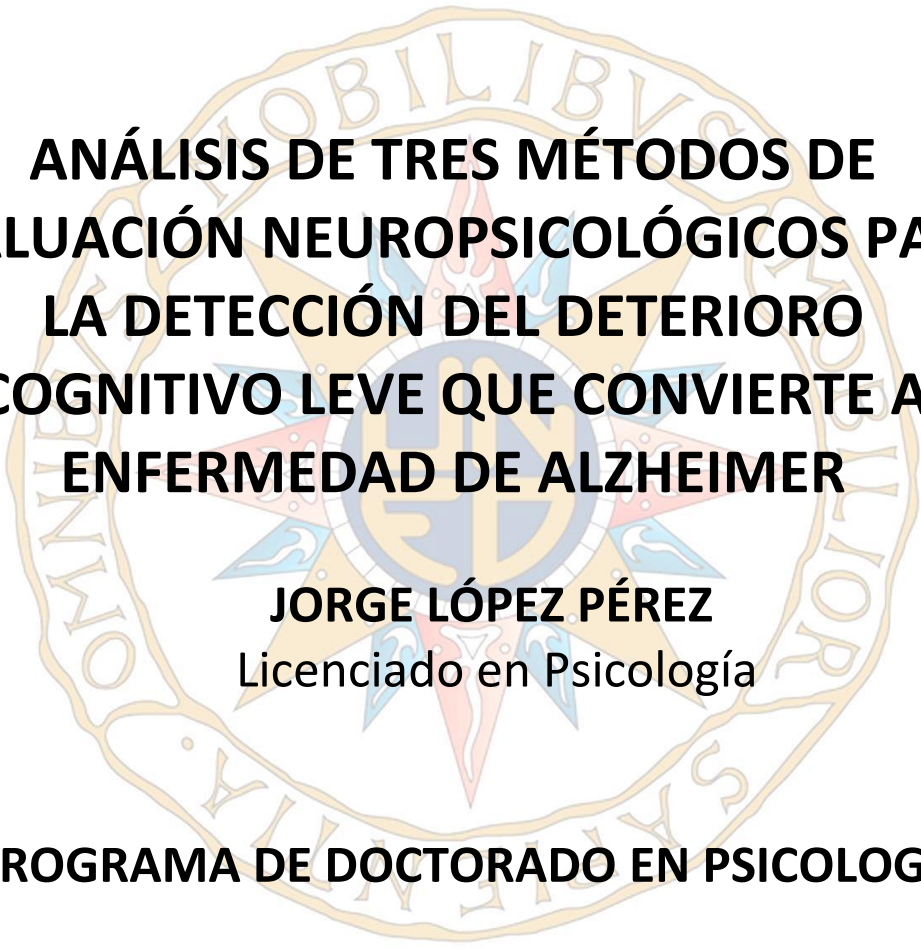


TESIS DOCTORAL

2023



**ANÁLISIS DE TRES MÉTODOS DE
EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICOS PARA
LA DETECCIÓN DEL DETERIORO
COGNITIVO LEVE QUE CONVIERTE A
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

JORGE LÓPEZ PÉREZ
Licenciado en Psicología

PROGRAMA DE DOCTORADO EN PSICOLOGÍA

DIRECTORA: DRA. MARÍA DEL CARMEN DÍAZ MARDOMINGO
DIRECTORA: DRA. SARA GARCÍA HERRANZ

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis doctoral ha sido posible gracias al apoyo de diferentes personas, en diferentes momentos, pero todas ellas han aportado compromiso, apoyo, esfuerzo e interés para que de una manera u otra sea una realidad. Estas palabras van por todas ellas.

En primer lugar, agradezco al Dr. Pedro Jesús Modrego Pardo su convicción y compromiso hacia el proyecto de investigación desde su versión preliminar. Gracias a él pude acceder a una muestra de participantes y disponer de los medios para que cada miércoles por la tarde pudiese desarrollar las evaluaciones neuropsicológicas durante tres años. Gracias a todo el personal del Centro de Especialidades Médicas Ramón y Cajal de Zaragoza, desde el equipo de auxiliares hasta el personal sanitario que me acogieron como a uno más desde el primer día.

Agradezco la voluntad y compromiso de todos los participantes de la investigación. No seríamos nada sin ellos. Especialmente me gustaría hacer una mención para todos aquellos participantes que no titubearon en acudir a las evaluaciones neuropsicológicas tras el confinamiento y los siguientes meses a pesar de la incertidumbre con la que vivimos la emergencia sanitaria COVID-19. Gracias.

“Si quieres ir rápido ve solo, si quieres llegar lejos ve acompañado”. Agradezco enormemente la acogida y confianza de la Dra. Herminia Peraita Adrados, quien me permitió, junto a la Dra. Carmen Díaz Mardomingo, formarme como investigador predoctoral. Posteriormente, las sugerencias, correcciones, análisis crítico y visión de la Dra. Carmen Díaz Mardomingo y la Dra. Sara García Herranz han hecho posible en primer lugar la publicación de un artículo científico y posteriormente que esta tesis fuera posible.

A MG, primer paciente a quien tuve la fortuna de atender como neuropsicólogo y que tanto me enseñó sobre la Enfermedad de Alzheimer en primera persona. Al Dr. Antonio Sarriá Chueca, magnífico clínico, docente e investigador, que siempre me animó a emigrar y a hacer la tesis doctoral. ¡He cumplido la mitad, doctor!

A mi familia, por supuesto. Al *“querer es poder”* de mi madre. A la fe ciega de mi hermana en mí. Sois un apoyo inestimable.

A Leticia, gracias por tanto. Por sacrificarte sin condiciones por mis sueños, por aceptar que tantos domingos fueran mis lunes. Gracias por tu apoyo en los momentos de flaqueza, cuando mi constancia se agotaba y todo parecía demasiado lejos.

Gracias.

ÍNDICE GENERAL

LISTA DE ABREVIATURAS Y SIGLAS	I
ÍNDICE DE TABLAS	III
ÍNDICE DE FIGURAS	X
INTRODUCCIÓN	1
1. ¿Qué es el Deterioro Cognitivo Leve?	3
1.1 Concepto, subtipos, epidemiología y curso clínico del Deterioro Cognitivo Leve (DCL) .	3
1.2 Diagnóstico	11
1.2.1 Criterios NIA-AA (2011)	12
1.2.2 DSM-5 (2013)	19
1.2.3 Research Framework (2018)	23
1.3 Manifestaciones cognitivas del DCL	24
1.3.1 Memoria declarativa	24
1.3.2 Atención	27
1.3.3 Funciones ejecutivas	30
1.3.4 Habilidades visoespaciales	33
1.3.5 Praxias	35
1.3.6 Lenguaje	39
1.3.7 Marcadores cognitivos	45
1.4 Biomarcadores y neuroimagen	48
1.5 Factores de riesgo	56
2. ¿Qué es la Enfermedad de Alzheimer?	62
2.1 Concepto, epidemiología y curso de la Enfermedad de Alzheimer.....	62
2.2 Diagnóstico.....	67
2.2.1 EA preclínica	67
2.2.2 EA clínica.....	75
2.2.2.1 Criterios NIA-AA (2011)	75
2.2.2.2 DSM-5.....	81

2.2.2.3 IWG-2	85
2.2.2.4 Research Framework para la EA.....	88
2.3 Neuropatología.....	90
2.4 Manifestaciones cognitivas de la EA	96
2.4.1 Memoria declarativa	96
2.4.2 Atención y Funciones ejecutivas	98
2.4.3 Habilidades visoespaciales	101
2.4.4 Praxias	102
2.4.5 Lenguaje	103
2.5 Biomarcadores en la EA clínica.....	106
2.5.1 Biomarcadores basados en A β	106
2.5.2 Biomarcadores basados en la proteína tau.....	109
2.5.3 Estado de la cuestión y límites actuales del uso biomarcadores en la EA.....	111
3.Evaluación neuropsicológica en el contexto neurodegenerativo del continuo envejecimiento patológico-demencia.....	114
3.1 Enfoques de la evaluación neuropsicológica.....	118
3.1.1 Antecedentes	118
3.1.2 Métodos Neuropsicológicos Actuariales.....	119
3.1.3 Métodos Neuropsicológicos basados en Efectos de Práctica.....	129
JUSTIFICACIÓN.....	137
OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....	142
MATERIAL Y MÉTODOS.....	147
1. Diseño.....	149
2. Muestra	149
2.1 Criterios de inclusión.....	149
2.2 Criterios de exclusión	149
3. Procedimiento	150
3.1 Reclutamiento	150
3.2 Entrevista inicial	150

3.3 Procedimiento de evaluación.....	151
4. Variables e instrumentos de evaluación.....	159
4.1 Variables sociodemográficas	159
4.2 Variables clínicas	159
4.2.1 Estado cognitivo y funcional.....	159
4.2.2 Estado emocional	160
4.2.3 Factores de riesgo y antecedentes.....	161
4.3 Variables cognitivas	161
4.3.1 Descripción de las pruebas	162
5. Análisis estadístico.....	168
RESULTADOS.....	171
1. Análisis descriptivos	173
1.1 Datos sociodemográficos, cognitivos y emocionales	173
1.2 Antecedentes de riesgo vascular.....	174
1.3 Antecedentes de trastorno psiquiátrico a lo largo de la vida.....	174
1.4 Consumo de tóxicos	174
1.5 Antecedentes familiares de demencia	174
1.6 Puntuaciones directas en línea base y resto de evaluaciones	175
2. Estimación de la capacidad de detección del DCL conversor a Enfermedad de Alzheimer a través de cada uno de los métodos neuropsicológicos de evaluación.....	180
2.1 Identificación de la proporción de casos de DCL que convierten a demencia tipo Alzheimer a lo largo de las tres evaluaciones	180
2.2 Análisis de las diferencias en las pruebas cognitivas entre los subgrupos DCL estable y DCL conversor a través del método neuropsicológico actuarial restrictivo en cada una de las evaluaciones.....	182
2.2.1 Resultados DCL-E vs DCL-C en la 1ª evaluación.....	182
2.2.2 Resultados DCL-E vs DCL-C en la 2ª evaluación.....	187
2.2.3 Resultados DCL-E vs DCL-C en la 3ª evaluación.....	191
2.3 Análisis de las diferencias en las pruebas cognitivas entre los subgrupos DCL estable y DCL conversor a través del método neuropsicológico actuarial integral en cada una de las evaluaciones.....	195
2.3.1 Resultados DCL-E vs DCL-C en la 1ª evaluación.....	195
2.3.2 Resultados DCL-E vs DCL-C en la 2ª evaluación.....	196

2.3.3 Resultados DCL-E vs DCL-C en la 3ª evaluación.....	199
2.4 Análisis de las diferencias en las pruebas cognitivas entre los subgrupos DCL estable y DCL conversor a través del método neuropsicológico basado en los efectos de práctica en cada una de las evaluaciones	200
2.4.1 Resultados DCL-E vs DCL-C en la 1ª evaluación.....	200
2.4.2 Resultados DCL-E vs DCL-C en la 2ª evaluación.....	204
2.4.3 Resultados DCL-E vs DCL-C en la 3ª evaluación.....	208
3. Análisis de las diferencias en la caracterización del deterioro cognitivo objetivo a través del método neuropsicológico actuarial restrictivo entre el DCL-E y el DCL-C a lo largo de las tres evaluaciones	212
3.1 Resultados de puntuaciones típicas y fenotipos cognitivos y de la caracterización del DCL objetivo en los grupos DCL-E y DCL-C en la 1ª evaluación.....	212
3.1.1 Fenotipo 1ª evaluación.....	212
3.1.2 Cuantificación 1ª evaluación	216
3.2. Resultados de puntuaciones típicas y fenotipos cognitivos y de la caracterización del DCL objetivo en los grupos DCL-E y DCL-C en la 2ª evaluación.....	220
3.2.1 Fenotipo 2ª evaluación.....	220
3.2.2. Cuantificación 2ª evaluación	226
3.3. Resultados de puntuaciones típicas y fenotipos cognitivos y de la caracterización del DCL objetivo en los grupos DCL-E y DCL-C en la 3ª evaluación.....	230
3.3.1 Fenotipo 3ª evaluación.....	230
3.3.2. Cuantificación 3ª evaluación	236
4. Análisis de las diferencias en la caracterización del deterioro cognitivo objetivo a través del método neuropsicológico actuarial integral entre el DCL-E y el DCL-C a lo largo de las tres evaluaciones.....	240
4.1 Resultados de puntuaciones típicas y fenotipos cognitivos en los grupos DCL-E y DCL-C en la 1ª evaluación	240
4.1.1 Fenotipo 1ª evaluación.....	240
4.1.2 Cuantificación 1ª evaluación	243
4.2 Resultados de las puntuaciones típicas y fenotipos cognitivos y de la caracterización del DCL objetivo en los grupos DCL-E y DCL-C en la 2ª evaluación	246
4.2.1 Resultados de las puntuaciones típicas y fenotipos cognitivos DCL-E y DCL-C en la 2ª evaluación.....	246
4.2.2 Cuantificación 2ª evaluación	250
4.3 Resultado de las puntuaciones típicas y fenotipos cognitivos y de la caracterización del DCL objetivo en los grupos DCL-E y DCL-C en la 3ª evaluación	253

4.3.1. Resultados de las puntuaciones típicas y fenotipos cognitivos en los grupos DCL-E y DCL-C en la 3ª evaluación.....	253
4.3.2 Cuantificación 3ª evaluación	257
5. Análisis de las diferencias en la caracterización del deterioro cognitivo objetivo a través del método neuropsicológico basado en los efectos de práctica entre el DCL-E y el DCL-C a lo largo de las tres evaluaciones.....	259
5.1. Resultados de las puntuaciones típicas y fenotipos cognitivos y de la caracterización del DCL objetivo en los grupos DCL-E y DCL-C en la 1ª evaluación	259
5.1.1. Fenotipo 1º evaluación	259
5.1.2. Cuantificación 1ª evaluación	262
5.2 Resultados de las puntuaciones típicas y fenotipos cognitivos y de la caracterización del DCL objetivo en los grupos DCL-E y DCL-C en la 2ª evaluación	265
5.2.1. Fenotipo 2ª evaluación.....	265
5.2.2 Cuantificación 2ª evaluación	269
5.3 Resultados de las puntuaciones típicas y fenotipos cognitivos y de la caracterización del DCL objetivo en los grupos DCL-E y DCL-C en la 3ª evaluación	272
5.3.1. Fenotipo 3ª evaluación.....	272
5.3.2 Cuantificación 3ª evaluación	276
6. Análisis longitudinal a través de los métodos de evaluación neuropsicológicos estudiados a lo largo de las tres evaluaciones	280
6.1. Análisis longitudinal a través del método neuropsicológico actuarial restrictivo.....	280
6.2. Análisis longitudinal de los efectos de práctica.....	285
 DISCUSIÓN.....	 290
1. Identificar la proporción de casos de DCL que convierten a EA a lo largo del seguimiento longitudinal.....	292
2. Examinar la existencia de fenotipos cognitivos y su trayectoria en los grupos DCL-Estable y DCL-Convertor a través de los tres métodos de evaluación neuropsicológicos	294
3. Analizar las diferencias significativas en las pruebas cognitivas entre los subgrupos DCL-Estable y DCL-Convertor a través del método neuropsicológico actuarial restrictivo en cada una de las tres evaluaciones	298
4. Analizar la existencia de diferencias significativas en las pruebas cognitivas entre los subgrupos DCL-Estable y DCL-Convertor a través del método neuropsicológico actuarial integral en cada una de las tres evaluaciones.....	302
5. Analizar la existencia de diferencias significativas en las pruebas cognitivas entre los subgrupos DCL-Estable y DCL-Convertor a través del método neuropsicológico efectos de práctica en cada una de las tres evaluaciones	303

6. Evidenciar diferencias entre los grupos DCL-Estable y DCL-Convertor en la frecuencia de pruebas por debajo del punto de corte según el deterioro cognitivo objetivo definido en el método neuropsicológico actuarial restrictivo.....	305
7. Evidenciar diferencias entre los grupos DCL-Estable y DCL-Convertor en la frecuencia de pruebas por debajo del punto de corte según el deterioro cognitivo objetivo definido en el método neuropsicológico actuarial integral	308
8. Evidenciar diferencias entre los grupos DCL-Estable y DCL-Convertor en la frecuencia de pruebas por encima del punto de corte para la definición de efectos de práctica en el método neuropsicológico basado en efectos de práctica	319
FORTALEZAS, LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.....	313
CONCLUSIONES	318
REFERENCIAS.....	323
ANEXOS	423
ANEXO I. Consentimiento Informado	424
ANEXO II. Entrevista Semiestructurada	429
ANEXO III. Tablas Complementarias	431

LISTA DE ABREVIATURAS Y SIGLAS

A β :	proteína beta amiloide
AAN:	American Academy of Neurology
ADCR:	<i>Knight Alzheimer's Disease Research Center</i>
ADNI:	<i>Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative</i>
APA:	American Psychiatric Association
APP:	proteína precursora de beta amiloide
CAMCOG:	<i>Cambridge Cognitive Examination</i>
CDR:	<i>Clinical Dementia Rating</i>
CERAD:	<i>Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease</i>
DCL:	Deterioro Cognitivo Leve
DCLa:	Deterioro Cognitivo Leve amnésico
DCLam:	Deterioro Cognitivo Leve amnésico multidominio
DCLd:	Deterioro Cognitivo Leve disejecutivo
DCLm:	Deterioro Cognitivo Leve multidominio
DCLna:	Deterioro Cognitivo Leve no amnésico
DCLnam:	Deterioro Cognitivo Leve no amnésico multidominio
DCL-C:	Deterioro Cognitivo Leve Conversor a EA
DCL-E:	Deterioro Cognitivo Leve Estable
DE:	Desviación Estándar
DSM-5:	Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (5ª edición)
DSM-5-TR:	Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (5ª edición). Texto Revisado
EA:	Enfermedad de Alzheimer
EAIP:	Enfermedad de Alzheimer de inicio precoz
EAIT:	Enfermedad de Alzheimer de inicio tardío
EP:	Efectos de la práctica
FAQ:	<i>Functional Activities Questionnaire</i>
FCSRT:	<i>Free Cued Selective Remember Test</i>
FDG-PET:	<i>Positron Emission Tomography with [¹⁸F] fluorodeoxyglucose</i>
FFRR:	factores de riesgo
GDS:	<i>Global Deterioration Scale</i>
GDS-15:	Escala de Depresión Geriátrica (Versión abreviada)
GTF:	<i>Geneva Task Force</i>
HABS:	<i>Harvard Aging Brain Study</i>
HVOT:	<i>Hooper Visual Organization Test</i>
ISRS:	Inhibidores Selectivos de la Recaptación de la Serotonina
IWG:	<i>International Working Group</i>
JLO:	<i>Judgment of Line Orientation</i>
J-ADNI:	<i>Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative</i>
J/B:	Criterios neuropsicológicos integrales Jak/Bondi
LCR:	Líquido Cefalorraquídeo
MEC:	Mini Examen Cognoscitivo
MIS:	<i>Memory Impairment Screen</i>
MMSE:	<i>Mini-Mental State Examination</i>
MoCA:	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>
MRI:	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
NACC:	<i>National Alzheimer's Coordinating Center</i>
NBACE:	<i>Neuropsychological Battery from Fundació ACE</i>
NEDICES:	<i>Neurological Disorders in Central Spain</i>
NIA-AA:	<i>National Institute on Aging and the Alzheimer's Association</i>

NO ₂ :	Dióxido de Nitrógeno
NO _x :	Óxidos de Nitrógeno
ONF:	ovillos neurofibrilares
PASAT:	<i>Paced Auditory Serial Addition Test</i>
PET:	<i>Positron Emission Tomography</i>
PSEN1:	Presenilina 1
PSEN2:	Presenilina 2
PM _{2.5} :	materia particulada de 2.5 micrómetros
PM ₁₀ :	materia particulada de 10 micrómetros
PN:	placa neurítica
P/W:	Criterios diagnósticos Petersen/Winblad
p-tau:	proteína tau fosforilada
RF:	<i>Research Framework</i>
RV I:	Reproducción Visual I
RV II:	Reproducción Visual II
SDMT:	Test de Símbolos y Dígitos
SPECT:	Single-Photon Emission Computed Tomography
SPMSQ:	<i>Short Portable Mental Status Questionnaire</i>
TAVEC:	Test de Aprendizaje Verbal España Complutense
TB-A:	Test Barcelona Abreviado
TCE:	traumatismo craneoencefálico
TdR:	Test del Reloj
TMTA:	Trail Making Test parte A
TMTB:	Trail Making Test parte B
TNL:	Trastorno Neurocognitivo Leve
TNM:	Trastorno Neurocognitivo Mayor
t-tau:	proteína tau total
VIH:	Virus de Inmunodeficiencia Humana
VOSP:	<i>Visual Object and Space Perception</i>
WAIS-IV:	Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos (4ª edición)
WMS-IV:	Escala de Memoria Wechsler (4ª edición)
¹¹ C-PiB:	<i>Pittsburgh Compound B</i>
15-O:	Test de los 15 Objetos

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios clínicos originales de la Clínica Mayo	4
Tabla 2. Criterios clínicos modificados Simposio de Estocolmo	4
Tabla 3. Caracterización clínica del Deterioro Cognitivo Leve	12
Tabla 4. Instrumentos propuestos por el NIA-AA para la valoración cognitiva del DCL y disponibilidad de datos normativos en España	15
Tabla 5. Procedimiento diagnóstico del DCL. Fases clínica y etiológica	16
Tabla 6. Incorporación de biomarcadores a los criterios del DCL	18
Tabla 7. Criterios diagnósticos para el Trastorno Neurocognitivo Leve	20
Tabla 8. Categorías de biomarcadores y de pruebas del sistema de clasificación A/T/N	50
Tabla 9. Perfiles de biomarcadores y categorías asociadas	51
Tabla 10. Estadaje cognitivo sindrómico asociado a biomarcadores	51
Tabla 11. Riesgo de declive cognitivo a corto plazo en función del estadaje cognitivo DCL y asociado a biomarcadores	52
Tabla 12. Resumen de pruebas disponibles para la detección del deterioro cognitivo sutil	70
Tabla 13. Comparación de criterios para el diagnóstico de la EA preclínica	72
Tabla 14. Perfiles de biomarcadores y categorías según el esquema A/T/(N)	73
Tabla 15. Perfiles de biomarcadores en personas cognitivamente sanas	74
Tabla 16. Procedimiento diagnóstico de la EA clínica. Fase clínica y etiológica	78
Tabla 17. Criterios de demencia por EA con la incorporación de biomarcadores	80
Tabla 18. Criterios diagnósticos para el Trastorno Neurocognitivo Mayor	82
Tabla 19. Criterios diagnósticos para el Trastorno Neurocognitivo Mayor debido a la enfermedad de Alzheimer	84
Tabla 20. Comparación de los criterios del International Working Group y los criterios NIA-AA para el diagnóstico de la EA	86
Tabla 21. Comparación de los criterios para el diagnóstico de la EA típica y atípica según los criterios propuestos por la International Working Group-2	87
Tabla 22. Perfiles de biomarcadores en personas con demencia	89
Tabla 23. Sistema de Estadaje ABC	91
Tabla 24. Comparación de criterios para la definición de deterioro cognitivo objetivo	120

<i>Tabla 25.</i> Comparación de características de métodos actuariales a través de diferentes estudios	121
<i>Tabla 26.</i> Síntesis de estudios donde se analizan los EP en adultos mayores sanos y DCL	133
<i>Tabla 27.</i> Composición de la batería neuropsicológica del Método Neuropsicológico Actuarial Restrictivo	152
<i>Tabla 28.</i> Composición de la batería neuropsicológica del Método Neuropsicológico Actuarial Integral	154
<i>Tabla 29.</i> Composición de la batería neuropsicológica del Método Neuropsicológico basado en los Efectos de Práctica	157
<i>Tabla 30.</i> Datos Sociodemográficos.....	173
<i>Tabla 31.</i> Datos Cognitivos y Emocionales	174
<i>Tabla 32.</i> Puntuaciones obtenidas por los participantes asignados y evaluados a través del método neuropsicológico actuarial restrictivo a lo largo de las tres evaluaciones.....	176
<i>Tabla 33.</i> Puntuaciones obtenidas por los participantes asignados y evaluados a través del método neuropsicológico actuarial integral a lo largo de las tres evaluaciones.....	178
<i>Tabla 34.</i> Puntuaciones obtenidas por los participantes asignados y evaluados a través del método neuropsicológico basado en los efectos de práctica a lo largo de las tres evaluaciones	179
<i>Tabla 35.</i> Diferencias de antecedentes personales entre el grupo DCL-E (n=41) y DCL-C (n=20).....	180
<i>Tabla 36.</i> Media y desviación típica de variables sociodemográficas, cognitivas y emocionales de los grupos DCL-E (n=41) y DCL-C (n=20) en la línea base.....	181
<i>Tabla 37.</i> Datos de estabilidad y conversión en cada método de evaluación neuropsicológico	181
<i>Tabla 38.</i> Datos de conversión por número de evaluación y método de evaluación neuropsicológico	182
<i>Tabla 39.</i> Puntuaciones directas y diferencias entre grupos en el método neuropsicológico actuarial restrictivo. 1ª evaluación	185
<i>Tabla 40.</i> Puntuaciones directas y diferencias entre grupos en el método neuropsicológico actuarial restrictivo. 2ª evaluación	189
<i>Tabla 41.</i> Puntuaciones directas y diferencias entre grupos en el método neuropsicológico actuarial restrictivo. 3ª Evaluación	193
<i>Tabla 42.</i> Puntuaciones directas y diferencias entre grupos en la 1ª evaluación del método neuropsicológico actuarial integral	196
<i>Tabla 43.</i> Puntuaciones directas y diferencias entre grupos en la 2ª evaluación del método neuropsicológico actuarial integral	197

<i>Tabla 44.</i> Análisis adicional con contraste prueba t. 2ª evaluación del método neuropsicológico actuarial integral	198
<i>Tabla 45.</i> Puntuaciones directas y diferencias entre grupos en la 3ª evaluación del método neuropsicológico actuarial integral	200
<i>Tabla 46.</i> Puntuaciones directas y diferencias entre grupos en la 1ª evaluación del método neuropsicológico basado en los efectos de práctica en la semana A.....	202
<i>Tabla 47.</i> Puntuaciones directas y diferencias entre grupos en la 1ª evaluación del método neuropsicológico basado en los efectos de práctica en la semana B.....	203
<i>Tabla 48.</i> Puntuaciones directas y diferencias entre grupos en la 2ª evaluación del método neuropsicológico basado en los efectos de práctica en la semana A.....	206
<i>Tabla 49.</i> Puntuaciones directas y diferencias entre grupos en la 2ª evaluación del método neuropsicológico basado en los efectos de práctica en la Semana B.....	207
<i>Tabla 50.</i> Puntuaciones directas y diferencias entre grupos en la 3ª evaluación del método neuropsicológico basado en los efectos de práctica en la semana A.....	210
<i>Tabla 51.</i> Puntuaciones directas y diferencias entre grupos en la 3ª evaluación del método neuropsicológico basado en los efectos de práctica en la semana B.....	211
<i>Tabla 52.</i> Frecuencias de puntuaciones obtenidas por el grupo DCL-E (n=17) y por el grupo DCL-C (n=7) por debajo del punto de corte para la definición de deterioro cognitivo objetivo en el método neuropsicológico actuarial restrictivo. 1ª evaluación	218
<i>Tabla 53.</i> <i>Tabla</i> de contingencia 2x2 de las puntuaciones obtenidas por debajo y por encima del punto de corte para el dominio aprendizaje y memoria episódica verbal en la 1ª evaluación del método neuropsicológico actuarial restrictivo	219
<i>Tabla 54.</i> <i>Tabla</i> de contingencia 2x2 de las puntuaciones obtenidas por debajo y por encima del punto de corte para el dominio funciones ejecutivas en la 1ª evaluación del método neuropsicológico actuarial restrictivo.....	219
<i>Tabla 55.</i> Estabilidad e inestabilidad de los subtipos de DCL y NDCL clasificados en función del método neuropsicológico actuarial restrictivo en el grupo DCL-E en la 1ª y 2ª evaluación	224
<i>Tabla 56.</i> Estabilidad e inestabilidad de los subtipos de DCL y NDCL clasificados en función del método neuropsicológico actuarial restrictivo en el grupo DCL-C en la 1ª y 2ª evaluación.....	225
<i>Tabla 57.</i> Frecuencias de puntuaciones obtenidas por el grupo DCL-E (n=15) y por el grupo DCL-C (n=7) por debajo del punto de corte para la definición de deterioro cognitivo objetivo en el método neuropsicológico actuarial restrictivo. 2ª evaluación	227
<i>Tabla 58.</i> <i>Tabla</i> de contingencia 2x2 de las puntuaciones obtenidas por debajo y por encima del punto de corte para el dominio aprendizaje y memoria episódica verbal en la 2ª evaluación del método neuropsicológico actuarial restrictivo	228

<i>Tabla 59. Tabla de contingencia 2x2 de las puntuaciones obtenidas por debajo y por encima del punto de corte para el dominio praxias en la 2ª evaluación del método neuropsicológico actuarial restrictivo</i>	228
<i>Tabla 60. Tabla de contingencia 2x2 de las puntuaciones obtenidas por debajo y por encima del punto de corte para el dominio gnosias en la 2ª evaluación del método neuropsicológico actuarial restrictivo</i>	229
<i>Tabla 61. Tabla de contingencia 2x2 de las puntuaciones obtenidas por debajo y por encima del punto de corte para el dominio lenguaje en la 2ª evaluación del método neuropsicológico actuarial restrictivo</i>	229
<i>Tabla 62. Estabilidad e inestabilidad de los subtipos de DCL y NDCL clasificados en función del método neuropsicológico actuarial restrictivo en el grupo DCL-E a lo largo de las tres evaluaciones</i>	234
<i>Tabla 63. Estabilidad e inestabilidad de los subtipos de DCL y NDCL clasificados en función del método neuropsicológico actuarial restrictivo en el grupo DCL-C</i>	235
<i>Tabla 64. Frecuencias de puntuaciones obtenidas por el DCL-E (n=12) y por el DCL-C (n=7) por debajo del punto de corte para la definición de deterioro cognitivo objetivo en el método neuropsicológico actuarial restrictivo. 3ª evaluación</i>	237
<i>Tabla 65. Tabla de contingencia 2x2 de las puntuaciones obtenidas por debajo y por encima del punto de corte para el dominio aprendizaje y memoria episódica verbal en la 3ª evaluación del método neuropsicológico actuarial restrictivo</i>	238
<i>Tabla 66. Tabla de contingencia 2x2 de las puntuaciones obtenidas por debajo y por encima del punto de corte para el dominio función ejecutiva en la 3ª evaluación del método neuropsicológico actuarial restrictivo</i>	238
<i>Tabla 67. Tabla de contingencia 2x2 de las puntuaciones obtenidas por debajo y por encima del punto de corte para el dominio lenguaje en la 3ª evaluación del método neuropsicológico actuarial restrictivo</i>	239
<i>Tabla 68. Frecuencias de puntuaciones obtenidas por el DCL-E (n=11) y por el DCL-C (n=7) por debajo del punto de corte para la definición de deterioro cognitivo objetivo en el método neuropsicológico actuarial integral. 1ª evaluación</i>	245
<i>Tabla 69. Estabilidad e inestabilidad de los subtipos de DCL y NDCL clasificados en función del método neuropsicológico actuarial integral en el grupo DCL-E. 1ª y 2ª evaluación</i>	248
<i>Tabla 70. Estabilidad e inestabilidad de los subtipos de DCL y NDCL clasificados en función del método neuropsicológico actuarial integral en el grupo DCL-C- 1ª y 2ª evaluación</i>	250
<i>Tabla 71. Frecuencias de puntuaciones obtenidas por el grupo DCL-E (n=10) y por el grupo DCL-C (n=7) por debajo del punto de corte para la definición de deterioro cognitivo objetivo en el método neuropsicológico actuarial integral. 2ª evaluación</i>	252
<i>Tabla 72. Estabilidad e inestabilidad de los subtipos de DCL y NDCL clasificados en función del método neuropsicológico actuarial integral en el grupo DCL-E</i>	255

<i>Tabla 73.</i> Estabilidad e inestabilidad de los subtipos de DCL y NDCL clasificados en función del método neuropsicológico actuarial integral en el grupo DCL-C.....	256
<i>Tabla 74.</i> Frecuencias de puntuaciones obtenidas por el grupo DCL-E (n=9) y por el grupo DCL-C (n=4) por debajo del punto de corte para la definición de deterioro cognitivo objetivo en el método neuropsicológico actuarial integral. 3ª evaluación	258
<i>Tabla 75.</i> <i>Tabla</i> de contingencia 2x2 de las puntuaciones por debajo y por encima del punto de corte para el dominio funciones ejecutivas en la 3ª evaluación del método neuropsicológico actuarial integral	259
<i>Tabla 76.</i> Frecuencias de puntuaciones obtenidas por el grupo DCL-E (n=12) y por el grupo DCL-C (n=6) por encima del punto de corte para la definición de efectos de práctica en el método neuropsicológico basado en los efectos de práctica. 1ª evaluación	264
<i>Tabla 77.</i> Estabilidad e inestabilidad de los subtipos de DCL y NDCL clasificados en función del método neuropsicológico basado en los efectos de práctica Integral en el grupo DCL-E. 2ª evaluación	268
<i>Tabla 78.</i> Estabilidad e inestabilidad de los subtipos de DCL y NDCL clasificados en función del método neuropsicológico basado en los efectos de práctica en el grupo DCL-C. 2ª evaluación	270
<i>Tabla 79.</i> Frecuencias de puntuaciones obtenidas por el grupo DCL-E (n=9) y por el grupo DCL-C (n=5) por encima del punto de corte para la definición de efectos de práctica en el método neuropsicológico basado en los efectos de práctica. 2ª evaluación	271
<i>Tabla 80.</i> Estabilidad e inestabilidad de los subtipos de DCL y NDCL clasificados en función del método neuropsicológico basado en los efectos de práctica en el grupo DCL-E. 3ª evaluación.....	275
<i>Tabla 81.</i> Estabilidad e inestabilidad de los subtipos de DCL y NDCL clasificados en función del método neuropsicológico basado en los efectos de práctica en el grupo DCL-C (n=4). 3ª evaluación	276
<i>Tabla 82.</i> Frecuencias de puntuaciones obtenidas por el grupo DCL-E (n=7) y por el grupo DCL-C (n=4) por encima del punto de corte para la definición de efecto de práctica en el método neuropsicológico basado en los efectos de práctica. 3ª evaluación	278
<i>Tabla 83.</i> <i>Tabla</i> de contingencia 2x2 de las puntuaciones obtenidas por debajo y por encima del punto de corte para el dominio memoria verbal en la 3ª evaluación del método neuropsicológico basado en los efectos de práctica	279
<i>Tabla 84.</i> <i>Tabla</i> de contingencia 2x2 de las puntuaciones obtenidas por debajo y por encima del punto de corte para el dominio funciones ejecutivas en la 3ª evaluación del método neuropsicológico basado en los efectos de práctica	279
<i>Tabla 85.</i> Número medio de pruebas por debajo del punto de corte obtenido por el grupo DCL-E en el método neuropsicológico actuarial restrictivo a lo largo de las tres evaluaciones.....	281

<i>Tabla 86.</i> Número medio de pruebas por debajo del punto de corte obtenido por el grupo DCL-C en el método neuropsicológico actuarial restrictivo a lo largo de las tres evaluaciones.....	281
<i>Tabla 87.</i> Número medio de pruebas por encima del punto de corte obtenido por el grupo DCL-E en el método neuropsicológico basado en los efectos de práctica a lo largo de las tres evaluaciones	286
<i>Tabla 88.</i> Número medio de pruebas por encima del punto de corte obtenido por el grupo DCL-C en el método neuropsicológico basado en los efectos de práctica a lo largo de las tres evaluaciones	286

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1.</i> Árbol de decisión para el diagnóstico del DCL y subtipos.....	5
<i>Figura 2.</i> Clasificación de subtipos de DCL y posible etiología.....	6
<i>Figura 3.</i> Dominios y subdominios cognitivos susceptibles de evaluación neuropsicológica según el DSM-5	21
<i>Figura 4.</i> Cambios espaciotemporales de los biomarcadores A β y proteína tau.....	49
<i>Figura 5.</i> Descomposición del <i>continuum</i> de la Enfermedad de Alzheimer en diferentes etapas a partir de diferentes grupos de investigación	65
<i>Figura 6.</i> Representación gráfica del marco de trabajo propuesto para el estadiaje de la EA preclínica	69
<i>Figura 7.</i> Propuesta del IWG para la unificación de léxico en la EA preclínica.....	71
<i>Figura 8.</i> Representación gráfica del proceso diagnóstico de la demencia por EA probable en su presentación amnésica y no amnésica.....	77
<i>Figura 9.</i> Representación gráfica del modelo de dispersión de placas A β de Thal y cols.	92
<i>Figura 10.</i> Patrón de distribución de ONF a lo largo de las seis etapas propuestas por Braak y Braak.....	93
<i>Figura 11.</i> Ruta de la combinación de diferentes características patológicas que permite una clasificación de cambios neuropatológicos asociado a la EA según las directrices de la NIA-AA.....	95
<i>Figura 12.</i> Diagrama de flujo del tamaño muestral.....	151
<i>Figura 13.</i> Árbol decisional para la caracterización del DCL a través del Método Neuropsicológico Actuarial Restrictivo	153
<i>Figura 14.</i> Árbol decisional para la caracterización del DCL a través del Método Neuropsicológico Integral.....	155
<i>Figura 15.</i> Árbol decisional para la caracterización del DCL a través del Método Neuropsicológico basado en Efectos de Práctica	158
<i>Figura 16.</i> Comparativa de puntuaciones típicas obtenidas por los grupos DCL-E (n=17) y DCL-C (n=7) en las pruebas constituyentes del dominio memoria. 1ª evaluación método neuropsicológico actuarial restrictivo	212
<i>Figura 17.</i> Comparativa de puntuaciones típicas obtenidas por los grupos DCL-E (n=17) y DCL-C (n=7) en las pruebas constituyentes del dominio funciones ejecutivas. 1ª evaluación método neuropsicológico actuarial restrictivo.....	213
<i>Figura 18.</i> Comparativa de puntuaciones típicas obtenidas por los grupos DCL-E (n=17) y DCL-C (n=7) en las pruebas constituyentes del dominio praxias. 1ª evaluación método neuropsicológico actuarial restrictivo	213

<i>Figura 19.</i> Comparativa de puntuaciones típicas obtenidas por los grupos DCL-E (n=17) y DCL-C (n=7) en la prueba constituyente del dominio gnosias. 1ª evaluación método neuropsicológico actuarial restrictivo	214
<i>Figura 20.</i> Comparativa de puntuaciones típicas obtenidas por los grupos DCL-E (n=17) y DCL-C (n=7) en las pruebas constituyentes del dominio lenguaje. 1ª evaluación método neuropsicológico actuarial restrictivo	214
<i>Figura 21.</i> Representación gráfica de los fenotipos cognitivos en el DCL-E (n=17). 1ª evaluación método neuropsicológico actuarial restrictivo	215
<i>Figura 22.</i> Representación gráfica de los fenotipos cognitivos en el DCL-C (n=7). 1ª evaluación método neuropsicológico actuarial restrictivo	216
<i>Figura 23.</i> Comparativa de puntuaciones típicas obtenidas por los grupos DCL-E (n=15) y DCL-C (n=7) en las pruebas constituyentes del dominio aprendizaje y memoria episódica verbal. 2ª evaluación método neuropsicológico actuarial restrictivo	221
<i>Figura 24.</i> Comparativa de puntuaciones típicas obtenidas por los grupos DCL-E (n=15) y DCL-C (n=7) en las pruebas constituyentes del dominio funciones ejecutivas. 2ª evaluación método neuropsicológico actuarial restrictivo.....	221
<i>Figura 25.</i> Comparativa de puntuaciones típicas obtenidas por los grupos DCL-E (n=15) y DCL-C (n=7) en las pruebas constituyentes del dominio praxias. 2ª evaluación método neuropsicológico actuarial restrictivo	222
<i>Figura 26.</i> Comparativa de puntuaciones típicas obtenidas por los grupos DCL-E (n=15) y DCL-C (n=7) en la prueba constituyente del dominio gnosias. 2ª evaluación método neuropsicológico actuarial restrