental (p. ej., trastorno depresivo mayor, esquizofrenia).</p>

1.2. Enfermedad de Alzheimer

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es la demencia más prevalente en el envejecimiento, y la primera causa de discapacidad en personas mayores. La prevalencia de EA en todo el mundo en 2006 era de 26.6 millones de personas, con un gasto anual estimado de 156 billones de dólares, y con estimaciones de cuadruplicarse en 2050 (Rocca et al., 2011). Estudios españoles años (Lobo et al., 2000) han mostrado una prevalencia del 5.05% en Europa, con valores del 6.88% en países del sur (España, Italia y Grecia). Por edades, la EA tiene una prevalencia del 0.8% entre 65-69 años y aumenta exponencialmente hasta valores del 28.5% para mayores de 90 años (Lobo et al., 2000).

1.2.1. Alteraciones estructurales

A nivel macroestructural, el envejecimiento se relaciona con pérdida de masa encefálica, denominada *atrofia*, en diferentes estructuras, tanto a nivel cortical como a nivel subcortical. Se ha demostrado que diversas áreas cerebrales presentan atrofia durante el envejecimiento normal (Fjell et al., 2009). La atrofia ocurre en mayor medida en la parte medial del giro frontal superior y en áreas del córtex frontal inferior y medial, y en menor medida en el lóbulo temporal. Sin embargo, los cambios estructurales asociados a la EA son más rápidos y afectan, prominentemente, las áreas mediales del lóbulo temporal. Así, mientras que el volumen de atrofia cerebral en personas mayores sanas se encuentra en torno al 1%, las personas con EA sufren una atrofia cercana al 2.5% (Fjell et al., 2009), o incluso entre el 4-8% (Fox y Schott, 2004), en el mismo periodo de tiempo.

Estudios longitudinales con tecnología de alta resolución han demostrado que, durante el envejecimiento normal, el grado de atrofia se sitúa en torno al 0.3-0.5% a la edad de 70 años

o más, con afectación más prominente en los córtex frontal y parietal en comparación con los córtex temporal y occipital (Fox y Schott, 2004).

Los cambios macroestructurales que ocurren en la EA difieren no sólo cuantitativa sino también cualitativamente de los encontrados en el envejecimiento normal (Ohnishi, Matsuda, Tabira, Asada, y Uno, 2001). La atrofia más prominente ocurre en áreas temporales mediales, especialmente en el córtex entorrinal y el hipocampo, dos estructuras relacionadas con el aprendizaje y la memoria (Fox y Schott, 2004). También se ha encontrado un patrón temporal de alteración característico de la EA. Inicialmente, en etapas presintomáticas, aparece una afectación inicial de ambos hipocampos; en pacientes con EA leve se observa, además, atrofia cerebral en áreas temporales laterales y frontales anteriores (Scahill, Schott, Stevens, Rossor, y Fox, 2002). Adicionalmente, se observa una dilatación ventricular mucho mayor que la encontrada en sujetos sanos (Fjell et al., 2009), lo cual indica una expansión del líquido cefalorraquídeo que ocupa el espacio que deja el cerebro atrofiado. Otra característica de la atrofia cerebral encontrada en la EA es que, aunque ocurre en estructuras hipocámpicas y frontales a nivel bilateral, aparece con mayor gravedad en el hemisferio izquierdo (Scahill et al., 2002).

A nivel microestructural, la EA se ha asociado con cambios relacionados con el funcionamiento de diversas proteínas, entre ellas la proteína Beta-Amiloide ($A\beta$) y la proteína TAU. La hipótesis de la cascada de $A\beta$ como etiopatogénesis de la EA ha sido la más comúnmente aceptada (Neve y Robakis, 1998; Selkoe, 2000). Según esta hipótesis, el desequilibrio entre la producción y la eliminación de $A\beta$ conlleva un aumento gradual de los niveles de esta proteína en el espacio intra y extracelular, lo cual produce efectos tóxicos en el funcionamiento cerebral que desembocan finalmente en la manifestación clínica de la EA (Selkoe, 2000). Las manifestaciones microscópicas de la EA son la formación de placas neuríticas de $A\beta$, amiloidosis cerebral y la formación de ovillos neurofibrilares de proteína TAU, las cuales causan muerte

neuronal y neurodegeneración (Kametani y Hasegawa, 2018). No obstante, investigaciones más recientes han demostrado una mayor correlación entre los ovillos neurofibrilares de proteína TAU y la gravedad de la demencia, volviendo el foco hacia las alteraciones de la proteína TAU como uno de los factores principales en el desarrollo de la EA, siendo la acumulación de A β y la neurodegeneración dos factores independientes (Kametani y Hasegawa, 2018; Maccioni, Farías, Morales, y Navarrete, 2010; Neve y Robakis, 1998).

1.2.2. Alteraciones cognitivas

La EA es una enfermedad degenerativa que provoca demencia, la cual incluye alteraciones en varios ámbitos cognitivos y afectación de la capacidad para desempeñar con independencia actividades de la vida diaria. Sin embargo, el diagnóstico fiable de que el proceso subyacente es la EA sólo puede realizarse post-mortem tras un estudio pormenorizado del cerebro. Por lo tanto, los criterios diagnósticos de la EA se centran en información relevante acerca del inicio de la sintomatología, el tipo y progresión de las alteraciones cognitivas y funcionales y la presencia de otros procesos que pudieran explicar la aparición de la sintomatología.

Los criterios diagnósticos más utilizados en el ámbito clínico y de investigación son los propuestos por el National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) y la Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA) (McKhann et al., 1984, 2011). Estos criterios distinguen tres diagnósticos asociados a un nivel de confianza de que la etiología que provoca la demencia es la EA. Para ello, se debe recabar información acerca del funcionamiento cognitivo, el desempeño en las actividades de la vida diaria, información de examen neurológico, y datos de análisis médicos, radiológicos, genéticos y de autopsia.

Tabla 2. Criterios diagnósticos de Enfermedad de Alzheimer.

<p>A. Los criterios para el diagnóstico clínico de EA PROBABLE incluyen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnóstico de demencia establecido mediante examen clínico y documentado con un examen del estado cognitivo utilizando el Mini-Mental State Examination test, la Escala de Demencia de Blessed o algún test similar, y confirmado mediante exploración neuropsicológica. 2. Déficits en dos o más áreas cognitivas. 3. Empeoramiento progresivo de la memoria y otras funciones cognitivas. 4. Ausencia de alteraciones de consciencia. 5. Inicio entre los 40-90 años, más frecuentemente a partir de los 65 años. 6. Ausencia de trastornos sistémicos o enfermedades neurológicas que pudieran explicar por sí mismos los déficits progresivos en memoria y cognición. <p>B. El diagnóstico de EA PROBABLE está apoyado por:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Deterioro progresivo de funciones cognitivas específicas como el lenguaje (afasia), habilidades motoras (apraxia), y perceptivas (agnosia). 2. Alteración de las actividades de la vida diaria y patrones alterados de conducta. 3. Historia familiar de enfermedades similares, particularmente si se confirma en estudios neuropatológicos. 4. Resultados de análisis de laboratorio que muestren: <ol style="list-style-type: none"> a) Punción lumbar normal. b) Patrón normal o cambios inespecíficos en EEG como incremento de actividad de onda lenta. c) Evidencia de atrofia cerebral en TAC con progresión documentada en estudios longitudinales. <p>C. Otras características clínicas consistentes con el diagnóstico de EA PROBABLE, tras la exclusión de causas de demencia diferentes a la EA, incluyen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Periodos de estabilidad durante el curso de la enfermedad. 2. Síntomas asociados de depresión, insomnio, incontinencia, delirios, alucinaciones, explosiones catastróficas verbales, emocionales o físicas, trastornos de la conducta sexual, y pérdida de peso; 	<p>otras manifestaciones neurológicas en algunos pacientes, especialmente en estadios avanzados de la enfermedad, incluyen signos motores como aumento del tono muscular, mioclonías o trastornos de la marcha.</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Crisis epilépticas en estadios avanzados de la enfermedad. 4. TAC normal para la edad del paciente. <p>D. Características que hacen que el diagnóstico de EA PROBABLE sea incierto o poco probable incluyen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Inicio abrupto. 2. Hallazgos neurológicos focales como hemiparesia, pérdida sensorial, déficits del campo visual, y descoordinación en etapas iniciales de la enfermedad. 3. Crisis epilépticas o alteraciones de la marcha al inicio o pronto durante el curso de la enfermedad. <p>E. Diagnóstico clínico de EA POSIBLE:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Se puede realizar en base a un síndrome demenciante, en ausencia de otros trastornos neurológicos, psiquiátricos o sistémicos suficientes para causar demencia, y en presencia de variaciones en el inicio, la presentación y el curso inicial. 2. Se puede realizar en presencia de trastornos sistémicos o cerebrales secundarios suficientes para causar demencia si se considera que no son la causa de la demencia. 3. Debería utilizarse en estudios cuando se identifica un único déficit cognitivo grave que progresa gradualmente, en ausencia de otras causas identificables. <p>F. Criterios para el diagnóstico de EA DEFINITIVA:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Criterios de EA PROBABLE. 2. Evidencia histopatológica obtenida mediante biopsia o autopsia. <p>G. La clasificación de EA con fines de investigación debería especificar características que pudieran diferenciar subtipos del trastorno, tales como:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ocurrencia familiar. 2. Inicio antes de los 65 años. 3. Presencia de trisomía del par 21. 4. Comorbilidad con otros procesos relevantes como, por ejemplo, la Enfermedad de Parkinson.
---	--

Según la clasificación diagnóstica de los criterios NINCDS-ADRDA originales (McKhann et al., 1984), actualizados en 2011 por el Grupo de Trabajo del National Institute on Aging (McKhann et al., 2011), se puede distinguir entre EA posible, EA probable y EA definitiva (Tabla 2). Como criterio general, se deben cumplir los criterios de demencia establecidos en manuales diagnósticos de referencia. El más utilizado a nivel internacional es el DSM (American Psychiatric Association, 2000, 2013). En segundo lugar, el paciente debe presentar un deterioro cognitivo respecto a su funcionamiento habitual en varios dominios cognitivos, siendo la memoria el principal. Estas alteraciones no deben aparecer como consecuencia de otros procesos neurológicos, psiquiátricos o sistémicos, ni durante el transcurso de un delirium o Accidente Isquémico Transitorio. La aparición de las alteraciones cognitivas debe ser lenta, con un curso progresivo e insidioso, durante el cual puede haber periodos de estabilidad cognitiva. Los puntos fundamentales de los criterios diagnósticos de la EA es que se afecta la memoria en un proceso de aparición lenta y empeoramiento progresivo que no pueden explicarse por otras patologías, y que se afecta el rendimiento en las actividades de la vida diaria como criterio de demencia (American Psychiatric Association, 2000, 2013). La distinción entre EA Posible y EA probable se basa en el número y calidad de datos que apoyan que se cumplen estas premisas. Sólo mediante examen biológico post-mortem se puede diagnosticar EA definitiva. Sin embargo, aunque las alteraciones de memoria siguen siendo la presentación cognitiva más frecuente, los criterios diagnósticos de EA más recientes han modificado los criterios cognitivos y han especificado que las alteraciones pueden aparecer en áreas cognitivas como el lenguaje, las habilidades visoespaciales o las funciones ejecutivas (McKhann et al., 2011).

Las quejas cognitivas iniciales más frecuentes en los pacientes con EA y sus familiares hacen referencia a los problemas de memoria episódica y semántica que afectan a la capacidad para codificar y almacenar experiencias, la orientación y las conversaciones. Las manifestaciones clínicas más habituales son la repetición frecuente de las mismas preguntas, el olvido rápido de

información que ha sucedido recientemente, la dificultad para recordar dónde se han dejado objetos, citas futuras o nombres de personas, la incapacidad para recordar la fecha, el día o el mes, y las dificultades para utilizar las palabras adecuadas en las conversaciones (Gold y Budson, 2008; Jahn, 2013), lo que conlleva el uso de frases cortas con muchas pausas, errores gramaticales y léxicos.

Durante las fases iniciales de la EA también aparecen problemas relacionados con la atención, la memoria de trabajo y el funcionamiento ejecutivo. Estas alteraciones se manifiestan clínicamente como dificultades para manejar información mentalmente con un propósito, dificultades para planificar y tomar decisiones, y dificultades para modificar la conducta en función de las demandas del ambiente (Jahn, 2013). A medida que la enfermedad progresa, se agravan las alteraciones iniciales y se afectan otras áreas cognitivas relacionadas con el control motor, las habilidades visuoperceptivas y visuoespaciales, las praxias, el lenguaje y el control emocional. Todas estas alteraciones provocan una pérdida progresiva de la capacidad de realizar las actividades de la vida diaria de manera eficaz, lo que provoca una pérdida de independencia y un aumento progresivo de la necesidad de cuidados especializados tanto para las actividades instrumentales de la vida diaria como para las básicas.

1.2.3. Intervenciones farmacológicas en la Enfermedad de Alzheimer

La principal teoría que dio lugar al desarrollo de fármacos para el tratamiento de la EA sostiene que las principales manifestaciones anatomopatológicas de la EA, en forma de placas de beta-amiloide junto con la presencia de ovillos neurofibrilares de proteína TAU, ocurren de manera predominante en las neuronas colinérgicas del núcleo basal de Meynert, en las que la Acetilcolina (ACh) es el principal neurotransmisor (Francis, Palmer, Snape, y Wilcock, 1999). De

esta manera, los principales fármacos para el tratamiento de la EA se centran en la inhibición de la enzima que degrada la ACh en el espacio sináptico, conocida como acetilcolinesterasa (AChE), permitiendo así una mayor exposición de la ACh para la estimulación de la neurona post-sináptica (Bishara, Sauer, y Taylor, 2015). La Tacrina fue el primer fármaco comercializado para el tratamiento de la EA, aunque ya no se prescribe debido a sus efectos hepato-tóxicos (Bishara et al., 2015).

La siguiente generación de fármacos con mecanismo de acción sobre el sistema colinérgico incluye el donepezilo, la galantamina y la rivastigmina, que son fármacos de tratamiento sintomático que mejoran los síntomas sin modificar el curso de la enfermedad (Massoud y Gauthier, 2010). El donepezilo inhibe selectivamente la acetilcolinesterasa, una enzima encargada de degradación de la ACh. La rivastigmina inhibe la acetilcolinesterasa y también la butirilcolinesterasa, otra enzima encargada de degradar la ACh. Por su parte, la galantamina inhibe la acetilcolinesterasa y actúa también sobre receptores nicotínicos colinérgicos.

Existe en la actualidad un cuarto fármaco para el tratamiento sintomático de las alteraciones cognitivas asociadas a la EA, conocido como memantina, con un mecanismo de acción sobre el sistema glutamatérgico y no sobre el colinérgico. La excito-toxicidad neuronal ocurre cuando hay una exposición excesiva al glutamato o una hiperestimulación de los receptores de glutamato, en especial a través de los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) (Bishara et al., 2015). La memantina es un antagonista del receptor glutamatérgico NMDA (Massoud y Gauthier, 2010).

La eficacia de los tratamientos farmacológicos en la mejoría de las habilidades cognitivas en personas con EA ha sido demostrada en diversos estudios. Un meta-análisis de 15 estudios mostró la eficacia del donepezilo para mejorar las puntuaciones en el ADAS-Cog y el MMSE a 12,

24 y 56 semanas en pacientes con EA leve a moderada, tanto en dosis de 5mg como en dosis de 10mg/día (Birks, 2006). Un meta-análisis de 11 estudios controlados aleatorizados mostró la eficacia de la rivastigmina para mejorar las puntuaciones en el ADAS-Cog y el MMSE a 12, 18 y 26 meses en comparación con placebo, con una mayor eficacia para la dosis de 6-12mg/día en comparación con la dosis 1-4mg/día (Birks, Grimley Evans, Iakovidou, y Tsolaki, 2000). En dos meta-análisis (Hansen et al., 2008; Loy y Schneider, 2004) se mostró la eficacia de la galantamina para mejorar las puntuaciones en el ADAS-Cog a tres y seis meses tras el inicio del tratamiento. En cuanto a la memantina, varios meta-análisis han mostrado su eficacia para mejorar la memoria, lenguaje y praxis en comparación con placebo tras 24 semanas (Emre, Mecocci, y Stender, 2008), así como una menor proporción de pacientes con un empeoramiento clínico (Wilkinson y Andersen, 2007). Los efectos de la memantina se han observado también a nivel de alteraciones neuropsiquiátricas, con los pacientes en tratamiento con memantina mostrando menor frecuencia y gravedad de delirios, agitación y alucinaciones (Gauthier, Loft, y Cummings, 2008; Wilcock, Ballard, Cooper, y Loft, 2008).

Una de las principales críticas a los estudios sobre los tratamientos farmacológicos en la EA es la variable principal utilizada como medida de la eficacia. Las variables cognitivas más ampliamente utilizadas son cuestionarios que evalúan la cognición general, tales como el Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein, Folstein, y McHugh, 1975) y el Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitivo (ADAS-Cog) (Rosen, Mohs, y Davis, 1984). El MMSE consta de 30 ítems que evalúan atención, memoria, lenguaje y praxis, con una puntuación de 0 a 30. El ADAS-Cog consta de 11 tests que evalúan memoria, lenguaje y praxis, con un rango de puntuaciones entre 0 y 70. Puntuaciones de 30 en el MMSE y de 0 en el ADAS-Cog indican normalidad cognitiva, por lo que la eficacia de las intervenciones farmacológicas en la EA se evalúa mediante el incremento de puntuaciones en el MMSE y el decremento de puntuaciones en el ADAS-Cog tras diferentes intervalos de administración del fármaco en estudio. Por lo general, los estudios

sobre la eficacia de los tratamientos farmacológicos han mostrado efectos estadísticamente significativos en pacientes a quienes se les administró el fármaco en comparación con los pacientes que recibieron placebo. Sin embargo, las diferencias estadísticamente significativas no muestran diferencias clínicamente significativas. En uno de los mayores meta-análisis publicados hasta la fecha, que incluía 80 estudios con personas con EA, se analizaron los efectos de los inhibidores de la AChE en el MMSE, y se mostró que el tamaño del efecto en personas que recibieron inhibidores de la AChE frente a quienes recibieron placebo fue de 1.08 puntos tres meses tras el inicio del tratamiento, de 1 punto seis meses tras el inicio del tratamiento, y de 1.10 puntos seis meses tras el inicio del tratamiento (Knight, Khondoker, Magill, Stewart, y Landau, 2018).

Respecto al ADAS-Cog, las mejorías en las puntuaciones tras el tratamiento se sitúan en la mayoría de casos por debajo de los 4 puntos, una diferencia menor a la considerada clínicamente significativa (Lanctôt, Rajaram, y Herrmann, 2009). Estos resultados muestran que la eficacia de los tratamientos farmacológicos para la EA es muy limitada, por lo que se han sugerido otras variables de estudio como el número necesario a tratar para hallar beneficios en un paciente, o situar los cambios en un punto determinado para identificar el número de participantes considerados como respondedores al tratamiento (Lanctôt et al., 2009). Por lo tanto, la evidencia actual sugiere que los efectos de las intervenciones farmacológicas en la EA son, en el mejor de los casos, modestos.

1.2.4. Intervenciones cognitivas en la Enfermedad de Alzheimer

El ámbito eminentemente clínico de la psicología, unido a los efectos modestos de las terapias farmacológicas para el tratamiento de la EA, ha provocado un aumento considerable del interés por desarrollar terapias no farmacológicas centradas en el tratamiento de las

alteraciones cognitivas, conductuales y funcionales para las personas con EA. Dentro de la categoría de terapias no farmacológicas, las intervenciones cognitivas se definen como intervenciones centradas directa o indirectamente en la función cognitiva, en contraposición con terapias centradas en conductas (p. ej., terapia cognitivo-conductual), emociones (p. ej., ansiedad) o en el componente físico (p.ej., deportes) (Bahar-Fuchs, Clare, y Woods, 2013). Las intervenciones cognitivas se realizan generalmente involucrando a las personas con demencia en actividades y discusiones que se realizan habitualmente en formato grupal, con el objetivo de mejorar de manera general el funcionamiento cognitivo y social.

Las intervenciones cognitivas forman parte de las terapias para mejorar el funcionamiento cognitivo en personas con diferentes tipos de lesión cerebral, incluyendo demencias (Bahar-Fuchs et al., 2013), daño cerebral adquirido (Rohling, Faust, Beverly, y Demakis, 2009) o Enfermedad de Parkinson (Watermeyer et al., 2016), por citar algunos ejemplos. Los beneficios de las intervenciones cognitivas se observan en los efectos sobre la ralentización y prevención del deterioro cognitivo, bajo el supuesto de que las funciones que no se utilizan se pierden (Ballard, Khan, Clack, y Corbett, 2011).

Dentro del concepto de intervención cognitiva se pueden encontrar diferentes métodos de actuación, desarrollados en profundidad por Clare y Woods (2004): la estimulación cognitiva, el entrenamiento cognitivo y la rehabilitación cognitiva.

1.2.4.1. Estimulación cognitiva

La estimulación cognitiva es una técnica de intervención que incluye actividades centradas en la puesta en funcionamiento de las capacidades cognitivas de una manera general y desestructurada. Las actividades implementadas en programas de estimulación cognitiva no siguen un protocolo estandarizado, no se adecúan al funcionamiento general de la persona con

demencia y suelen desarrollarse en formato grupal. Ejemplos de actividades de estimulación cognitiva son lectura de periódicos, baile, conversaciones sobre distintas temáticas, pintura, música, talleres de costura, o terapias con animales. Durante el desarrollo de las actividades de estimulación cognitiva el/la terapeuta pretende poner en marcha las capacidades cognitivas conservadas, integrándolo en el grupo y acoplado su participación al nivel de desempeño de cada paciente. Es evidente, pues, que las actividades de estimulación cognitiva no estimulan de manera específica ninguna área cognitiva.

1.2.4.2. Entrenamiento cognitivo

El entrenamiento cognitivo, a diferencia de la estimulación cognitiva, es un tipo de intervención centrada en el funcionamiento de áreas cognitivas específicas como la memoria, el lenguaje, la orientación, la planificación o la atención. Para desarrollar programas de entrenamiento cognitivo, el/la terapeuta evalúa el funcionamiento de las diferentes áreas cognitivas mediante el uso de tests y baterías estandarizadas como medida objetiva del funcionamiento. Posteriormente, las actividades incluidas en los programas de entrenamiento cognitivo se centran en un área cognitiva concreta mediante ejercicios estandarizados. Esta estandarización permite objetivar la dificultad de la tarea mediante estrategias como el aumento o la disminución de la cantidad de ítems presentados o el tiempo establecido para realizar la actividad. Durante los programas de entrenamiento cognitivo, cada área cognitiva se trabaja de manera aislada, generalmente de manera individual y de manera secuencial, de forma que no se trabaja un área cognitiva hasta haber terminado de trabajar otras anteriores. Las tareas y actividades incluidas en los programas de entrenamiento cognitivo son tareas artificiales creadas para estimular el funcionamiento de una habilidad concreta (p.ej., cálculo), aunque plataformas más actuales permiten simular contextos más realistas con el objetivo de aumentar la función ecológica de la intervención. Ejemplos de programas de entrenamiento

cognitivo incluyen programas de Terapia Orientada a la Realidad (Spector, Davies, Woods, y Orrell, 2000) o programas de ejercicios de lápiz y papel diseñados para estimular funciones cognitivas específicas (Bergamaschi et al., 2013; Davis, Massman, y Doody, 2001; Farina et al., 2002, 2006; Jelcic et al., 2012; Muñiz et al., 2015; Olazarán et al., 2004; Tárraga et al., 2006), los cuales pueden administrarse también por ordenador (Cipriani, Bianchetti, y Trabucchi, 2006; Hofmann et al., 2003).

1.2.4.3. Rehabilitación cognitiva

La rehabilitación cognitiva hace referencia a un método de intervención centrado en actividades concretas y relevantes para la persona con alteraciones cognitivas (Clare y Woods, 2004). Este método de intervención tiene diferencias significativas respecto a la estimulación cognitiva y el entrenamiento cognitivo. En primer lugar, la rehabilitación cognitiva se centra en actividades concretas relevantes para la persona y relacionadas con el funcionamiento cotidiano. Para la identificación de estas actividades, el/la terapeuta trabaja en conjunto con la persona con deterioro cognitivo y con sus familiares, por lo que las áreas de intervención no surgen directamente de la evaluación neuropsicológica.

En segundo lugar, las técnicas de intervención utilizadas en la rehabilitación cognitiva difieren sustancialmente de los ejercicios y tareas incluidos en los programas de entrenamiento cognitivo. Las técnicas de intervención utilizadas son las técnicas basadas en la evidencia, contrastadas empíricamente para mejorar el rendimiento en la actividad concreta trabajada en cada momento (Clare y Woods, 2004). Por tanto, las técnicas empleadas en la rehabilitación cognitiva pretenden mejorar el funcionamiento en esa tarea concreta, sin esperar una generalización a otras tareas relacionadas con la misma capacidad cognitiva. Mientras que el entrenamiento cognitivo se fundamenta en que una actividad repetida centrada en una

habilidad cognitiva (p.ej., la memoria) mejorará el funcionamiento general de esa habilidad, y por tanto cualquier actividad basada en esa habilidad mejorará, la rehabilitación cognitiva se centra en actividades concretas para mejorar el funcionamiento cotidiano en esa actividad específica (Clare et al., 2010; Clare, Wilson, Carter, y Hodges, 2003).

La tercera diferencia sustancial respecto a los programas de estimulación cognitiva y entrenamiento cognitivo se relaciona con las medidas utilizadas para analizar la eficacia de las intervenciones. Mientras que los programas de estimulación cognitiva y entrenamiento cognitivo utilizan medidas obtenidas de tests cognitivos de funcionamiento general como el Mini-Mental State Examination o el ADAS-Cog, o tests de rendimiento específico de habilidades cognitivas como tests de memoria o atención, la eficacia de los programas de rehabilitación cognitiva se evalúan mediante cuestionarios de satisfacción y de funcionamiento en las actividades relevantes trabajadas en el programa de rehabilitación. Clare y sus colaboradores (2010) utilizaron el Canadian Occupational Performance Measure para evaluar objetivos relevantes relacionados con el autocuidado, las actividades de ocio y la productividad. Thivierge y sus colaboradores (2014) utilizaron el Direct Measure of Training para evaluar el grado de asistencia necesaria en diferentes actividades de la vida diaria relevantes para las personas con EA.

La literatura científica acerca de las diferentes técnicas de intervención cognitiva muestra un mayor número de publicaciones sobre programas de estimulación cognitiva y de entrenamiento cognitivo en comparación con la rehabilitación cognitiva. Sin embargo, la rehabilitación cognitiva también ha sido utilizada en muestras de personas con EA (Amieva et al., 2016; Clare et al., 2010, 2017; Thivierge et al., 2014) o Enfermedad de Parkinson (Watermeyer et al., 2016). No obstante, son necesarios más estudios sobre la eficacia de este tipo de intervención para mejorar las variables cognitivas y funcionales en personas con EA.

1.2.5. Eficacia de las técnicas de intervención cognitiva

Multitud de estudios han demostrado que el rendimiento en tareas cognitivas utilizadas para evaluar el funcionamiento cognitivo general o el funcionamiento de habilidades cognitivas concretas es superior al finalizar el estudio en personas que reciben estimulación cognitiva o entrenamiento cognitivo en comparación con quienes no reciben ninguna intervención (Baglio et al., 2015; Bergamaschi et al., 2013; Davis et al., 2001; Farina et al., 2006; Fernández-Calvo et al., 2015; Galante, Venturini, y Fiaccadori, 2007; Heiss et al., 1993; Heiss, Kessler, Mielke, Szelies, y Herholz, 1994; Jelcic et al., 2012; Muñiz et al., 2015; Olazarán et al., 2004; Tárraga et al., 2006; Viola et al., 2011). En estos estudios, la eficacia de la intervención se analizó mediante tests como el MMSE, el ADAS-Cog, el Verbal Selective Reminding Tets, el subtest de Memoria Lógica de la Wechsler Memory Scale, el Hopkins Verbal Learning Test, la batería Rivermead Behavioral Memory Test o el Rey Auditory Verbal Learning Test. Sin embargo, otros estudios con muestras grandes no han mostrado eficacia del entrenamiento cognitivo o la estimulación cognitiva frente a quienes no recibieron tratamiento (Amieva et al., 2016).

Varias revisiones y meta-análisis han intentado sintetizar la evidencia disponible acerca de la eficacia de las intervenciones cognitivas en la EA, con resultados dispares e incluso contradictorios. En la revisión de Olazarán et al. (2010) se analizaron 179 estudios controlados aleatorizados (13 estudios de bajo riesgo de sesgo y 166 estudios de alto riesgo de sesgo) que evaluaban la eficacia de intervenciones no-farmacológicas en personas con EA, entre las que se incluían el entrenamiento cognitivo, intervenciones conductuales, estimulación cognitiva, estimulación eléctrica transcutánea, ejercicio físico, música, reminiscencia, entrenamiento en actividades de la vida diaria, masaje, terapia recreativa, uso de luz, estimulación multisensorial, psicoterapia, acupuntura, estimulación magnética transcraneal, relajación muscular e intervenciones multicomponentes. Olazarán y sus colaboradores (2010) encontraron mejoras en habilidades cognitivas tras el uso de entrenamiento cognitivo y de estimulación cognitiva en

memoria, atención, orientación, lenguaje y funcionamiento general. También hallaron un efecto sobre la institucionalización, con un retraso en la misma cuando se aplicaba apoyo, información y soporte a los cuidadores principales. Asimismo, también observaron resultados positivos del entrenamiento en actividades de la vida diaria como la incontinencia urinaria, autonomía funcional, independencia en la alimentación y en la localización de espacios.

Sitzer, Twamley y Jeste (2006) realizaron un meta-análisis de 17 estudios, de los cuales dos proporcionaban varios grupos de comparación que fueron utilizados como estudios independientes, lo cual aumentó la muestra a 19 estudios. De los 19 estudios incluidos, 5 fueron categorizados como de bajo riesgo. Sitzer et al. (2006) observaron un tamaño del efecto global moderado, sin diferencias entre los que comparaban la intervención con un grupo en lista de espera y los que la comparaban con un grupo placebo. Asimismo, las intervenciones realizadas de manera individual no mostraron un beneficio estadísticamente superior a las intervenciones realizadas en formato grupal. Cuando los análisis se realizaron en los 5 estudios de bajo riesgo de sesgo, el tamaño del efecto se redujo hasta categorizarse como irrelevante ($d = 0.16$). Sus datos mostraron efectos no significativamente diferentes de 0 en la mayoría de tests cognitivos, aunque sí encontraron un efecto moderado en actividades de la vida diaria.

Una revisión Cochrane (Bahar-Fuchs et al., 2013) realizó un meta-análisis de 11 estudios controlados aleatorizados, de los cuales 10 fueron categorizados como de alto riesgo de sesgo y uno como de riesgo desconocido. Los análisis de Bahar-Fuchs y sus colaboradores (2013) mostraron que el entrenamiento cognitivo no proporcionó diferencias significativas respecto a las condiciones de control en ninguna de las variables principales o secundarias, lo cual los llevó a concluir que el entrenamiento cognitivo no produjo efectos positivos ni adversos en personas con EA o demencia mixta para mejorar las variables cognitivas o relacionadas con el funcionamiento en actividades de la vida diaria. En su revisión, tan sólo pudieron incluir un estudio de rehabilitación cognitiva, lo cual impidió realizar un metaanálisis. Este estudio (Clare

et al., 2010) mostró beneficios a corto y medio plazo en competencias y satisfacción para realizar objetivos personales significativos, memoria y calidad de vida general.

En una revisión de Oltra-Cucarella et al. (2016) se analizaron 67 variables cognitivas y 20 variables funcionales de 19 estudios. La diferencia de este meta-análisis respecto a los meta-análisis previos es que los análisis se realizaron de manera independiente para las variables cognitivas y funcionales controlando los potenciales factores de sesgo de los estudios: aleatorización, independencia de los evaluadores y el grupo de comparación. Oltra-Cucarella et al. (2016) encontraron que el tamaño del efecto global fue pequeño ($d = 0.30$) y con alta heterogeneidad. Específicamente, no hubo efectos significativos para el MMSE, el ADAS-Cog o las variables funcionales. No hallaron diferencias significativas en ninguna de las variables utilizadas entre estudios aleatorizados y no aleatorizados, estudios con evaluadores independientes o estudios sin evaluadores independientes, o en función del grupo de control utilizado, con tamaños del efecto entre irrelevantes y pequeños para las variables cognitivas y funcionales.

Sin embargo, una de las limitaciones del meta-análisis de Oltra-Cucarella y sus colaboradores (2016) es que no se pudo comparar de manera directa la intervención experimental con los grupos de control, puesto que en algunos estudios se comparaba el entrenamiento cognitivo con un grupo que recibía placebo mientras que en otros estudios se comparaba el entrenamiento cognitivo con otro programa de entrenamiento cognitivo.

Todo lo anterior muestra que el efecto diferencial de cada uno de los tipos de intervención cognitiva en la EA no ha podido ser analizado hasta la fecha, dejando abierto el debate no sólo acerca de la eficacia de las distintas intervenciones cognitivas en la EA sino también sobre si los efectos sobre las variables cognitivas o funcionales difieren entre los programas de intervención cognitiva.

1.3. Deterioro Cognitivo Leve

Estudios recientes han mostrado que los cambios cerebrales ocurridos en personas con EA aparecen al menos 11 años antes de la aparición de los síntomas clínicos (Bateman et al., 2012; Beason-Held et al., 2013). Estos datos, unidos a la falta de evidencia sobre la eficacia de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas que retrasen el deterioro progresivo de las capacidades cognitivas y funcionales, tuvieron como consecuencia que la comunidad científica se centrara en analizar el envejecimiento normal y patológico en personas sin una demencia establecida, con el fin de identificar marcadores útiles para la identificación precoz de la EA. En la actualidad, el término clínico y de investigación utilizado para identificar a personas mayores con un envejecimiento cognitivo peor al esperado para su edad aun sin cumplir criterios de demencia es del de Deterioro Cognitivo Leve.

El término Deterioro Cognitivo Leve (DCL) es un término relativamente reciente bajo el cual se engloba a un grupo de personas con deterioro cognitivo superior a lo esperable para su edad, su nivel educativo y su funcionalidad diaria que no cumplen criterios de demencia. Previamente a la utilización del término DCL aparecieron en la literatura términos como *olvidos benignos de la senectud* (Flicker, Ferris, y Reisberg, 1991), *deterioro de la memoria debido a la edad*, *deterioro cognitivo debido a la edad* o *deterioro cognitivo – no demencia* (Petersen, 2004). El término *deterioro cognitivo leve* apareció en 1988 (Reisberg et al., 1988), aunque hacía referencia al estadio 3 de la escala Global Deterioration Scale (descrita como “confusión precoz con alteraciones manifiestas pero sutiles”) y al deterioro cognitivo como una de las características de estas personas y no como un constructo en sí mismo (Petersen et al., 2009). Por tanto, el término deterioro cognitivo leve se utilizaría para las manifestaciones cognitivas del envejecimiento patológico precoz y de baja gravedad, mientras que el término Deterioro Cognitivo Leve (DCL, en mayúscula) se utilizaría para referirse a una etiqueta diagnóstica con

características propias. Petersen y colaboradores fueron los primeros en utilizar el término DCL para referirse a un estadio intermedio entre el envejecimiento normal y la demencia:

“Mild cognitive impairment can be defined as a state in which a single cognitive function, usually memory, is impaired to an extent that is greater than would be anticipated for age, yet the patient does not meet criteria for dementia. These patients are probably at increased risk of developing dementia in subsequent years but are otherwise functioning reasonably well”

(Petersen et al., 1997, p. 66)

Petersen y sus colaboradores (1995) publicaron la primera aproximación al DCL como entidad diagnóstica, identificando las siguientes características:

1. Los pacientes presentaban quejas subjetivas acerca del funcionamiento cognitivo, generalmente relacionadas con la memoria.
2. Los resultados de los tests de screening cognitivo (MMSE) se situaban dentro de la normalidad.
3. El rendimiento en tareas de memoria se situaba generalmente más de 1.5 desviaciones estándar (DE) por debajo de la media en relación con un grupo normativo cuyas puntuaciones estaban corregidas por edad y nivel educativo, similar a la de las personas con EA.
4. La función cognitiva general mediante tests de inteligencia era similar a la de los sujetos considerados normales.
5. Las actividades de la vida diaria se encontraban generalmente preservadas, bien mediante entrevista o mediante la aplicación de escalas funcionales.
6. Estas personas no cumplían criterios de demencia según el Manual Diagnóstico y Estadístico DSM-III.

7. En la escala Clinical Dementia Rating Scale (CDR), estos pacientes puntuaban 0.5.

Los hallazgos principales del estudio de Petersen y sus colaboradores fue la demostración empírica de que las personas diagnosticadas de DCL amnésico, al existir una alteración objetiva en tareas de memoria, presentaron un riesgo de desarrollar EA (entre el 10-15% anual) estadísticamente mayor que las personas categorizadas como controles (1-2% anual), siendo los datos genéticos de APOE4 los que mayor valor predictivo mostraron.

1.3.1. Criterios diagnósticos del Deterioro Cognitivo Leve

El artículo de Petersen y sus colaboradores de 1999 es el considerado como el primer trabajo con criterios diagnósticos del DCL de tipo amnésico (Petersen et al., 1999, 2009). Estos criterios diagnósticos se resumen en 5 puntos:

- Quejas de memoria, preferiblemente corroboradas por un informador.
- Alteraciones de memoria documentadas mediante valores de referencia apropiados.
- Rendimiento normal en áreas diferentes a la memoria.
- Preservación general de las actividades de la vida diaria.
- Ausencia de demencia.

Puesto que la categoría DCL se había estudiado como una etapa intermedia entre el envejecimiento normal y la EA, los criterios estaban sesgados hacia alteraciones de memoria que son la manifestación más frecuente en la EA.

No obstante, estos criterios fueron fruto de críticas debido a la vaguedad en la operacionalización de los mismos, la inclusión de personas con problemas de memoria dentro de la categoría de alteraciones de memoria, los datos contradictorios relacionados con el

funcionamiento cerebral medido mediante tomografía computarizada por emisión de fotón simple (SPECT), y en su uso para identificar a personas con un perfil cognitivo similar que progresaban a demencias diferentes a la EA (Ritchie y Touchon, 2000).

En 2004, un equipo de expertos multidisciplinar e internacional de Asia, Australia, Europa y Norteamérica se reunió en Estocolmo para integrar perspectivas clínicas y epidemiológicas acerca del concepto de DCL (Winblad et al., 2004). Las conclusiones más importantes fueron 1) que el DCL es una categoría diagnóstica utilizada para referirse a personas sin demencia, pero con alteraciones cognitivas medibles y con un riesgo elevado de desarrollar demencia, 2) que la presentación clínica del DCL es heterogénea, pudiendo ser la memoria la principal alteración o pudiendo presentar inicialmente alteraciones en otras áreas cognitivas, 3) que no existe evidencia para recomendar un punto de corte concreto para definir la alteración cognitiva, ni tests específicos para utilizar en la evaluación neuropsicológica, 4) que la decisión última del diagnóstico de DCL es clínica, y 5) que la evaluación clínica debe incluir tanto pruebas cognitivas como funcionales.

Winblad y colaboradores (2004) publicaron una revisión de los criterios diagnósticos, cuyas principales diferencias respecto a los criterios de Petersen de 1999 fueron la introducción de quejas de memoria de un informador y no sólo del propio paciente, y que la alteración objetiva podía darse tanto en tareas de memoria como en tareas que evalúan otras áreas cognitivas. Asimismo, incluyeron como fuente de alteración objetiva la evidencia de deterioro progresivo en evaluaciones sucesivas. De estos criterios surgieron nuevos términos de clasificación del DCL como entidad diagnóstica. Cuando la alteración se encontraba en tareas de memoria, la etiqueta diagnóstica era DCL amnésico, mientras que el DCL no-amnésico se utilizaba cuando la alteración aparecía en tareas que medían habilidades cognitivas diferentes a la memoria. Tanto el DCL amnésico como el DCL no-amnésico podían dividirse, a su vez, en DCL de dominio único o DCL multidominio. La etiqueta diagnóstica DCL amnésico de dominio único

se utilizaba cuando únicamente se encontraba alteración en tareas de memoria, mientras que se utilizaba la etiqueta DCL amnésico multidominio cuando tanto la memoria como otras áreas cognitivas presentaban alteración. Cuando la alteración se encontraba en una única tarea que medía un dominio cognitivo diferente a la memoria se utilizaba la etiqueta DCL no-amnésico de dominio único, mientras que la etiqueta DCL no-amnésico multidominio se reservaba para los casos en los que dos o más tareas que evaluaban habilidades cognitivas diferentes a la memoria presentaban alteración. Asimismo, se incluyó como causa del DCL otras etiologías distintas a los procesos neurodegenerativos, tales como la depresión o la ansiedad. Sin embargo, tal como ocurre con los criterios originales del Petersen de 1999, no se sugiere ninguna prueba en concreto ni ningún punto de corte específico para interpretar la alteración objetiva en tareas cognitivas.

Uno de los principales problemas de los criterios diagnósticos del DCL, en cuanto a la evaluación cognitiva se refiere, es el hecho de interpretar que existe alteración cognitiva cuando el rendimiento se sitúa más de 1DE o más de 1.5DE por debajo de la media en una única prueba. Cuando se administra una única prueba cognitiva y la distribución de frecuencias de las puntuaciones sigue la curva normal, la probabilidad de obtener una puntuación situada 1DE por debajo de la media es del 16%, mientras que la probabilidad de obtener una puntuación 1.5DE por debajo de la media es del 7%. Sin embargo, varios estudios han demostrado que el número de puntuaciones bajas, con independencia del punto de corte utilizado, aumenta considerablemente en relación directa con el número de tests aplicados. Así, se ha demostrado que el porcentaje de personas cognitivamente sanas que obtienen tres o más puntuaciones bajas en una batería de 5 o más tests asciende al 26.4% (Palmer, 1998), llegando incluso al 51.1% cuando el punto de corte se sitúa en 1DE por debajo de la media (Binder, Iverson, y Brooks, 2009). Recientes actualizaciones de los criterios diagnósticos incluyeron la posibilidad de obtener alguna puntuación baja en las pruebas neuropsicológicas como parte del

envejecimiento normal, y modificaron el criterio de alteración objetiva (Bondi et al., 2014; Edmonds et al., 2016; Jak et al., 2016). Para ello, utilizaron una batería con 6 pruebas que evaluaban tres áreas cognitivas: memoria, atención y lenguaje, y definieron las puntuaciones bajas como puntuaciones situadas 1DE por debajo de la media. Los criterios de Jak/Bondi interpretaban como alteración objetiva dos puntuaciones bajas dentro del mismo dominio, o una puntuación baja por dominio. Así, cuando el sujeto obtenía una puntuación baja en dos dominios no se consideraba como alteración sino como un rendimiento dentro de la normalidad. Estos autores mostraron que sus criterios identificaron mejor que los criterios de Petersen a las personas con DCL que presentaban un mayor riesgo de progresión a EA, con una tasa de falsos DCL del 24% de los criterios de Petersen en comparación con los criterios de Jak/Bondi (Jak et al., 2009).

Sin embargo, los criterios de Jak/Bondi presentan graves limitaciones a tener en cuenta. En primer lugar, basan el criterio de dos puntuaciones bajas dentro de un dominio en los hallazgos de Palmer y sus colaboradores (1998), quienes encontraron que el porcentaje de personas que obtenían puntuaciones bajas en dos o más tareas de memoria se situaba en el 6.1%. Sin embargo, Palmer y sus colaboradores (1998) interpretaron una puntuación baja como al menos 1.28DE por debajo de la media, por lo que el uso de 1DE en dos tareas dentro del mismo dominio cognitivo no tiene base empírica. Asimismo, la batería de tests utilizada para analizar los criterios de Jak/Bondi incluye únicamente seis medidas, lo cual limita la evaluación al uso del mismo número y tipo de tests. Sin embargo, la práctica clínica y la investigación muestra con claridad que el número de tests utilizados en la evaluación neuropsicológica difiere sustancialmente de 6, por lo que el uso de los criterios de Jak/Bondi no puede ser generalizado a otras baterías.

1.3.2. Deterioro Cognitivo Leve y riesgo de demencia

La utilidad clínica de la diferenciación entre tipos amnésico y no-amnésico, y subtipos de dominio único o multidominio, reside en la capacidad de identificación del proceso subyacente y la predicción del desarrollo de la sintomatología (Winblad et al., 2004). De esta manera, la patología subyacente al DCL amnésico sería la Enfermedad de Alzheimer, mientras que el DCL no-amnésico podría estar relacionado con trastornos neuropsiquiátricos, problemas vasculares o metabólicos u otros procesos neurodegenerativos diferentes a la EA, por lo que la predicción se aleja de la EA en el DCL no-amnésico. El punto en común de ambos tipos de DCL es que el subtipo multidominio se considera una variante más grave que el de dominio único, por lo que se le confiere un mayor riesgo de progresión según el proceso subyacente que lo provoque. Diversos estudios avalan estas predicciones, asociando el DCL amnésico con un mayor riesgo de progresión a EA en comparación con otras demencias (Busse, Bischkopf, Riedel-Heller, y Angermeyer, 2003a, 2003b), y asociando el DCL no-amnésico con un mayor riesgo de desarrollar Demencia con Cuerpos de Lewy con comparación con EA (Ferman et al., 2013). Sin embargo, otros estudios han encontrado un riesgo elevado de desarrollar EA en todos los subtipos de DCL (Espinosa et al., 2013; Han et al., 2012; Rountree et al., 2007).

En cuanto a la utilidad de la subdivisión de los tipos de DCL en dominio único o multidominio, un meta-análisis (Mitchell y Shiri-Feshki, 2009) mostró un mayor riesgo de progresión a demencia en los grupos de DCL amnésico de dominio único (riesgo anual del 11.7%) y multidominio (riesgo anual del 12.2%) frente al DCL no-amnésico (riesgo anual del 4.1%), sin diferencias significativas entre los subtipos de DCL amnésico.

Los datos empíricos sobre los criterios diagnósticos del DCL y el riesgo de progresión a demencia para cada uno de los subtipos señalan que la predicción del riesgo de desarrollar un tipo de demencia u otro en función de la división del DCL en amnésico frente a no-amnésico, y de dominio único frente a multidominio, no es del todo clara. Por lo tanto, aunque los criterios

diagnósticos del DCL han mostrado utilidad para la identificación de las personas con un riesgo elevado de desarrollar demencia o EA, es necesario analizar con más detalle si el riesgo de EA difiere según el subtipo de DCL y comprobar si otros criterios diagnósticos que tengan en cuenta la variabilidad normal del rendimiento cognitivo durante el envejecimiento mejoran la capacidad predictiva del constructo Deterioro Cognitivo Leve.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

CAPÍTULO 2. OBJETIVOS DE ESTUDIO

2.1. OBJETIVOS

La presente tesis doctoral se centra en el estudio de la eficacia de las intervenciones cognitivas en personas con Enfermedad de Alzheimer (EA), así como en el análisis de los factores cognitivos asociados al riesgo de progresión a EA desde el Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y de nuevos métodos para identificar a las personas con DCL y un mayor riesgo de EA. Para ello se han determinado 5 objetivos de investigación, cada uno de los cuales constituye un estudio científico.

El primer estudio comparó, a través de técnicas de meta-regresión, el tamaño del efecto de las intervenciones cognitivas en las que se realizaba Entrenamiento cognitivo y Estimulación cognitiva en comparación con intervenciones no centradas en cognición. El segundo estudio analizó, a través de técnicas de meta-regresión, el riesgo de progresión a EA para los distintos subtipos de DCL, incluyendo covariables que pueden afectar y sesgar las estimaciones del riesgo. El tercer y cuarto estudio analizaron nuevos métodos para la identificación de personas con DCL y un mayor riesgo de progresión a EA, para los cuales se obtuvieron nuevos métodos diagnóstico que contemplan la variabilidad normal en una batería de tests neuropsicológicos, así como la identificación de alteraciones de memoria mediante la ausencia de efectos de la práctica en dos evaluaciones sucesivas. El quinto estudio analizó, a través de análisis de supervivencia, las posibles diferencias en el riesgo de progresión a EA para tres subtipos de DCL amnésico, así como la influencia de covariables que pueden sesgar las estimaciones del riesgo de EA.

Objetivo 1. Analizar la eficacia de las intervenciones cognitivas en la Enfermedad de Alzheimer (estudio 1).

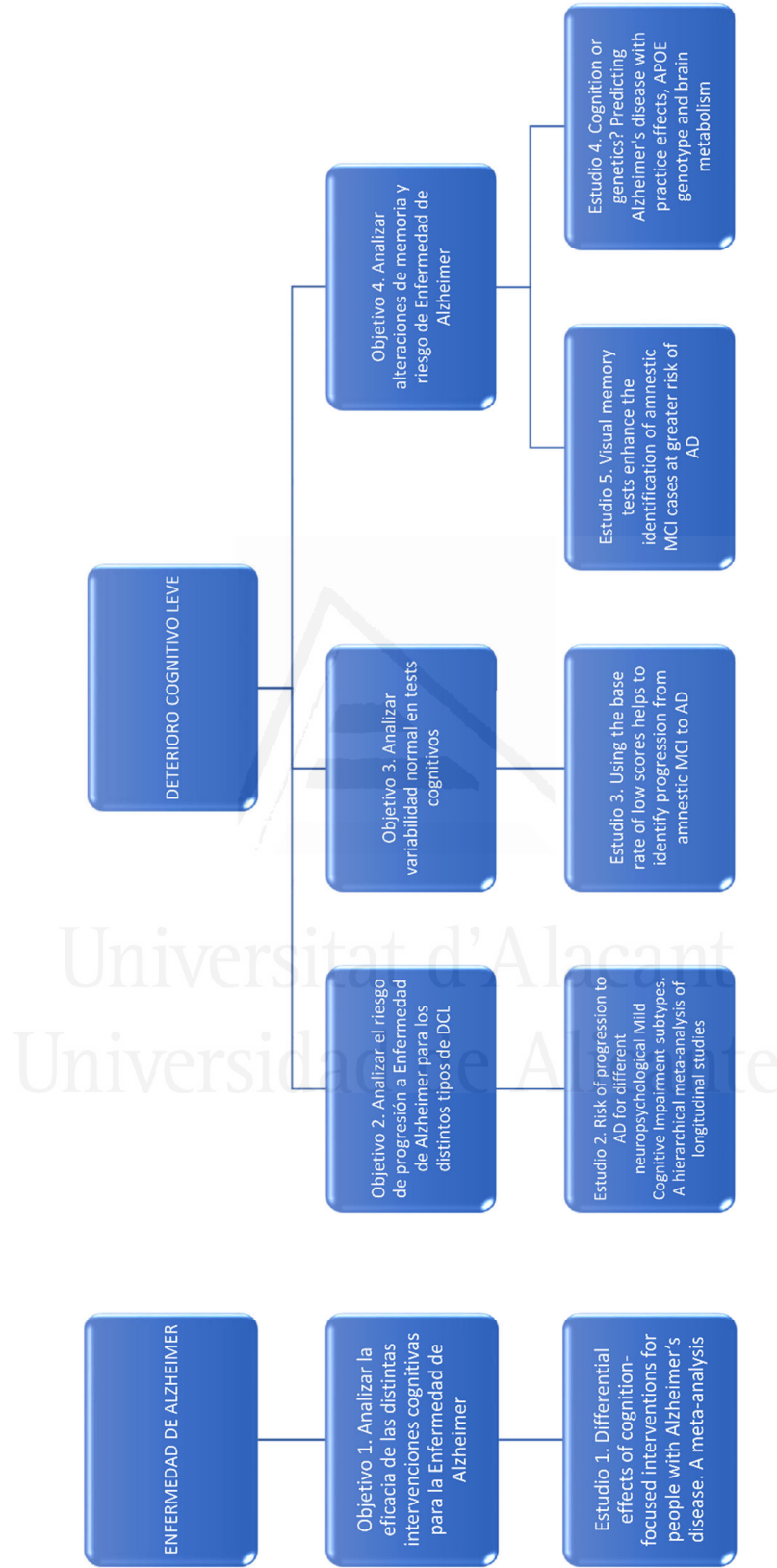
Objetivo 2. Analizar el riesgo de progresión a Enfermedad de Alzheimer en los diferentes subtipos de Deterioro Cognitivo Leve (estudio 2).

Objetivo 3. Analizar la eficacia de nuevos criterios diagnósticos para la identificación de las personas con Deterioro Cognitivo Leve y un mayor riesgo de progresar a Enfermedad de Alzheimer (estudio 3).

Objetivo 4. Analizar la eficacia de métodos de evaluación de memoria verbal para identificar el riesgo de progresión a Enfermedad de Alzheimer. En primer lugar (estudio 4) se analizará las posibles diferencias en el riesgo de progresión a Enfermedad de Alzheimer para tres subtipos de Deterioro Cognitivo Leve amnésico (verbal, visual y combinado [verbal + visual]). En segundo lugar (estudio 5) se analizará las alteraciones de memoria basadas en efectos de la práctica y se comparará con datos de genética y metabolismo cerebral.

La figura 1 muestra un diagrama explicativo de los diferentes estudios que componen la presente tesis doctoral.

Figura 1. Relación entre objetivos y estudios empíricos de esta Tesis Doctoral





Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

TRABAJOS PUBLICADOS



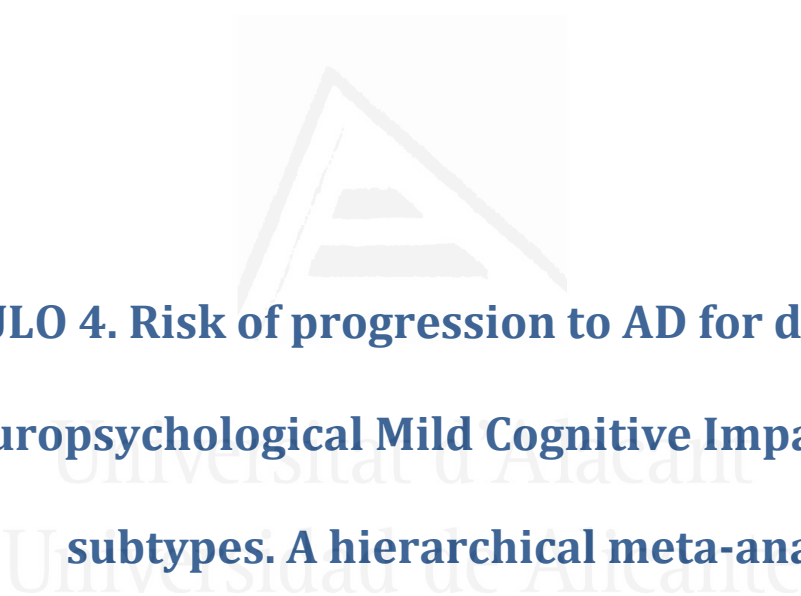
CAPÍTULO 3. Differential effects of cognition-focused interventions for people with Alzheimer's disease. A meta-analysis

Oltra-Cucarella, J., Ferrer-Cascales, R., Clare, L., Morris, S. B., Espert, R., Tirapu, J., & Sánchez-SanSegundo, M. (2018). Differential effects of cognition-focused interventions for people with Alzheimer's disease. A meta-analysis. *Neuropsychology*, 32(6), 664-679. doi: 10.1037/neu0000449

ABSTRACT

Objective: the efficacy of cognition-focused interventions (CFIs) for the treatment of Alzheimer's disease (AD) has been questioned recently. To date, the specific effects of cognitive rehabilitation (CR), cognitive training (CT) and cognitive stimulation (CS) have not been analyzed due to inconsistencies in the use of the comparison groups. This work aims to analyze the differential effects of CFIs by removing the influence of the comparison group from the estimates of the effects. Methods: a literature search performed in Pubmed, Proquest and Embase databases yielded 65 potential studies, of which 33 studies with a sample size of 1225 individuals were meta-analyzed. Each intervention group was treated as the unit of analysis to remove the confounding effects of the comparison condition. Measures of general cognitive functioning, memory and functional outcomes were compared using the Hierarchical Robust Variance Estimator meta-regression. Age, education, sex, risk of bias, sample size, duration of intervention, the proportion of drop-outs, pharmacological treatment and severity of disease were included as covariates. Results: only CT differed from NCFI for memory outcomes in univariate analyses, but differences became non-significant when covariates were included in the model. CR showed a significantly higher effect in outcomes measuring functioning in targeted domains with no differences in standard cognitive tests relative to NCFI. Conclusions: this work supports previous findings questioning the efficacy of CT or CS for AD. Moving towards CFIs focused on relevant goals and including measures related to the skills, abilities or activities that are the focus of the intervention is encouraged.

Keywords: Alzheimer's disease; cognitive rehabilitation; cognitive training; cognitive stimulation; meta-analysis



**CAPÍTULO 4. Risk of progression to AD for different
neuropsychological Mild Cognitive Impairment
subtypes. A hierarchical meta-analysis of
longitudinal studies**

Oltra-Cucarella, J., Ferrer-Cascales, R., Alegret, M., Gasparini, R., Díaz, L. M., Ríos, R., Martínez-Nogueras, A. L., Onandia, I., Pérez-Vicente, J. A., Cabello-Rodríguez, L., & Sánchez-SanSegundo. (2018). Risk of progression to AD for different neuropsychological Mild Cognitive Impairment subtypes. A hierarchical meta-analysis of longitudinal studies. *Psychology and Aging*. DOI: 10.1037/pag0000294

ABSTRACT

Mild Cognitive Impairment (MCI) is a heterogeneous condition between normal aging and dementia. Upon neuropsychological testing, MCI can be divided into four groups: single-domain amnesic MCI (sd-aMCI), multiple-domain amnesic MCI (md-aMCI), single- and multiple-domain non-amnesic MCI (sd-naMCI, md-naMCI). Some controversy exists about whether the risk of progression to Alzheimer's disease (risk-AD) is increased in all MCI subtypes. We meta-analyzed the risk-AD for four MCI groups using random-effects meta-regression with the Hierarchical Robust Variance Estimator and sample size, criterion for objective cognitive impairment, length of follow-up and source of recruitment as covariates. From a pool of 134 available studies, 81 groups from 33 studies (N = 4,907) were meta-analyzed. All the studies were rated as having a high risk of bias. aMCI is overrepresented in studies from memory clinics. Multivariate analyses showed that md-aMCI had a similar risk-AD relative to sd-aMCI, whereas both sd-naMCI and md-naMCI showed a lower risk-AD compared to sd-aMCI. The risk-AD was significantly associated with differences in sample sizes across studies and between groups within studies. md-aMCI had a similar risk-AD relative to sd-aMCI in studies from memory clinics and in studies in the community. Several potential sources of bias such as blindness of AD diagnosis, the MCI diagnosis approach and the reporting of demographics were associated with the risk-AD. This work provides important data for use in both clinical and research scenarios.

Keywords: Alzheimer's disease; Mild Cognitive Impairment; dementia; meta-analysis; robust variance estimator



Universitat d'Alacant

CAPÍTULO 5. Using the base rate of low scores

Universidad de Alicante

helps to identify progression from amnestic MCI to

AD

Oltra-Cucarella, J., Sánchez-SanSegundo, M., Lipnicki, D. M., Sachdev, P. S., Crawford, J. D., Pérez-Vicente, J. A., Cabello-Rodríguez, L., & Ferrer-Cascales, R. (2018). Using the base rate of low scores helps to identify progression from amnestic MCI to AD. *Journal of the American Geriatrics Society*, 66(7), 1360-1366. doi: 10.1111/jgs.15412

ABSTRACT

BACKGROUND/OBJECTIVES: obtaining one or more low scores across a battery of cognitive tests is common for non-demented older adults. We investigated the implications of this for diagnosing mild cognitive impairment (MCI).

DESIGN: observational longitudinal study

PARTICIPANTS: participants in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNIGO, ADNI2) labeled as normal controls (NC, n = 280) or MCI (n = 415) according to Petersen criteria were reclassified using both Jak/Bondi criteria and novel, number of impaired tests (NIT) criteria.

MEASUREMENTS: Diagnostic statistics and hazard ratios of progression to AD were compared across diagnostic criteria.

RESULTS: the NIT criteria were a better predictor of progression to AD than both Petersen and Jak/Bondi criteria, with optimal values of sensitivity, specificity, positive and negative predictive value.

CONCLUSION: considering normal variability in cognitive test performance for diagnosing MCI may help to identify with greater certainty individuals at greatest risk of progression to AD.

KEYWORDS: Alzheimer's disease; progression; dementia; diagnosis; mild cognitive impairment



Universitat d'Alacant

Universidad de Alicante

**CAPÍTULO 6. Cognition or genetics? Predicting
Alzheimer's disease with practice effects, APOE
genotype and brain metabolism**

Oltra-Cucarella, J., Sánchez-SanSegundo, M., Ferrer-Cascales, R. (2018). Cognition or genetics? Predicting Alzheimer's disease with practice effects, APOE genotype and brain metabolism. *Neurobiology of Aging*, 71, 234-240. Doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.08.004

ABSTRACT

As practice effects are common in neuropsychological assessment, this study analyzed their utility to identify individuals with amnesic Mild Cognitive Impairment (aMCI) at the greatest risk for Alzheimer's disease (AD-risk), and compared practice effects with APOE and brain metabolism biomarkers. We regressed Auditory Verbal Learning Test delayed recall (AVLT-DR) at six months on baseline AVLT-DR scores in 394 individuals with normal cognition (NC) from the ADNI database, and dichotomized 816 individuals with aMCI as showing (PE+) or not showing practice effects (PE-) when the discrepancy between observed and predicted scores was found in less than 10%, 7% and 5% of NC. Cox regressions analyzed the AD-risk at 6 years. More than 60% of aMCI were PE+. Controlling for age, sex, education, and baseline MMSE and AVLT-DR scores, the AD-risk was associated with PE- (HR=1.93), lower brain metabolism (HR=0.95) and APOE genotype (HR=1.92), with narrower risk estimates for PE-. The lack of practice effects during a six months period might be as precise as biomarkers for predicting the 6-year AD-risk.

Keywords: Alzheimer's disease; Cognitive Impairment; Dementia; Mild Cognitive Impairment; Neurodegenerative; Practice effects



CAPÍTULO 7. Visual memory tests enhance the identification of amnesic MCI cases at greater risk of AD

Oltra-Cucarella, J., Sánchez-SanSegundo, M., Lipnicki, D., Crawford, J.D., Lipton, R., Katz, M., Zammit, A., Scarmeas, N., Dardiotis, E., Kosmidis, M.H., Guaita, A., Vaccaro, R., Kim, K.W., Han, J.W., Kochan, N., Brodaty, H., Pérez-Vicente, J. A., Cabello-Rodríguez, L., Sachdev, P., Ferrer-Cascales, R. (2018). Visual memory tests enhance the identification of amnesic MCI cases at greater risk of Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics*

Abstract

OBJECTIVES: To investigate whether aMCI identified with visual memory tests conveys an increased risk of Alzheimer's disease (risk-AD), and if the risk-AD differs from that associated with aMCI based on verbal memory tests.

PARTICIPANTS: 4,771 participants aged 70.76 (SD=6.74, 45.4% females) from five community-based studies, each a member of the international COSMIC consortium and from a different country, were classified as having normal cognition (NC) or one of visual, verbal or combined (visual and verbal) aMCI using international criteria and followed for an average of 2.48 years. Hazard ratios (HR) and individual patient data (IPD) meta-analysis analyzed the risk-AD with age, sex, education, single/multiple domain aMCI, and MMSE scores as covariates.

RESULTS: All aMCI groups (n=760) had a greater risk-AD than NC (n=4,011, HR range: 3.66-9.25). The risk-AD was not different between visual (n=208, 17 converters) and verbal aMCI (n=449, 29 converters, HR=1.70, 95%CI: 0.88, 3.27, p=.111). Combined aMCI (n=103, 12 converters, HR=2.34, 95%CI: 1.13, 4.84, p=.023) had a higher risk-AD than verbal aMCI. Age and MMSE scores were related to the risk-AD. The IPD meta-analyses replicated these results, though with slightly lower HR estimates (HR range: 3.68, 7.43) for aMCI vs. NC.

CONCLUSIONS: While verbal aMCI was most common, significant proportions had visual only or combined visual and verbal aMCI. Compared to verbal aMCI, the risk-AD was the same for visual aMCI and higher for combined aMCI. Our results highlight the importance of including both verbal and visual memory tests in neuropsychological assessments to more reliably identify aMCI.

KEYWORDS: Alzheimer's disease; memory; mild cognitive impairment; progression



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

TRABAJOS EN REVISIÓN



**CAPÍTULO 8. Regression-based Reliable Change
Index for predicting Alzheimer's disease in
amnesic Mild Cognitive Impairment: the simpler
the better**

Oltra-Cucarella, J., Sánchez-SanSegundo, M., & Ferrer-Cascales, R. (En revisión). Regression-based Reliable Change Index for predicting Alzheimer's disease in amnesic Mild cognitive Impairment: the simpler the better

Abstract

Practice effects taken from simple regressions have proven effective to identify individuals with amnesic Mild Cognitive Impairment (aMCI) at the greatest risk of progressing to Alzheimer's disease (AD-risk), with risk estimates similar or even better than APOE and brain metabolism. This study analyzed whether these results replicate using multivariate regression-based Reliable Change Index (RCI_{RB}) to identify progressors from aMCI to AD, comparing practice effects from multivariate RCI_{RB} with APOE and brain metabolism. Auditory Verbal Learning Test delayed recall scores (AVLT-DR) at six months were regressed on baseline AVLT-DR scores, age, sex and education in 394 individuals with normal cognition (NC) from the ADNI database. Eight-hundred and sixteen individuals with aMCI were dichotomized as showing (PE+) or not showing practice effects (PE-) when the discrepancy between observed and predicted scores was found in less than 5% of NC. The AD-risk at 6 years was analyzed with Cox regressions. The RCI_{RB} showed that 74% of aMCI were PE+. Controlling for age, sex, education, and baseline MMSE and AVLT-DR scores, the AD-risk was associated with PE- (HR=1.94), lower brain metabolism (HR=0.95) and APOE genotype (HR=1.60), replicating the results found using simple regression-based RCI_{RB} . Single regressions for calculating RCI_{RB} are computationally much simpler than multiple regression and provide similar information, and thus its use is encouraged in clinical and research settings.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

CAPÍTULO 9. DISCUSIÓN

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es la primera causa de demencia en personas mayores en todo el mundo (Rocca et al., 2011). Sin embargo, ni los tratamientos farmacológicos ni los tratamientos no-farmacológicos han mostrado eficacia para revertir el deterioro cognitivo o para retrasarlo sustancialmente. Sin embargo, aunque existen diferentes modalidades de intervención cognitiva para la EA, hasta la fecha no se ha comparado directamente el efecto en la cognición de cada una de ellas.

Por ello, el foco de atención se ha puesto durante las últimas décadas en un grupo de personas mayores que, sin llegar a cumplir criterios de demencia y pese a mantener la independencia en sus actividades de la vida diaria, presentan un deterioro cognitivo superior al esperable según su edad y su nivel educativo con respecto a personas mayores sanas. Este grupo de personas, englobadas bajo la categoría diagnóstica del Deterioro Cognitivo Leve (DCL), presentan un elevado riesgo de progresión a EA u otras demencias. No obstante, no se ha comparado directamente el riesgo de progresión a EA para los distintos subtipos de DCL cuando se controlan potenciales fuentes de sesgo, ni se han analizado en detalle diferentes estrategias de evaluación cognitiva en el DCL para la identificación de las personas con mayor riesgo de progresión a EA. La presente tesis doctoral pretende dar respuesta a estas preguntas a través de 5 trabajos de investigación publicados en revistas internacionales de alto impacto y de especial relevancia en el campo de la psicología y las neurociencias. En las siguientes páginas se discuten los hallazgos más relevantes de cada trabajo de investigación, así como las implicaciones clínicas de sus resultados.

9.1. Efectos de las distintas intervenciones cognitivas en la Enfermedad de Alzheimer

La eficacia de las diferentes intervenciones cognitivas para el tratamiento de la EA ha sido cuestionado recientemente por varios estudios que no han mostrado efectos beneficiosos en las variables cognitivas o funcionales (Bahar-Fuchs et al., 2013; Oltra-Cucarella et al., 2016). Sin embargo, la investigación acerca de los beneficios cognitivos de las distintas técnicas de intervención adolece de problemas metodológicos que no han sido abordados en los estudios previos. La principal limitación sobre la evidencia de la eficacia de las diferentes técnicas de intervención cognitiva en la EA es que se basan en estudios con un riesgo de sesgo alto (Bahar-Fuchs et al., 2013; Olazarán et al., 2010; Oltra-Cucarella et al., 2016; Sitzler et al., 2006). Este riesgo aumenta la probabilidad de que los tamaños del efecto observados en los estudios publicados sean artificialmente superiores al tamaño del efecto real, dando la apariencia de una eficacia superior a la real. La segunda limitación está relacionada con el diseño utilizado en los distintos trabajos de investigación. Mientras que unos estudios comparan un tipo de intervención con un grupo sin intervención, otros comparan un tipo de intervención con otro tipo de intervención. Estas diferencias en los diseños provocan que el verdadero efecto de las intervenciones no pueda ser analizado con claridad.

Con el objetivo de analizar la eficacia de las distintas intervenciones cognitivas en la EA, el trabajo *Differential effects of cognition-focused interventions for people with Alzheimer's disease. A meta-analysis* (Oltra-Cucarella et al., 2018a) comparó mediante técnicas de meta-regresión la eficacia de las distintas intervenciones cognitivas en 129 variables relacionadas con la cognición, 30 variables relacionadas con la funcionalidad y 5 variables relacionadas con el funcionamiento en los dominios que fueron foco de la intervención. Este meta-análisis agrupó, por primera vez en el estudio de las intervenciones cognitivas en la EA, cada tipo de intervención

y comparó sus efectos con grupos de personas con EA sin ningún tipo de intervención, mostrando así la eficacia diferencial de cada tipo de intervención. Asimismo, se incluyeron variables potencialmente relacionadas con las estimaciones del tamaño del efecto que pueden sesgar los datos: edad y nivel educativo de las muestras, la proporción de datos perdidos, la gravedad de la EA, el tamaño de las muestras, el número de sesiones de la intervención, la presencia de tratamiento farmacológico y el riesgo de sesgo de cada estudio. Los resultados mostraron un efecto irrelevante y no significativo de la estimulación cognitiva, el entrenamiento cognitivo y la ausencia de intervenciones en las variables de funcionamiento cognitivo general, memoria y funcionalidad, en línea con los resultados de los trabajos de Bahar-Fuchs et al. (2013) y de Oltra-Cucarella et al. (2016). Tan sólo el entrenamiento cognitivo mostró un efecto pequeño en variables relacionadas con la memoria. Cuando se comparó de manera individual la estimulación cognitiva y el entrenamiento cognitivo con los grupos sin intervención cognitiva, controlando en los análisis los factores asociados con las fuentes de sesgo, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. De manera importante, tampoco se observaron efectos significativos relacionados con la edad o el nivel educativo de los participantes, el número de sesiones de la intervención, la gravedad de la EA, el tamaño de las muestras, la proporción de datos perdidos, la presencia de co-tratamiento con fármacos potenciadores cognitivos o el riesgo de sesgo de los estudios.

Estos datos, por tanto, sugieren que las intervenciones cognitivas centradas en la estimulación y el entrenamiento cognitivo en personas con EA no proporciona beneficios en las variables cognitivas o funcionales en las distintas fases de la EA, en línea con trabajos previos (Amieva et al., 2016; Bahar-Fuchs et al., 2013; Oltra-Cucarella et al., 2016). Sin embargo, el dato más importante es que, por primera vez, se pudo comparar los efectos de las técnicas de rehabilitación cognitiva con la ausencia de intervenciones cognitivas. Los resultados indicaron que la rehabilitación cognitiva no mostró efectos significativos en las variables relacionadas con

la memoria cuando se comparó con grupos de personas con EA que no recibieron ningún tipo de intervención cognitiva. Sin embargo, la rehabilitación cognitiva se realiza sobre actividades específicas y significativas para la persona con EA, por lo que sus efectos son esperables en variables relacionadas con el funcionamiento en los dominios trabajados. Los resultados mostraron apoyo a esta hipótesis, con diferencias pequeñas pero significativas en las variables relacionadas con el foco de la intervención. En ausencia de efectos significativos de la estimulación o el entrenamiento cognitivo sobre las variables funcionales relacionadas con las actividades de la vida diaria en personas con EA, estas diferencias pequeñas en el funcionamiento en las tareas significativas y específicas puede marcar una diferencia sustancial en cuanto a la independencia y la calidad de vida de las personas con EA.

Las conclusiones fundamentales de este meta-análisis se pueden englobar en dos categorías: diseños de investigación y medidas de evaluación. Respecto a los diseños de investigación, el meta-análisis de 33 estudios muestra una gran variabilidad en cuanto al formato de la intervención, la duración de la intervención, el grupo de control utilizado o la gravedad de la EA. Todos estos factores dificultan la obtención de datos sólidos acerca de la eficacia de las intervenciones cognitivas en la EA. Como ejemplo, se podría hipotetizar que las intervenciones cognitivas tendrían un menor impacto en los estadios graves frente a los leves o moderados, puesto que las capacidades cognitivas estarían más afectadas y habría un menor margen para la mejoría. Por el contrario, se podría hipotetizar que las intervenciones cognitivas tendrían un mayor impacto en los estadios graves en comparación con los estadios leves o moderados, puesto que sería esperable un mayor empeoramiento de la sintomatología cognitiva en personas en estadio grave sin tratamiento. Hasta donde sabemos, este trabajo es el único hasta la fecha que ha analizado directamente si el efecto de las intervenciones cognitivas difiere en función de la gravedad de la EA. Los resultados muestran que cuando se compara la estimulación cognitiva y el entrenamiento cognitivo con grupos sin intervención cognitiva la eficacia de las

intervenciones no se ve afectada por la gravedad de la EA. Asimismo, no se halló evidencia de diferencias en la eficacia de las intervenciones en relación con la duración de la intervención o en relación con la farmacoterapia. La conclusión principal respecto a los diseños de intervención sugiere que las intervenciones cognitivas en la EA deberían enfocarse en objetivos específicos y relevantes para la persona con EA, con el objetivo de incrementar la independencia en las actividades de la vida diaria con independencia del funcionamiento cognitivo global. Las intervenciones basadas en rehabilitación cognitiva deben incluir objetivos que sigan el principio SMART (Bovend'Eerd, Botell, y Wade, 2009): que sean específicos (Specific), que sean medibles (Measurable), que puedan ser conseguidos (Achievable), que sean realistas y relevantes para la persona (Realistic/Relevant), y que sean realizables dentro de un tiempo determinado (Time-limited). Así, las intervenciones se centrarán en aspectos orientados a la funcionalidad de las personas con EA a través de tareas relevantes para sus actividades de la vida diaria (Hampstead, Gillis, y Stringer, 2014).

Con respecto a las medidas de evaluación, y en relación con los diseños de investigación, este trabajo resalta la necesidad de utilizar medidas de evaluación relacionadas con las tareas que forman parte de la intervención. Las medidas más utilizadas para evaluar la eficacia de las distintas intervenciones basadas en estimulación cognitiva y en entrenamiento cognitivo son tests y cuestionarios de funcionamiento cognitivo general (p.ej., MMSE o ADAS-Cog) o tests utilizados para evaluar habilidades cognitivas específicas (p.ej., tests de memoria como el Rey Auditory Verbal Learning Test). El uso de estas medidas carece de fundamento para interpretar la mejoría en las tareas trabajadas mediante el uso de la rehabilitación cognitiva. Como se sugirió en el estudio de Oltra-Cuarella et al. (2016), el uso del MMSE para evaluar la eficacia de las intervenciones cognitivas no está exento de limitaciones. Por ejemplo, en caso de mejorar la orientación temporo-espacial a través de entrenamiento cognitivo, sería esperable un aumento de las puntuaciones en los ítems de orientación del MMSE. Sin embargo, el correlato funcional

de esta mejoría es totalmente incierto al no observarse mejorías en el desempeño de las actividades de la vida diaria. Por el contrario, si un programa de rehabilitación cognitiva consigue mejorar el rendimiento en la tarea entrenada, no sería esperable ningún cambio en las puntuaciones en el MMSE, aunque la independencia en las actividades de la vida diaria mejorase. Este meta-análisis apoya estas conclusiones respecto a las medidas relacionadas con la tarea en programas de rehabilitación cognitiva, mostrando mejorías significativas respecto al desempeño y la satisfacción con las actividades entrenadas en ausencia de cambios en puntuaciones en tests cognitivos. Tal como han puesto en evidencia Schmitter-Edgecombe, Parsey, y Cook (2011) y Schmitter-Edgecombe y Parsey (2014), es posible recoger datos relacionados con la tarea entrenada a través del número de omisiones, el número de acciones ineficaces, el número de sustituciones o el número de acciones irrelevantes, a los que se podría añadir el tiempo necesario para realizar la actividad, el número de ayudas externas necesarias para realizar la actividad o el número de ítems que se pueden introducir en la actividad a realizar. Estudios futuros mostrarán si este cambio en el paradigma de la intervención cognitiva y de la evaluación de resultados muestra mejorías respecto a los modelos utilizados en la actualidad.

Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

9.2. Deterioro Cognitivo Leve y riesgo de progresión

a Enfermedad de Alzheimer

La utilidad del DCL como categoría diagnóstica reside en la identificación de personas con un riesgo elevado de desarrollar demencia pese a mantener un alto grado de independencia y un buen funcionamiento cognitivo general (Petersen et al., 1999; Winblad et al., 2004). Sin embargo, recientes estudios han mostrado que la mayoría de personas diagnosticadas de DCL

no progresan a EA (Mitchell y Shiri-Feshki, 2009), por lo que es necesario investigar con mayor detalle los factores asociados a un elevado riesgo de desarrollar EA.

El trabajo titulado *Risk of progression to AD for different neuropsychological Mild Cognitive Impairment subtypes. A hierarchical meta-analysis of longitudinal studies* (Oltra-Cucarella et al., in pressa) analiza varios de los factores relacionados con el riesgo de progresión a EA desde el DCL. En este trabajo se meta-analizaron los datos de 81 grupos de 33 estudios, y se utilizaron técnicas de meta-regresión para analizar el riesgo de progresión a EA para los diferentes subtipos de DCL controlando el efecto de variables relacionadas con el riesgo de EA. Los resultados mostraron que la utilidad del DCL para identificar a las personas con mayor riesgo de EA difiere en función del lugar donde se recluta las muestras, presentando las muestras reclutadas en clínicas de memoria un mayor riesgo de EA en comparación con las muestras recogidas en la comunidad. Los datos más relevantes indican que, mientras los subtipos DCL no amnésico de dominio único y DCL no-amnésico multidominio presentan un menor riesgo de progresar a EA que el DCL amnésico de dominio único, los subtipos DCL amnésico de dominio único y DCL amnésico multidominio presentan un riesgo similar de progresar a EA. Estos datos, que contrastan con la idea generalizada de que el DCL multidominio presenta un mayor riesgo de EA que el DCL de dominio único, están en línea con resultados previos: Mitchell y Shiri-Feshki (2009) encontraron en su meta-análisis que los DCL amnésicos de dominio único y multidominio presentaban un riesgo de progresión a EA similar (11.7% frente a 12.2%), aunque no analizaron la contribución de otros factores.

Además de la diferencia de riesgos entre subtipos de DCL, los resultados de este meta-análisis mostraron que el riesgo de progresión a EA se relaciona con variables como en el tamaño de la muestra, que los evaluadores fueran ciegos al diagnóstico de DCL y a que los estudios incluyeran estadísticos de los datos demográficos. En cuanto al tamaño de las muestras, el riesgo de EA aumentaba al aumentar la diferencia en el tamaño muestral entre grupos dentro de los

estudios, y disminuía al aumentar el tamaño muestral entre estudios. El aumento del riesgo relacionado con la disminución del tamaño muestral entre estudios puede estar indicando que los estudios con muestras más pequeñas, y por tanto mayor error estadístico, proporcionan estimadores del riesgo sesgados hacia niveles artificialmente más altos. Muy importantes son los datos relacionados con un aumento del riesgo de EA al aumentar la variabilidad en los tamaños muestrales entre grupos dentro de los estudios. Los datos sobre tamaños muestrales indicaron que los grupos más grandes fueron los subtipos amnésicos, por lo que las diferencias en tamaños muestrales dentro de los estudios pueden estar sesgando las muestras hacia alteraciones de memoria. Esos datos sugieren que las estimaciones de riesgo podrían estar sesgadas hacia el riesgo de progresión a EA en personas con alteraciones de memoria. Por tanto, son necesarios estudios con tamaños muestrales más grandes que ayuden a esclarecer, por una parte, si existen verdaderas diferencias en el riesgo de progresión a EA entre los diferentes subtipos de DCL; y, por otra, si el DCL no-amnésico se relaciona más frecuentemente con demencias diferentes a la EA como se ha sugerido anteriormente (Ferman et al., 2013).

La ausencia de diferencias en el riesgo de progresar a EA para los subtipos de dominio único y multidominio del DCL amnésico ha sido replicada en el estudio *Using the base rate of low scores helps to identify progression from amnesic MCI to AD* (Oltra-Cucarella et al., 2018c) y en el estudio *Visual memory tests enhance the identification of amnesic MCI cases at greater risk of Alzheimer's disease* (Oltra-Cucarella et al., in pressb), los cuales analizaron el riesgo de progresión a EA desde diferentes perspectivas.

9.3. Variabilidad cognitiva, alteraciones de memoria y riesgo de Enfermedad de Alzheimer

Uno de los principales problemas asociados a los criterios diagnósticos del DCL es la inclusión de una única puntuación por debajo de un punto de corte específico para identificar alteraciones cognitivas mediante el uso de tareas neuropsicológicas. En los criterios originales de Petersen y sus colaboradores (1999) sólo se utilizaba una tarea de memoria, por lo que podría esperarse que el rendimiento en esa prueba se distribuyera según la curva normal. Sin embargo, con la inclusión del subtipo amnésico multidominio y los dos subtipos no-amnésicos se hizo necesario incluir baterías con varias pruebas neuropsicológicas que permitieran identificar alteraciones objetivas en dominios cognitivos diferentes a la memoria. El problema de utilizar una única puntuación por debajo de un punto de corte cuando se utiliza una batería de tests es que se ignora el hecho de que la frecuencia de puntuaciones bajas aumenta con el número de tests, como se ha demostrado anteriormente (Binder et al., 2009; Brooks y Iverson, 2010; Brooks, Iverson, Holdnack, y Feldman, 2008; Brooks, Iverson, y White, 2007; Palmer, 1998). Estas investigaciones indican que es frecuente obtener una o más puntuaciones por debajo del punto de corte en una batería con varios tests, y sugieren que utilizar una única puntuación por debajo del punto de corte como criterio objetivo de alteración cognitiva aumentaría el número de falsos diagnósticos de DCL en población cognitivamente sana. Los primeros criterios que incluyeron dos o más puntuaciones bajas para el diagnóstico de DCL fueron los desarrollados por Jak/Bondi (Bondi et al., 2014; Edmonds et al., 2016; Jak et al., 2009, 2016), quienes utilizaron una batería de 6 pruebas neuropsicológicas agrupadas en tres dominios cognitivos. Se definió la alteración objetiva cuando se obtenían dos puntuaciones por debajo del punto de corte dentro de un dominio o una puntuación por debajo del punto de corte en cada dominio. En comparación con

los criterios originales de Petersen (1999), los criterios de Jak/Bondi identificaron con mayor precisión a las personas con mayor riesgo de progresión a EA.

Sin embargo, los criterios de Jak/Bondi presentan dos limitaciones importantes. En primer lugar, están obtenidos de una batería de 6 tests agrupados en seis dominios, lo cual no es habitual en investigación o en la práctica clínica. Como se muestra en el meta-análisis del riesgo de progresión de DCL a EA (Oltra-Cucarella et al., in pressa), los estudios previos evaluaron de media 4.85 dominios cognitivos utilizando, en promedio, 9.94 tests. Por tanto, la generalización de los criterios de Jak/Bondi a otras baterías es incierta. En segundo lugar, la utilización de 1 desviación estándar como puntuación baja carece de fundamento empírico, puesto que basan su uso en un trabajo que no utilizó tal punto de corte. Palmer y sus colaboradores (1998) analizaron el rendimiento de personas sanas en diferentes tareas cognitivas y descubrieron una frecuencia de puntuaciones bajas en dos tareas dentro del mismo dominio cognitivo (6.1%). Sin embargo, el punto de corte utilizado fue 1.28 desviaciones estándar por debajo de la media. Estos dos problemas hacen necesaria la búsqueda de otros modos de integrar la variabilidad normal en el análisis del DCL y el riesgo de progresión a EA.

El estudio *Using the base rate of low scores helps to identify progression from amnesic MCI to AD* (Oltra-Cucarella et al., 2018c) analizó el rendimiento de 280 controles sanos en una batería de 9 tests. Se calculó la frecuencia de puntuaciones bajas (establecidas en 1.5 desviaciones estándar por debajo de la media) en la batería de tests, y se utilizó el 10% más bajo como punto de corte para establecer la normalidad cognitiva. Así, se observó que el 90% de la muestra obtenía puntuaciones bajas en hasta dos tests. Utilizaron una muestra de 415 personas diagnosticadas de DCL amnésico y las reclasificaron en base al número de tests alterados: controles normales cuando tenían hasta dos puntuaciones bajas y DCL cuando tenían 3 o más puntuaciones bajas. Asimismo, se dividió el grupo DCL en amnésico de dominio único cuando las tres puntuaciones bajas se encontraban en tareas de memoria y en DCL amnésico

multidominio cuando una o más puntuaciones bajas eran tareas diferentes a la memoria. Una vez realizadas las reclasificaciones, se comparó el poder predictivo de los criterios originales de Petersen, los criterios de Jak/Bondi y estos criterios, conocidos como los criterios Number of Impaired Tests (NIT). Los análisis del riesgo de EA mostraron que los criterios NIT fueron superiores que los criterios de Petersen y los criterios de Jak/Bondi para identificar a las personas con DCL y un mayor riesgo de progresión a EA, con un mayor equilibrio entre sensibilidad y especificidad y un mayor valor predictivo positivo. Asimismo, se encontró que el grupo con DCL amnésico de dominio único presentó un mayor riesgo de EA que el grupo con DCL amnésico multidominio.

Los resultados de este estudio muestran, en línea con estudios previos (Binder et al., 2009; Brooks et al., 2007), una variabilidad normal en el rendimiento en diferentes tareas cognitivas, con puntuaciones bajas en una o más de estas tareas, cuando la batería incluye un número suficientemente grande de variables. Por lo tanto, la utilización de una única puntuación baja en las pruebas cognitivas incluidas en baterías con varios tests podría incrementar artificialmente el número de falsos diagnósticos de DCL, interpretando como alterado un rendimiento normal en población sin patología. El aumento de la especificidad al 76.9% frente al 45.9% de los criterios originales de Petersen apoyan esta conclusión.

Por otra parte, el hallazgo de un mayor riesgo de progresión a EA para el grupo con DCL amnésico de dominio único frente al DCL amnésico multidominio sugiere que es la gravedad de las alteraciones de memoria, y no la presencia de alteraciones en varios dominios cognitivos, lo que podría estar relacionado con un mayor riesgo de progresión a EA, lo cual va en línea con las alteraciones de memoria como principal alteración en la EA (McKhann et al., 2011). Sin embargo, en línea con los hallazgos del meta-análisis del riesgo de progresión de DCL a EA (Oltra-Cucarella et al., in pressa), la ausencia de ciego en el diagnóstico de EA podría afectar a los resultados, ya que tendrían más probabilidades de ser diagnosticados de EA aquéllos con alteraciones graves

de memoria en comparación con aquellos con alteraciones más leves. Por lo tanto, son necesarias más investigaciones para conocer el alcance y la utilidad del uso de criterios NIT para la identificación de las personas con DCL y el mayor riesgo de EA. A diferencia de los criterios de Jak/Bondi, que sólo pueden ser utilizados con 6 tests, los criterios NIT pueden aplicarse a cualquier batería de tests cognitivos siempre que se pueda calcular el número de puntuaciones bajas que obtiene un grupo de personas sanas a quienes se les aplica la misma batería, lo cual facilita su uso en investigación y en la práctica clínica. Por este motivo, se recomienda calcular el número de puntuaciones bajas en los grupos de control utilizados en las investigaciones para poder analizar los criterios NIT en los grupos de DCL y conocer su utilidad para la identificación de la EA en fases iniciales.

El estudio *Visual memory tests enhance the identification of amnesic MCI cases at greater risk of Alzheimer's disease* (Oltra-Cucarella et al., in pressb) se realizó con el objetivo de comparar el riesgo de progresión a EA para diferentes subgrupos de DCL amnésico. Aunque las alteraciones de memoria verbal son el tipo de alteraciones mnésicas más ampliamente investigadas, estudios previos han demostrado que las alteraciones en tareas de memoria visual predicen la progresión a demencia (Didic et al., 2013; Kawas et al., 2003; Schmid, Taylor, Foldi, Berres, y Monsch, 2013), que el DCL se asocia con atrofia bilateral en el hipocampo (Szamosi, Levy-Gigi, Kelemen, y Kéri, 2013) y que el volumen del hipocampo se asocia con puntuaciones en tests de memoria verbal y con puntuaciones en tests de memoria visual (Zammit et al., 2017a, 2017b). Por todas estas razones, más los resultados de los estudios detallados en las secciones anteriores, es necesario conocer con mayor detalle la utilidad de las distintas pruebas de memoria para identificar a las personas con DCL amnésico y el mayor riesgo de progresión a EA.

Un estudio anterior (Ye et al., 2015) mostró un mayor riesgo de progresión a EA para el DCL amnésico verbal frente al DCL amnésico visual, así como un mayor riesgo de progresión a EA para el subtipo combinado frente al DCL amnésico visual. Por tanto, el uso de las pruebas de

memoria visual en el diagnóstico de DCL amnésico parecían ser poco sensibles para identificar a las personas con mayor riesgo de progresión a EA. No obstante, el estudio de Ye et al. (2015) presentaba limitaciones metodológicas importantes: por una parte se utilizó 1DE como punto de corte de la alteración cognitiva, lo cual va en contra del punto situado en 1.5DE comúnmente utilizado en la literatura científica; asimismo, utilizaron regresión logística para datos de supervivencia, en lugar de pruebas estadísticas que controlan los valores perdidos y los diferentes puntos donde se produce el diagnóstico de EA en estudios de seguimiento.

El estudio *Visual memory tests enhance the identification of amnesic MCI cases at greater risk of Alzheimer's disease* (Oltra-Cucarella et al., in pressb) se realizó con la colaboración del **Cohort Studies of Memory in an International Consortium (COSMIC)**, un consorcio internacional que agrupa estudios longitudinales sobre DCL realizados en diferentes países. En total, 4,771 participantes de 5 estudios de Australia, Estados Unidos, Italia, Grecia y Korea pudieron ser incluidos y analizados. Todos los estudios utilizaron criterios estándar para el diagnóstico de DCL, con una batería de tests neuropsicológicos que incluía tests de memoria visual y tests de memoria verbal. Los participantes diagnosticados de DCL amnésico fueron categorizados como DCL amnésico verbal si la alteración de memoria se encontraba únicamente en la tarea de memoria verbal (59.1% de la muestra); como DCL amnésico visual si la alteración se encontraba únicamente en la tarea de memoria visual (27.4% de la muestra); y como DCL amnésico combinado si presentaban alteración tanto en la tarea de memoria verbal como en la de memoria visual (13.5% de la muestra). En 4 de los 5 estudios se utilizó el punto de corte de 1.5DE para la identificación de alteración objetiva, mientras que se utilizó 1.64DE en uno de los estudios. El resto de las pruebas de la batería neuropsicológica se utilizó para categorizar a cada uno de los tres grupos como de dominio único o multidominio.

Se comparó el riesgo de desarrollar EA en un periodo medio de 2.48 años entre los tres grupos controlando la edad, el sexo, el nivel educativo, las puntuaciones en el MMSE y el número

de dominios alterados, tanto con un análisis de supervivencia convencional como utilizando un meta-análisis de datos de pacientes individuales (IPD, Individual Patient Data). Tanto el análisis de supervivencia convencional como el metaanálisis IPD mostraron un mayor riesgo de progresión a EA en los tres tipos de DCL-a ($n = 760$) frente al grupo de control ($n = 4,011$). Dentro de los grupos con DCL ($n = 4,011$), los resultados mostraron un riesgo similar de progresión a EA entre el DCL-a visual y el DCL-a verbal, mientras que el grupo DCL-a combinado mostró un mayor riesgo en comparación con el DCL-a verbal. Los análisis mostraron que el riesgo de progresión a EA se asoció con mayor edad y con menores puntuaciones en el MMSE, pero no con el sexo, el nivel educativo o el número de dominios alterados, en línea con los trabajos presentados anteriormente (Oltra-Cucarella et al., in pressa, 2018c).

Los resultados de este estudio resaltan la necesidad de incluir en las baterías neuropsicológicas para la evaluación del DCL tanto tests de memoria verbal como tests de memoria visual. En comparación con sujetos sanos, tanto las personas con alteraciones de memoria verbal como las personas con alteraciones de memoria visual mostraron un riesgo superior de EA, lo cual sugiere que ambos tipos de tareas son sensibles para identificar a personas con un elevado riesgo de EA. Asimismo, dentro del grupo de DCL, los resultados muestran un riesgo similar entre las personas con alteraciones de memoria verbal y las personas con alteraciones de memoria visual, y un riesgo superior entre las personas con DCL-a combinado frente a las personas con alteraciones de memoria verbal. Estos datos sugieren que las tareas de memoria visual pueden ser útiles para identificar a personas con DCL amnésico para las cuales no sea posible utilizar pruebas verbales, como son las personas con baja alfabetización o las personas con alteraciones de la producción o comprensión del lenguaje. De esta manera se podría identificar a un 27% de la muestra que habría pasado inadvertida si tan sólo se hubieran utilizado tareas de memoria verbal. Asimismo, respaldan también que la

gravedad de las alteraciones de memoria, y no el número de dominios alterados, podría ser la variable clave relacionada con el mayor riesgo de progresión a EA.

9.4. Efectos de la práctica, biomarcadores y riesgo de Enfermedad de Alzheimer

Los datos anteriormente expuestos muestran la importancia de las alteraciones de memoria para la identificación de las personas con DCL con mayor riesgo de progresión a EA. Sin embargo, los datos analizados en los estudios previos fueron recogidos en una única sesión de evaluación neuropsicológica. Puesto que la tasa de progresión anual de DCL a EA se sitúa en torno al 10% (Mitchell y Shiri-Feshki, 2009), es necesario realizar evaluaciones sucesivas en diferentes intervalos para monitorizar la progresión de la sintomatología cognitiva. De hecho, los criterios diagnósticos del DCL indican la necesidad de analizar los cambios cognitivos si existe información disponible de evaluaciones sucesivas (Albert et al., 2011; Winblad et al., 2004).

Diversos estudios han alertado sobre la necesidad de considerar la importancia de los efectos de la práctica en tests de memoria en las evaluaciones sucesivas, que se definen como un incremento en el rendimiento en una tarea en la segunda evaluación por el hecho de haber sido expuesto al mismo material anteriormente. Por lo tanto, si es esperable un rendimiento superior en la segunda evaluación por el hecho de haber sido expuesto al mismo material anteriormente, comparar las puntuaciones directas en ambas evaluaciones con los mismos baremos normativos puede dar lugar a interpretaciones erróneas del rendimiento. Los efectos de la práctica en tareas de memoria han sido demostrados en personas con DCL en dos sesiones realizadas el mismo día (Duff, Chelune, y Dennett, 2012), en intervalos de una semana (Duff et al., 2017a), intervalos de 18 meses (Campos-Magdaleno, Facal, Lojo-Seoane, Pereiro, y

Juncos-Rabadán, 2017) e incluso de 5 años (Gavett et al., 2016), y han demostrado ser útiles para predecir el deterioro cognitivo un año después de la evaluación inicial (Duff et al., 2011). Sin embargo, hasta la fecha no se ha analizado el potencial de los efectos de la práctica en una tarea de memoria para predecir la progresión a EA desde el DCL amnésico.

El estudio *Cognition or genetics? Predicting Alzheimer's disease with practice effects, APOE genotype and brain metabolism* (Oltra-Cucarella, Sánchez-SanSegundo, y Ferrer-Cascales, 2018b) se realizó con el objetivo de analizar la utilidad de los efectos de la práctica en una tarea de memoria para predecir la progresión a EA, y comparó el poder predictivo de los efectos de la práctica con dos biomarcadores utilizados frecuentemente en la investigación: la presencia del gen APOE4 y datos de metabolismo cerebral obtenidos mediante tomografía por emisión de positrones de Fluoro-desoxi-Glucosa (FDG-PET). Ambos biomarcadores han sido relacionados con el riesgo de progresión a EA, con un mayor riesgo de progresión en personas con la presencia de uno o más alelos del gen APOE4 y en personas con menor metabolismo cerebral. Asimismo, ambos biomarcadores han sido relacionados con los efectos de la práctica. Machulda et al. (2013) calcularon los efectos de la práctica en un intervalo de un año y observaron que los portadores de APOE dejaron de mostrar efectos de la práctica 6 años después de la evaluación inicial. Respecto a los datos de FDG-PET, varios estudios han mostrado un menor efecto de la práctica en personas con mayor hipometabolismo cerebral (Duff, Foster, y Hoffman, 2014; Duff, Horn, Foster, y Hoffman, 2015). Sin embargo, ninguno de los estudios que analizaron la relación entre los efectos de la práctica y los biomarcadores genéticos y de metabolismo cerebral compararon la capacidad de cada uno de los tres marcadores para la predicción de la EA en personas con DCL amnésico.

Utilizando la base de datos del proyecto *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (www.adni-info.org), se utilizó una muestra de 394 participantes sanos que no desarrollaron demencia durante 6 años de seguimiento. Con los datos de dos evaluaciones cognitivas

realizadas en un intervalo de 6 meses se calcularon los efectos de la práctica en una tarea de memoria verbal. Mediante una regresión lineal simple, se predijo la puntuación en el recuerdo diferido del Auditory Verbal Learning Test (AVLT) a los 6 meses con el recuerdo diferido en el AVLT en la evaluación basal. Los datos de la regresión se utilizaron para calcular, en 816 personas con DCL amnésico según criterios de Petersen (1999), la puntuación esperable en el AVLT a los seis meses en base a la puntuación en el AVLT obtenida en la evaluación inicial. La puntuación predicha se restó de la puntuación observada, obteniendo así la discrepancia entre la puntuación esperada y la puntuación real. Esta discrepancia se dividió entre el error estándar de la regresión con fórmulas estadísticas apropiadas para el estudio de caso único, las cuales aportan un porcentaje de discrepancia igual o mayor en el grupo de controles sanos al observado en cada persona con DCL. Puesto que este porcentaje puede ser interpretado como un percentil en una distribución de discrepancias, se categorizó a las personas con DCL como PE- (esto es, no presentaban efectos de la práctica) cuando la puntuación observada era inferior a la puntuación predicha y la discrepancia se encontraba en el 10%, 7% y 5% inferior de la muestra control sana utilizada en la regresión.

Los datos acerca del efecto de la práctica, APOE y FDG-PET se introdujeron en una regresión de supervivencia controlando la edad, el sexo, el nivel educativo, las puntuaciones en el MMSE y las puntuaciones en el AVLT en la evaluación basal, con el objetivo de comprobar si el potencial de los tres marcadores para identificar la progresión a EA 6 años después de la evaluación inicial era superior a la de las puntuaciones iniciales en el AVLT, tal como se hizo en estudios previos (Duff et al., 2011, 2017b, 2015; Gavett et al., 2016; Hassenstab et al., 2015). Aunque un 33.8% de los participantes con DCL amnésico mostraron una puntuación superior a los seis meses en comparación con la evaluación basal, tan sólo un 24% fue clasificado como PE, lo que indica que el 76% presentó efectos de la práctica dentro de lo esperable según el grupo de controles sanos incluso sin obtener puntuaciones superiores. Los resultados de la regresión

mostraron que los efectos de la práctica proporcionaron una estimación del riesgo de EA similar al proporcionado por el APOE, y superior al obtenido por los valores del metabolismo cerebral. Asimismo, el riesgo relativo de progresión a EA era mayor en las personas sin APOE y clasificados como PE- que en las personas con APOE y que sí mostraron efectos de la práctica, lo cual indica una capacidad superior de los efectos de la práctica para identificar a las personas con mayor riesgo de progresión a EA.

Los resultados de este estudio resaltan la importancia de las variables cognitivas en la identificación de las personas con DCL amnésico y un elevado riesgo de EA, superiores incluso a los datos genéticos o de metabolismo cerebral. Por primera vez, hasta donde conocemos, se demuestra la posible utilidad de evaluaciones sucesivas en la interpretación del rendimiento en una tarea de memoria verbal en personas con DCL, en línea con las sugerencias de los criterios diagnósticos del DCL (Albert et al., 2011; Winblad et al., 2004).

9.5. Limitaciones de los estudios

Los resultados de los trabajos que conforman esta tesis doctoral han de ser interpretados con limitaciones. Los datos acerca de la ausencia de efectos de la estimulación cognitiva y del entrenamiento cognitivo en variables cognitivas y funcionales en personas con Enfermedad de Alzheimer se basan en estudios con muestras pequeñas y protocolos de intervención diferentes. De esta manera, los resultados están limitados por las diferencias en tamaños de la muestra, duración de la intervención, variables utilizadas para analizar los beneficios de las intervenciones, gravedad de la enfermedad o el riesgo de sesgo de cada uno de los estudios analizados. Es necesario que los futuros estudios sobre intervenciones cognitivas para personas con EA utilicen protocolos similares que aumenten la generalización de los resultados.

Los datos acerca de un riesgo similar de progresión a Enfermedad de Alzheimer para el Deterioro Cognitivo Leve amnésico de dominio único y el DCL amnésico multidominio debe ser replicado en muestras más grandes, con el objetivo de aumentar la potencia estadística de los resultados. Asimismo, son necesarios más estudios que aporten datos sobre la utilidad de los efectos de la práctica en tareas que evalúen habilidades cognitivas diferentes a la memoria, y que analicen el poder predictivo para identificar demencias diferentes a la EA. En relación con los efectos de la práctica, es necesario también replicar nuestros datos con otros modelos estadísticos que incluyan datos relevantes en los modelos de regresión, puesto que el modelo utilizado incluyó únicamente una variable predictora del rendimiento en el Auditory Verbal Learning Test a seis meses y la categorización de quiénes presentan efectos de la práctica podría estar sesgada (Duff et al., 2017a).

En cuanto a los datos que indican un riesgo similar de progresión a EA para el DCL amnésico verbal y el DCL amnésico visual, la replicación de los hallazgos encontrados utilizando análisis de supervivencia convencionales mediante el uso de un meta-análisis de datos de paciente individual (IPD) sugiere que nuestros hallazgos se ajustan a los valores reales. Sin embargo, se desconoce hasta qué punto los tests de memoria visual están contaminados por las habilidades lingüísticas y la memoria verbal (Moye, 1997), por lo que son necesarios más estudios con muestras más grandes que analicen si existe un riesgo similar entre el DCL-a verbal y el DCL-a visual.

Uno de los principales hallazgos expuestos en la presente tesis doctoral es el relacionado con la variabilidad normal cuando las baterías neuropsicológicas incluyen varios tests que evalúan diferentes habilidades cognitivas. Sin embargo, la principal limitación de estos resultados es que el porcentaje de puntuaciones por debajo de un punto de corte variará en función de las características de la muestra y de la batería neuropsicológica utilizada en cada estudio. Estas limitaciones afectan a la generalización de nuestros resultados, puesto que la

frecuencia de puntuaciones por debajo del punto de corte variará en función del número de tests en la batería neuropsicológica, las correlaciones entre los tests y el nivel educativo de los participantes. Por tanto, la frecuencia de puntuaciones por debajo del punto de corte debe ser calculada para cada muestra incluida en los diferentes estudios. Estos hallazgos sugieren que el número de tests en la batería es un factor que necesariamente debe ser controlado en futuros estudios, puesto que el riesgo de progresión a EA disminuye con el aumento del número de tests en la batería neuropsicológica (Oltra-Cucarella et al., in pressa).

9.6. Implicaciones clínicas y perspectivas de futuro

Los resultados presentados en esta tesis doctoral tienen importantes implicaciones clínicas. En primer lugar, los clínicos pueden utilizar los resultados de una tarea de memoria verbal en combinación con datos cognitivos y genéticos para estimar el riesgo de progresión a EA desde el DCL amnésico (Oltra-Cucarella et al., 2018b), así como para interpretar el rendimiento en tareas cognitivas en dos evaluaciones sucesivas en estudios clínicos sobre intervenciones cognitivas o farmacológicas en personas con DCL. En relación con lo anterior, las estimaciones del riesgo de progresión a EA en personas con alteraciones de memoria deberían fundamentarse en la gravedad de las alteraciones de memoria y no en el número de dominios cognitivos alterados, tal como muestran tres de los trabajos que conforman esta tesis doctoral (Oltra-Cucarella et al., in pressb, in pressa, 2018c).

Para identificar a las personas con mayor riesgo de EA, los resultados de esta tesis doctoral recomiendan basar el diagnóstico de DCL en algoritmos y no en acuerdo de diferentes clínicos, puesto que se ha encontrado que el uso de algoritmos identifica con mayor eficacia a las personas con el mayor riesgo de progresión a EA (Oltra-Cucarella et al., in pressa). En relación

con los tests neuropsicológicos incluidos en la evaluación y el diagnóstico del DCL, las implicaciones de los resultados de esta tesis sugieren no apoyar el diagnóstico en una única prueba cognitiva, puesto que se ha demostrado que la mayoría de personas mayores obtienen una o más puntuaciones bajas cuando la batería incluye varios tests (Oltra-Cucarella et al., 2018c), lo cual podría estar relacionado con los hallazgos acerca de un riesgo similar de progresión a EA para el DCL amnésico de dominio único y el DCL amnésico multidominio (Oltra-Cucarella et al., in pressa). Los resultados de la presente tesis doctoral sugieren que la evaluación de las alteraciones de memoria en personas con DCL debe incluir tanto pruebas de memoria verbal como pruebas de memoria visual, puesto que la inclusión de ambos tipos de pruebas permitirá identificar a las personas con mayor riesgo de EA en función de la gravedad de las alteraciones de memoria. Las personas con DCL amnésico verbal y las personas con DCL amnésico visual presentan un mayor riesgo de progresión a EA en comparación con las personas cognitivamente sanas. Sin embargo, el riesgo es similar entre ambos tipos de DCL amnésico, y se incrementa significativamente en personas que presentan alteraciones de memoria verbal y alteraciones de memoria visual.

En cuanto a las intervenciones cognitivas para mejorar la cognición y la funcionalidad de las personas con EA, las implicaciones clínicas de los resultados de esta tesis doctoral sugieren que los profesionales deberían realizar como tratamiento principal intervenciones centradas en actividades relevantes para la persona con EA, en lugar de utilizar programas de estimulación cognitiva o de entrenamiento cognitivo (Oltra-Cucarella et al., 2018a). En relación con el uso de estrategias de rehabilitación cognitiva, los resultados de esta tesis doctoral recomiendan evaluar la eficacia de las intervenciones cognitivas a través de variables relacionadas con la actividad entrenada en lugar de utilizar tests cognitivos como el Mini-Mental State Examination, para así identificar con mayor sensibilidad la eficacia de las intervenciones en la independencia en las actividades de la vida diaria.

Los resultados de la presente tesis doctoral también tienen implicaciones para futuras investigaciones acerca del riesgo de progresión a EA desde el DCL. Nuestros resultados sugieren que es necesario incluir varias tareas cognitivas en la batería neuropsicológica para el diagnóstico de DCL con el objetivo de controlar la variabilidad normal en el rendimiento en tareas cognitivas. En relación con el diagnóstico de EA durante el seguimiento, es recomendable que se realice por investigadores ciegos al diagnóstico previo de normalidad o DCL, puesto que la probabilidad de diagnosticar EA durante el seguimiento aumenta cuando el diagnóstico de EA se realiza por personal que conoce el diagnóstico previo de DCL (Oltra-Cucarella et al., in pressa).

Hacen falta más estudios que repliquen los resultados de los trabajos que conforman la presente tesis doctoral, tanto en relación con la eficacia de intervenciones cognitivas centradas en actividades relevantes para la persona con EA, como en relación con el riesgo de progresión a EA para los diferentes tipos de DCL y las variables con mayor poder predictivo.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

CAPÍTULO 10. CONCLUSIONES

Las conclusiones más importantes que pueden derivarse de la presente tesis doctoral, relacionadas con las personas mayores con deterioro cognitivo, son las siguientes:

1. Los datos empíricos obtenidos acerca de la eficacia de las intervenciones cognitivas para el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer (EA) basadas en estimulación cognitiva y entrenamiento cognitivo no han mostrado un impacto significativo en las variables cognitivas y funcionales para mejorar la independencia en las actividades de la vida diaria
2. Las intervenciones cognitivas basadas en la rehabilitación funcional de actividades significativas para la persona con EA han mostrado resultados esperanzadores para la mejoría de la independencia y la satisfacción con las actividades entrenadas, aun en ausencia de mejorías en el rendimiento en tareas cognitivas
3. Las investigaciones futuras centradas en la rehabilitación cognitiva de actividades relevantes para la persona con EA deben incluir medidas relacionadas con la tarea entrenada para identificar con mayor precisión las mejorías producidas por la intervención y su impacto en la independencia en las actividades de la vida diaria

De los estudios centrados en la utilidad del Deterioro Cognitivo Leve (DCL) como categoría diagnóstica se puede concluir lo siguiente:

4. La división del DCL en tipo amnésico y tipo no-amnésico es útil para identificar a las personas con un mayor riesgo de progresión a EA. Sin embargo, son necesarios más estudios para analizar la utilidad de esta división para la identificación del riesgo de progresión a otras demencias
5. La subdivisión del DCL amnésico en DCL-a de dominio único y DCL-a multidominio parece no ser sensible para la identificación de las personas con mayor riesgo de

progresión a EA. Los datos de esta Tesis Doctoral apuntan a una mayor importancia de la gravedad de las alteraciones de memoria en comparación con el número de dominios cognitivos

6. El diagnóstico de DCL debería basarse en los resultados de una batería extensa de pruebas neuropsicológicas en la que se tenga en cuenta la variabilidad normal en el rendimiento cognitivo. La utilización de una única alteración cognitiva aumenta el número de personas erróneamente clasificadas como DCL e impide la correcta identificación de las personas con un mayor riesgo de EA.
7. Para la identificación de las personas con un mayor riesgo de progresión a EA es necesario incluir en las baterías de evaluación neuropsicológica pruebas de memoria verbal y pruebas de memoria visual. Aunque el número de personas con alteraciones de memoria visual es menor que el de personas con alteraciones de memoria verbal, el riesgo de progresión a EA es similar en ambos grupos. Si las baterías de evaluación neuropsicológica no incluyen tareas de memoria visual no será posible identificar a las personas con un elevado riesgo de EA, ni incluirlas en programas terapéuticos farmacológicos y no-farmacológicos.
8. La utilización de modelos estadísticos basados en evaluaciones sucesivas del funcionamiento de la memoria verbal proporciona herramientas igual de sensibles o más que los datos genéticos y de metabolismo cerebral para la identificación de las personas con un mayor riesgo de EA. Es necesario que los profesionales de la salud reciban una formación adecuada en técnicas estadísticas que les permita analizar e interpretar los cambios producidos en los tests cognitivos a lo largo de evaluaciones sucesivas



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

REFERENCIAS

- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., ... Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 270–279. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. (American Psychiatric Association, Ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- Amieva, H., Robert, P. H., Grandoulier, A.-S., Meillon, C., De Rotrou, J., Andrieu, S., ... Dartigues, J.-F. (2016). Group and individual cognitive therapies in Alzheimer's disease: the ETNA3 randomized trial. *International Psychogeriatrics*, 28(5), 707–17. <https://doi.org/10.1017/S1041610215001830>
- Armstrong, M. J., Litvan, I., Lang, A. E., Bak, T. H., Bhatia, K. P., Borroni, B., ... Weiner, W. J. (2013). Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology*, 80(5), 496-503. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827f0fd1>
- Atkinson, R. C., y Shiffrin, R. M. (1968). Human Memory: A Proposed System and its Control Processes. En *Psychology of Learning and Motivation* (Vol. 2, pp. 89-195). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0079-7421\(08\)60422-3](https://doi.org/10.1016/S0079-7421(08)60422-3)
- Baddeley, A., y Hitch, G. (1974). Working memory. En *Bower GA, editor. The Psychology of Learning and Motivaition* (Vol. 8). New York: Academic Press.
- Baglio, F., Griffanti, L., Saibene, F. L., Ricci, C., Alberoni, M., Critelli, R., ... Farina, E. (2015). Multistimulation Group Therapy in Alzheimer's Disease Promotes Changes in Brain Functioning. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 29(1), 13–24. <https://doi.org/10.1177/1545968314532833>

- Bahar-Fuchs, A., Clare, L., y Woods, B. (2013). Cognitive training and cognitive rehabilitation for mild to moderate Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 6, CD003260. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003260.pub2>
- Ballard, C., Khan, Z., Clack, H., y Corbett, A. (2011). Nonpharmacological Treatment of Alzheimer Disease. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 56(10), 589-595. <https://doi.org/10.1177/070674371105601004>
- Bateman, R. J., Xiong, C., Benzinger, T. L. S., Fagan, A. M., Goate, A., Fox, N. C., ... Morris, J. C. (2012). Clinical and Biomarker Changes in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*, 367(9), 795-804. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1202753>
- Beason-Held, L. L., Goh, J. O., An, Y., Kraut, M. A., O'Brien, R. J., Ferrucci, L., y Resnick, S. M. (2013). Changes in Brain Function Occur Years before the Onset of Cognitive Impairment. *Journal of Neuroscience*, 33(46), 18008-18014. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1402-13.2013>
- Bergamaschi, S., Arcara, G., Calza, A., Villani, D., Orgeta, V., y Mondini, S. (2013). One-year repeated cycles of cognitive training (CT) for Alzheimer's disease. *Aging Clinical and Experimental Research*, 25(4), 421-426. <https://doi.org/10.1007/s40520-013-0065-2>
- Binder, J. R., y Desai, R. H. (2011). The neurobiology of semantic memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(11), 527-536. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.10.001>
- Binder, L. M., Iverson, G. L., y Brooks, B. L. (2009). To err is human: «abnormal» neuropsychological scores and variability are common in healthy adults. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24(1), 31-46. <https://doi.org/10.1093/arclin/acn001>
- Birks, J. S. (2006). Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. En The Cochrane Collaboration (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005593>

- Birks, J. S., Grimley Evans, J., Iakovidou, V., y Tsolaki, M. (2000). Rivastigmine for Alzheimer's disease. En The Cochrane Collaboration (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001191>
- Bishara, D., Sauer, J., y Taylor, D. (2015). The pharmacological management of Alzheimer's disease: Alzheimer's disease. *Progress in Neurology and Psychiatry*, 19(4), 9-16. <https://doi.org/10.1002/pnp.387>
- Bondi, M. W., Edmonds, E. C., Jak, A. J., Clark, L. R., Delano-Wood, L., McDonald, C. R., ... Salmon, D. P. (2014). Neuropsychological Criteria for Mild Cognitive Impairment Improves Diagnostic Precision, Biomarker Associations, and Progression Rates. *Journal of Alzheimer's Disease*, 42(1), 275–289. <https://doi.org/10.3233/JAD-140276>
- Bovend'Eerd, T. J. H., Botell, R. E., y Wade, D. T. (2009). Writing SMART rehabilitation goals and achieving goal attainment scaling: A practical guide. *Clinical Rehabilitation*, 23(4), 352–361. <https://doi.org/10.1177/0269215508101741>
- Brooks, B., y Iverson, G. (2010). Comparing Actual to Estimated Base Rates of «Abnormal» Scores on Neuropsychological Test Batteries: Implications for Interpretation. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 25(1), 14-21. <https://doi.org/10.1093/arclin/acp100>
- Brooks, B., Iverson, G., Holdnack, J., y Feldman, H. (2008). Potential for misclassification of mild cognitive impairment: a study of memory scores on the Wechsler Memory Scale-III in healthy older adults. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 14(3), 463–78. <https://doi.org/10.1017/S1355617708080521>
- Brooks, B., Iverson, G., y White, T. (2007). Substantial risk of “Accidental MCI” in healthy older adults: Base rates of low memory scores in neuropsychological assessment. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13(03), 490–500. <https://doi.org/10.1017/S1355617707070531>

- Busse, A., Bischkopf, J., Riedel-Heller, S., y Angermeyer, M. (2003a). Subclassifications for mild cognitive impairment: prevalence and predictive validity. *Psychological Medicine*, 33(6), 1029–38. <https://doi.org/Doi.10.1017/S0033291703007839>
- Busse, A., Bischkopf, J., Riedel-Heller, S. G., y Angermeyer, M. C. (2003b). Mild cognitive impairment: prevalence and predictive validity according to current approaches. *Acta Neurologica Scandinavica*, 108(2), 71-81.
- Campos-Magdaleno, M., Facal, D., Lojo-Seoane, C., Pereiro, A. X., y Juncos-Rabadán, O. (2017). Longitudinal Assessment of Verbal Learning and Memory in Amnesic Mild Cognitive Impairment: Practice Effects and Meaningful Changes. *Frontiers in Psychology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01231>
- Chare, L., Hodges, J. R., Leyton, C. E., McGinley, C., Tan, R. H., Kril, J. J., y Halliday, G. M. (2014). New criteria for frontotemporal dementia syndromes: clinical and pathological diagnostic implications. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 85(8), 865-870. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-306948>
- Cipriani, G., Bianchetti, A., y Trabucchi, M. (2006). Outcomes of a computer-based cognitive rehabilitation program on Alzheimer's disease patients compared with those on patients affected by mild cognitive impairment. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 43(3), 327-335. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2005.12.003>
- Clare, L., Kudlicka, A., Bayer, A., Jones, R. W., John Knapp, M. R., Kopelman, M., ... Woods, B. (2017). Goal-oriented cognitive rehabilitation in early-stage Alzheimer's and related dementias: Results from a multi-centre, single-blind, randomised controlled trial (the GREAT trial). *Alzheimer's & Dementia*, 13(7), P899-P900. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.07.312>
- Clare, L., Linden, D. E. J., Woods, R. T., Whitaker, R., Evans, S. J., Parkinson, C. H., ... Rugg, M. D. (2010). Goal-Oriented Cognitive Rehabilitation for People With Early-Stage Alzheimer Disease: A Single-Blind Randomized Controlled Trial of Clinical Efficacy. *American*

Journal of Geriatric Psychiatry, 18(10), 928–939.

<https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181d5792a>

Clare, L., Wilson, B. A., Carter, G., y Hodges, J. R. (2003). Cognitive rehabilitation as a component of early intervention in Alzheimer's disease: a single case study. *Aging & Mental Health*, 7(1), 15–21. <https://doi.org/10.1080/1360786021000045854>

Clare, L., y Woods, R. T. (2004). Cognitive training and cognitive rehabilitation for people with early-stage Alzheimer's disease: A review. *Neuropsychological Rehabilitation*, 14(4), 385–401. <https://doi.org/10.1080/09602010443000074>

Cowan, N. (2001). The magical number 4 in short-term memory: a reconsideration of mental storage capacity. *Behavioral and Brain Sciences*, 24(1), 87-114.

Cowan, N. (2008). What are the differences between long-term, short-term, and working memory? En W. S. Sossin, J.-C. Lacaille, V. F. Castellucci, y S. Belleville (Eds.), *Essence of Memory* (Vol. 169, pp. 323-338). [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)00020-9](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)00020-9)

Craik, F. I. M. (1986). A functional account of age differences in memory. En F. Klix y H. Hagendorf (Eds.), *Human Memory and Cognitive Capabilities, Mechanisms and Performances*. Amsterdam: Elsevier.

Craik, F. I. M., y Jennings, J. M. (1992). Human memory. En Craik FIM, Salthouse TA, editores, *The Handbook of Aging and Cognition*. Erlbaum: Hillsdale, NJ.

Craik, F. I. M., y Lockhart, R. S. (1972). Levels of processing: A framework for memory research. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 11(6), 671-684. [https://doi.org/10.1016/S0022-5371\(72\)80001-X](https://doi.org/10.1016/S0022-5371(72)80001-X)

Davis, R. N., Massman, P. J., y Doody, R. S. (2001). Cognitive intervention in Alzheimer disease: a randomized placebo-controlled study. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 15(1), 1–9.

- Deary, I. J., Corley, J., Gow, A. J., Harris, S. E., Houlihan, L. M., Marioni, R. E., ... Starr, J. M. (2009). Age-associated cognitive decline. *British Medical Bulletin*, 92(1), 135-152. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldp033>
- Didic, M., Felician, O., Barbeau, E. J., Mancini, J., Latger-Florence, C., Tramon, E., y Ceccaldi, M. (2013). Impaired Visual Recognition Memory Predicts Alzheimer's Disease in Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 35(5-6), 291-299. <https://doi.org/10.1159/000347203>
- Duff, K., Atkinson, T. J., Suhrie, K. R., Dalley, B. C. A., Schaefer, S. Y., y Hammers, D. B. (2017a). Short-term practice effects in mild cognitive impairment: Evaluating different methods of change. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 39(4), 396-407. <https://doi.org/10.1080/13803395.2016.1230596>
- Duff, K., Chelune, G., y Dennett, K. (2012). Within-Session Practice Effects in Patients Referred for Suspected Dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 33(4), 245-249. <https://doi.org/10.1159/000339268>
- Duff, K., Foster, N. L., y Hoffman, J. M. (2014). Practice Effects and Amyloid Deposition: Preliminary Data on a Method for Enriching Samples in Clinical Trials. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 28(3), 247-252. <https://doi.org/10.1097/WAD.000000000000021>
- Duff, K., Hammers, D. B., Dalley, B. C. A., Suhrie, K. R., Atkinson, T. J., Rasmussen, K. M., ... Hoffman, J. M. (2017b). Short-Term Practice Effects and Amyloid Deposition: Providing Information Above and Beyond Baseline Cognition. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 4(2), 87-92. <https://doi.org/10.14283/jpad.2017.9>
- Duff, K., Horn, K. P., Foster, N. L., y Hoffman, J. M. (2015). Short-Term Practice Effects and Brain Hypometabolism: Preliminary Data from an FDG PET Study. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 30(3), 264-270. <https://doi.org/10.1093/arclin/acv018>

- Duff, K., Lyketsos, C. G., Beglinger, L. J., Chelune, G., Moser, D. J., Arndt, S., ... McCaffrey, R. J. (2011). Practice Effects Predict Cognitive Outcome in Amnesic Mild Cognitive Impairment. *The American Journal of Geriatric Psychiatry, 19*(11), 932-939. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e318209dd3a>
- Edmonds, E. C., Delano-Wood, L., Jak, A. J., Galasko, D. R., Salmon, D. P., y Bondi, M. W. (2016). "Missed" Mild Cognitive Impairment: High False-Negative Error Rate Based on Conventional Diagnostic Criteria. *Journal of Alzheimer's Disease, 52*(2), 685-691. <https://doi.org/10.3233/JAD-150986>
- Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D. J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y., ... Dubois, B. (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement Disorders, 22*(12), 1689-1707. <https://doi.org/10.1002/mds.21507>
- Emre, M., Mecocci, P., y Stender, K. (2008). Pooled analyses on cognitive effects of memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD, 14*(2), 193-199.
- Espinosa, A., Alegret, M., Valero, S., Vinyes-Junqué, G., Hernández, I., Mauleón, A., ... Boada, M. (2013). A longitudinal follow-up of 550 mild cognitive impairment patients: Evidence for large conversion to dementia rates and detection of major risk factors involved. *Journal of Alzheimer's Disease, 34*(3), 769-780. <https://doi.org/10.3233/JAD-122002>
- Farina, E., Fioravanti, R., Chiavari, L., Imbornone, E., Alberoni, M., Pomati, S., ... Mariani, C. (2002). Comparing two programs of cognitive training in Alzheimer's disease: a pilot study. *Acta Neurologica Scandinavica, 105*(5), 365-371. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2002.01086.x>
- Farina, E., Mantovani, F., Fioravanti, R., Pignatti, R., Chiavari, L., Imbornone, E., ... Nemni, R. (2006). Evaluating two group programmes of cognitive training in mild-to-moderate AD: Is there any difference between a 'global' stimulation and a 'cognitive-specific' one? *Aging & Mental Health, 10*(3), 211-218. <https://doi.org/10.1080/13607860500409492>

- Ferman, T. J., Smith, G. E., Kantarci, K., Boeve, B. F., Pankratz, V. S., Dickson, D. W., ... Petersen, R. C. (2013). Nonamnesic mild cognitive impairment progresses to dementia with Lewy bodies. *Neurology*, *81*(23), 2032–8. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000436942.55281.47>
- Fernández-Calvo, B., Contador, I., Ramos, F., Olazarán, J., Mograbi, D. C., y Morris, R. G. (2015). Effect of unawareness on rehabilitation outcome in a randomised controlled trial of multicomponent intervention for patients with mild Alzheimer's disease. *Neuropsychological Rehabilitation*, *25*(3), 448–477. <https://doi.org/10.1080/09602011.2014.948461>
- Fjell, A. M., Walhovd, K. B., Fennema-Notestine, C., McEvoy, L. K., Hagler, D. J., Holland, D., ... Dale, A. M. (2009). One-Year Brain Atrophy Evident in Healthy Aging. *Journal of Neuroscience*, *29*(48), 15223–15231. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3252-09.2009>
- Flicker, C., Ferris, S. H., y Reisberg, B. (1991). Mild cognitive impairment in the elderly: Predictors of dementia. *Neurology*, *41*(7), 1006–1009. <https://doi.org/10.1212/WNL.41.7.1006>
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., y McHugh, P. R. (1975). «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatry Research*, *12*(3), 189–198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Fox, N. C., y Schott, J. M. (2004). Imaging cerebral atrophy: normal ageing to Alzheimer's disease. *The Lancet*, *363*(9406), 392–394. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15441-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15441-X)
- Francis, P. T., Palmer, A. M., Snape, M., y Wilcock, G. K. (1999). The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *66*(2), 137–147. <https://doi.org/10.1136/jnnp.66.2.137>
- Galante, E., Venturini, G., y Fiaccadori, C. (2007). Computer-based cognitive intervention for dementia: preliminary results of a randomized clinical trial. *Giornale Italiano di Medicina del Lavoro ed Ergonomia*, *29*(3 Suppl B), B26–32.

- Gauthier, S., Loft, H., y Cummings, J. (2008). Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease by memantine: a pooled data analysis. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 23(5), 537-545. <https://doi.org/10.1002/gps.1949>
- Gavett, B. E., Gurnani, A. S., Saurman, J. L., Chapman, K. R., Steinberg, E. G., Martin, B., ... Stern, R. A. (2016). Practice Effects on Story Memory and List Learning Tests in the Neuropsychological Assessment of Older Adults. *PLOS ONE*, 11(10), e0164492. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164492>
- Glisky, E. L. (2007). Changes in cognitive function in human aging. En *Riddle DR (Ed.), Brain Aging: Models, Methods, and Mechanisms*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis.
- Gold, C. A., y Budson, A. E. (2008). Memory loss in Alzheimer's disease: implications for development of therapeutics. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 8(12), 1879-1891. <https://doi.org/10.1586/14737175.8.12.1879>
- Gorno-Tempini, M. L., Hillis, A. E., Weintraub, S., Kertesz, A., Mendez, M., Cappa, S. F., ... Grossman, M. (2011). Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*, 76(11), 1006-1014. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821103e6>
- Hampstead, B. M., Gillis, M. M., y Stringer, A. Y. (2014). Cognitive Rehabilitation of Memory for Mild Cognitive Impairment: A Methodological Review and Model for Future Research. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 20(02), 135-151. <https://doi.org/10.1017/S1355617713001306>
- Han, J. W., Kim, T. H., Lee, S. B., Park, J. H., Lee, J. J., Huh, Y., ... Kim, K. W. (2012). Predictive validity and diagnostic stability of mild cognitive impairment subtypes. *Alzheimer's & Dementia*, 8(6), 553-559. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.08.007>
- Hansen, R. A., Gartlehner, G., Webb, A. P., Morgan, L. C., Moore, C. G., y Jonas, D. E. (2008). Efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of

- Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Interventions in Aging*, 3(2), 211-225.
- Hassenstab, J., Ruvolo, D., Jasielec, M., Xiong, C., Grant, E., y Morris, J. C. (2015). Absence of practice effects in preclinical Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 29(6), 940-948. <https://doi.org/10.1037/neu0000208>
- Heiss, W. D., Kessler, J., Mielke, R., Szelies, B., y Herholz, K. (1994). Long-term effects of phosphatidylserine, pyritinol, and cognitive training in Alzheimer's disease. A neuropsychological, EEG, and PET investigation. *Dementia*, 5(2), 88-98. <https://doi.org/10.1159/000106702>
- Heiss, W. D., Kessler, J., Slansky, I., Mielke, R., Szelies, B., y Herholz, K. (1993). Activation PET as an instrument to determine therapeutic efficacy in Alzheimer's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 695(1), 327-31. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1993.tb23078.x>
- Hofmann, M., Rösler, A., Schwarz, W., Müller-Spahn, F., Kräuchi, K., Hock, C., y Seifritz, E. (2003). Interactive computer-training as a therapeutic tool in Alzheimer's disease. *Comprehensive Psychiatry*, 44(3), 213-219. [https://doi.org/10.1016/S0010-440X\(03\)00006-3](https://doi.org/10.1016/S0010-440X(03)00006-3)
- Jahn, H. (2013). Memory loss in Alzheimer's disease. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 15(4), 445-454.
- Jak, A. J., Bondi, M. W., Delano-Wood, L., Wierenga, C., Corey-Bloom, J., Salmon, D. P., y Delis, D. C. (2009). Quantification of five neuropsychological approaches to defining mild cognitive impairment. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 17(5), 368-75. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e31819431d5>
- Jak, A. J., Preis, S. R., Beiser, A. S., Seshadri, S., Wolf, P. A., Bondi, M. W., y Au, R. (2016). Neuropsychological Criteria for Mild Cognitive Impairment and Dementia Risk in the

- Framingham Heart Study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 22, 1–7. <https://doi.org/10.1017/S1355617716000199>
- Jelcic, N., Cagnin, A., Meneghello, F., Turolla, A., Ermani, M., y Dam, M. (2012). Effects of lexical-semantic treatment on memory in early Alzheimer disease: an observer-blinded randomized controlled trial. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 26(8), 949–56. <https://doi.org/10.1177/1545968312440146>
- Kametani, F., y Hasegawa, M. (2018). Reconsideration of Amyloid Hypothesis and Tau Hypothesis in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00025>
- Kawas, C. H., Corrada, M. M., Brookmeyer, R., Morrison, A., Resnick, S. M., Zonderman, A. B., y Arenberg, D. (2003). Visual memory predicts Alzheimer's disease more than a decade before diagnosis. *Neurology*, 60(7), 1089-1093.
- Kester, J. (2002). Memory in elderly people. En A. Baddeley, M. Kopelman, y B. Wilson (Eds.), *The Handbook of Memory Disorders* (2.^a ed.). West Sussex, UK: Wiley.
- Knight, R., Khondoker, M., Magill, N., Stewart, R., y Landau, S. (2018). A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effectiveness of Acetylcholinesterase Inhibitors and Memantine in Treating the Cognitive Symptoms of Dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 45(3-4), 131-151. <https://doi.org/10.1159/000486546>
- Lanctôt, K. L., Rajaram, R. D., y Herrmann, N. (2009). Therapy for Alzheimer's disease: how effective are current treatments? *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 2(3), 163-180. <https://doi.org/10.1177/1756285609102724>
- Lobo, A., Launer, L. J., Fratiglioni, L., Andersen, K., Di Carlo, A., Breteler, M. M., ... Hofman, A. (2000). Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*, 54(11 Suppl 5), S4-9.

- Loy, C., y Schneider, L. (2004). Galantamine for Alzheimer's disease. En The Cochrane Collaboration (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001747.pub2>
- Maccioni, R. B., Farías, G., Morales, I., y Navarrete, L. (2010). The Revitalized Tau Hypothesis on Alzheimer's Disease. *Archives of Medical Research*, 41(3), 226-231. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2010.03.007>
- Machulda, M. M., Pankratz, V. S., Christianson, T. J., Ivnik, R. J., Mielke, M. M., Roberts, R. O., ... Petersen, R. C. (2013). Practice Effects and Longitudinal Cognitive Change in Normal Aging vs. Incident Mild Cognitive Impairment and Dementia in The Mayo Clinic Study of Aging. *The Clinical Neuropsychologist*, 27(8), 1247-1264. <https://doi.org/10.1080/13854046.2013.836567>
- Massoud, F., y Gauthier, S. (2010). Update on the Pharmacological Treatment of Alzheimers Disease. *Current Neuropharmacology*, 8(1), 69-80. <https://doi.org/10.2174/157015910790909520>
- May, C. P., Hasher, L., y Kane, M. J. (1999). The role of interference in memory span. *Memory & Cognition*, 27(5), 759-767.
- McKeith, I. G., Boeve, B. F., Dickson, D. W., Halliday, G., Taylor, J.-P., Weintraub, D., ... Kosaka, K. (2017). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*, 89(1), 88-100. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004058>
- McKhann, G. M., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., y Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34(7), 939-939. <https://doi.org/10.1212/WNL.34.7.939>

- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., ... Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 263–9. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
- Miller, G. A. (1956). The magical number seven, plus or minus two: some limits on our capacity for processing information. *Psychological Review*, 63(2), 81-97. <https://doi.org/10.1037/h0043158>
- Mitchell, A., y Shiri-Feshki, M. (2009). Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia - Meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 119(4), 252–265. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2008.01326.x>
- Moye, J. (1997). Nonverbal Memory Assessment with Designs: Construct Validity and Clinical Utility. *Neuropsychology Review*, 7(4), 157-170. <https://doi.org/10.1023/B:NERV.0000005907.34499.43>
- Muñiz, R., Serra, C., Reisberg, B., Rojo, J., Del Ser, T., Peña Casanova, J., y Olazarán, J. (2015). Cognitive-motor intervention in Alzheimer's disease: long-term results from the Maria Wolff trial. *Journal of Alzheimer's Disease*, 45(1), 295–304. <https://doi.org/10.3233/JAD-142364>
- Neve, R. L., y Robakis, N. K. (1998). Alzheimer's disease: a re-examination of the amyloid hypothesis. *Trends in Neurosciences*, 21(1), 15-19. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(97\)01168-5](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(97)01168-5)
- Ohnishi, T., Matsuda, H., Tabira, T., Asada, T., y Uno, M. (2001). Changes in brain morphology in Alzheimer disease and normal aging: is Alzheimer disease an exaggerated aging process? *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 22(9), 1680-1685.

- Olazarán, J., Muñiz, R., Reisberg, B., Peña-Casanova, J., del Ser, T., Cruz-Jentoft, A. J., ... Sevilla, C. (2004). Benefits of cognitive-motor intervention in MCI and mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology*, *63*(12), 2348–53. <https://doi.org/10.1212/WNL.65.2.338>
- Olazarán, J., Reisberg, B., Clare, L., Cruz, I., Peña-Casanova, J., Del Ser, T., ... Muñiz, R. (2010). Nonpharmacological therapies in alzheimer's disease: A systematic review of efficacy. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *30*(2), 161-178. <https://doi.org/10.1159/000316119>
- Oltra-Cucarella, J. (2013). Enhancing memory rehabilitation: New approaches for clinicians. En F. Metzger (Ed.), *Neuropsychology: new research*. New York: Nova Science Publishers.
- Oltra-Cucarella, J., Ferrer-Cascales, R., Alegret, M., Gasparini, R., Díaz-Ortiz, L. M., Ríos, R., ... Cabello-Rodríguez, L. (in pressa). Risk of progression to AD for different neuropsychological Mild Cognitive Impairment subtypes. A hierarchical meta-analysis of longitudinal studies. *Psychology and Aging*. <https://doi.org/10.1037/pag0000294>
- Oltra-Cucarella, J., Ferrer-Cascales, R., Clare, L., Morris, S. B., Espert, R., Tirapu, J., y Sánchez-SanSegundo, M. (2018a). Differential effects of cognition-focused interventions for people with Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Neuropsychology*, *32*(6), 664-679. <https://doi.org/10.1037/neu0000449>
- Oltra-Cucarella, J., Pérez-Elvira, R., Espert, R., Sohn McCormick, A., Perez-Elvira, R., Espert, R., y Sohn McCormick, A. (2016). Are cognitive interventions effective in Alzheimer's disease? A controlled meta-analysis of the effects of bias. *Neuropsychology*, *30*(5), 631–652. <https://doi.org/10.1037/neu0000283>
- Oltra-Cucarella, J., Sánchez-SanSegundo, M., y Ferrer-Cascales, R. (2018b). Cognition or genetics? Predicting Alzheimer's disease with practice effects, APOE genotype, and brain metabolism. *Neurobiology of Aging*, *71*, 234-240. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.08.004>

- Oltra-Cucarella, J., Sánchez-SanSegundo, M., Lipnicki, D. M., Crawford, J. D., Lipton, R. B., Katz, M. J., ... Ferrer-Cascales, R. (in pressb). Visual memory tests enhance the identification of amnesic MCI cases at greater risk of Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics*.
- Oltra-Cucarella, J., Sánchez-SanSegundo, M., Lipnicki, D. M., Sachdev, P. S., Crawford, J. D., Pérez-Vicente, J. A., ... Ferrer-Cascales, R. (2018c). Using the base rate of low scores helps to identify progression from amnesic MCI to AD. *Journal of the American Geriatrics Society*, 66(7), 1360-1366. <https://doi.org/10.1111/jgs.15412>
- Palmer, B. (1998). Base Rates of "Impaired" Neuropsychological Test Performance Among Healthy Older Adults. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 13(6), 503-511. [https://doi.org/10.1016/S0887-6177\(97\)00037-1](https://doi.org/10.1016/S0887-6177(97)00037-1)
- Petersen, R. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 183–194. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x>
- Petersen, R., Roberts, R., Knopman, D., Boeve, B., Geda, Y., Ivnik, R., ... Jack, C. (2009). Mild Cognitive Impairment: Ten Years Later. *Archives of Neurology*, 66(12), 1447-1455. <https://doi.org/10.1001/archneur.2009.266>
- Petersen, R., Smith, G. E., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., Schaid, D. J., Thibodeau, S. N., ... Kurland, L. T. (1995). Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals. *JAMA*, 273(16), 1274–1278. <https://doi.org/10.1001/jama.273.16.1274>
- Petersen, R., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Kokmen, E., y Tangalos, E. G. (1997). Aging, Memory, and Mild Cognitive Impairment. *International Psychogeriatrics*, 9(S1), 65–69. <https://doi.org/10.1017/S1041610297004717>
- Petersen, R., Smith, G., Waring, S., Ivnik, R., Tangalos, T., y Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56(3), 303–308. <https://doi.org/10.1001/archneur.56.3.303>

- Reisberg, B., Ferris, S. H., de Leon, M. J., Franssen, E. S. E., Kluger, A., Mir, P., ... Cohen, J. (1988). Stage-specific behavioral, cognitive, and in vivo changes in community residing subjects with age-associated memory impairment and primary degenerative dementia of the Alzheimer type. *Drug Development Research*, 15(2-3), 101-114.
<https://doi.org/10.1002/ddr.430150203>
- Riedel, G., y Micheau, J. (2001). Function of the hippocampus in memory formation: desperately seeking resolution. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 25(4), 835-853.
- Ritchie, K., y Touchon, J. (2000). Mild cognitive impairment: Conceptual basis and current nosological status. *Lancet*, 355, 225–228.
- Rocca, W. A., Petersen, R. C., Knopman, D. S., Hebert, L. E., Evans, D. A., Hall, K. S., ... White, L. R. (2011). Trends in the incidence and prevalence of Alzheimer's disease, dementia, and cognitive impairment in the United States. *Alzheimer's & Dementia*, 7(1), 80-93.
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2010.11.002>
- Rogers, T. T., Hocking, J., Noppeney, U., Mechelli, A., Gorno-Tempini, M. L., Patterson, K., y Price, C. J. (2006). Anterior temporal cortex and semantic memory: reconciling findings from neuropsychology and functional imaging. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 6(3), 201-213.
- Rohling, M. L., Faust, M. E., Beverly, B., y Demakis, G. (2009). Effectiveness of cognitive rehabilitation following acquired brain injury: a meta-analytic re-examination of Cicerone et al.'s (2000, 2005) systematic reviews. *Neuropsychology*, 23(1), 20–39.
<https://doi.org/10.1037/a0013659>
- Román, G. (2001). Diagnosis of vascular dementia and Alzheimer's disease. *International Journal of Clinical Practice. Supplement*, (120), 9-13.
- Ropper, A. H., Samuels, M. A., y Klein, J. (2014). *Adams and Victor's principles of neurology* (10th Ed.). New York: McGraw-Hill Education Medical.

- Rosen, W. G., Mohs, R. C., y Davis, K. L. (1984). A new rating scale for Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry*, 141(11), 1356-1364. <https://doi.org/10.1176/ajp.141.11.1356>
- Rountree, S. D., Waring, S. C., Chan, W. C., Lupo, P. J., Darby, E. J., y Doody, R. S. (2007). Importance of subtle amnesic and nonamnesic deficits in mild cognitive impairment: Prognosis and conversion to dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 24(6), 476–482. <https://doi.org/10.1159/000110800>
- Salthouse, T. A. (1995). Processing capacity and its role on the relations between age and memory. En Weinert FE, Schneider W, editors. *Memory Performance and Competencies: Issues in Growth and Development*. Erlbaum: Hillsdale, NJ.
- Scahill, R. I., Schott, J. M., Stevens, J. M., Rossor, M. N., y Fox, N. C. (2002). Mapping the evolution of regional atrophy in Alzheimer's disease: Unbiased analysis of fluid-registered serial MRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(7), 4703-4707. <https://doi.org/10.1073/pnas.052587399>
- Schmid, N. S., Taylor, K. I., Foldi, N. S., Berres, M., y Monsch, A. U. (2013). Neuropsychological Signs of Alzheimer's Disease 8 Years Prior to Diagnosis. *Journal of Alzheimer's Disease*, 34(2), 537–546. <https://doi.org/10.3233/JAD-121234>
- Schmitter-Edgecombe, M., Parsey, C., y Cook, D. J. (2011). Cognitive correlates of functional performance in older adults: comparison of self-report, direct observation, and performance-based measures. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17(5), 853–64. <https://doi.org/10.1017/S1355617711000865>
- Schmitter-Edgecombe, M., y Parsey, C. M. (2014). Assessment of functional change and cognitive correlates in the progression from healthy cognitive aging to dementia. *Neuropsychology*, 28(6), 881–93. <https://doi.org/10.1037/neu0000109>

- Selkoe, D. J. (2000). Toward a comprehensive theory for Alzheimer's disease. Hypothesis: Alzheimer's disease is caused by the cerebral accumulation and cytotoxicity of amyloid beta-protein. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 924, 17-25.
- Sitzer, D. I., Twamley, E. W., y Jeste, D. V. (2006). Cognitive training in Alzheimer's disease: a meta-analysis of the literature. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 114(2), 75-90. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2006.00789.x>
- Spector, A., Davies, S., Woods, B., y Orrell, M. (2000). Reality Orientation for Dementia. *The Gerontologist*, 40(2), 206-212. <https://doi.org/10.1093/geront/40.2.206>
- Szamosi, A., Levy-Gigi, E., Kelemen, O., y Kéri, S. (2013). The hippocampus plays a role in the recognition of visual scenes presented at behaviorally relevant points in time: Evidence from amnesic mild cognitive impairment (aMCI) and healthy controls. *Cortex*, 49(7), 1892-1900. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2012.11.001>
- Tárraga, L., Boada, M., Modinos, G., Espinosa, A., Diego, S., Morera, A., ... Becker, J. T. (2006). A randomised pilot study to assess the efficacy of an interactive, multimedia tool of cognitive stimulation in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 77(10), 1116-21. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.086074>
- Thivierge, S., Jean, L., y Simard, M. (2014). A randomized cross-over controlled study on cognitive rehabilitation of instrumental activities of daily living in Alzheimer disease. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 22(11), 1188-99. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.03.008>
- Tulving, E. (1993). What is episodic memory? *Current Directions in Psychological Science*, 2(3), 67-69.
- Tulving, E. (2002). Episodic Memory: From Mind to Brain. *Annual Review of Psychology*, 53(1), 1-25. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.53.100901.135114>
- Verhaeghen, P., y Cerella, J. (2002). Aging, executive control, and attention: a review of meta-analyses. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 26(7), 849-857.

- Viola, L. F., Nunes, P. V., Yassuda, M. S., Aprahamian, I., Santos, F. S., Santos, G. D., ... Forlenza, O. V. (2011). Effects of a multidisciplinary cognitive rehabilitation program for patients with mild Alzheimer's disease. *Clinics (Sao Paulo)*, 66(8), 1395–400. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322011000800015>
- Watermeyer, T. J., Hindle, J. V., Roberts, J., Lawrence, C. L., Martyr, A., Lloyd-Williams, H., ... Clare, L. (2016). Goal Setting for Cognitive Rehabilitation in Mild to Moderate Parkinson's Disease Dementia and Dementia with Lewy Bodies. *Parkinson's Disease*, 2016(Article ID 8285041). <https://doi.org/10.1155/2016/8285041>
- WHO. (2004). *ICD-10: international statistical classification of diseases and related health problems, 10th Revision* (2nd ed.). Geneva: World Health Organization.
- Wilcock, G. K., Ballard, C. G., Cooper, J. A., y Loft, H. (2008). Memantine for agitation/aggression and psychosis in moderately severe to severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of 3 studies. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 69(3), 341-348.
- Wilkinson, D., y Andersen, H. F. (2007). Analysis of the Effect of Memantine in Reducing the Worsening of Clinical Symptoms in Patients with Moderate to Severe Alzheimer's Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 24(2), 138-145. <https://doi.org/10.1159/000105162>
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L.-O., ... Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment—beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 240–6. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x>
- Ye, B. S., Chin, J., Kim, S. Y., Lee, J.-S., Kim, E.-J., Lee, Y., ... Seo, S. W. (2015). The heterogeneity and natural history of mild cognitive impairment of visual memory predominant type. *Journal of Alzheimer's Disease*, 43(1), 143–152. <https://doi.org/10.3233/JAD-140318>

Zammit, A. R., Ezzati, A., Katz, M. J., Zimmerman, M. E., Lipton, M. L., Sliwinski, M. J., y Lipton, R.

B. (2017a). The association of visual memory with hippocampal volume. *PLOS ONE*, 12(11), e0187851. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187851>

Zammit, A. R., Ezzati, A., Zimmerman, M. E., Lipton, R. B., Lipton, M. L., y Katz, M. J. (2017b).

Roles of hippocampal subfields in verbal and visual episodic memory. *Behavioural Brain Research*, 317, 157-162. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.09.038>



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante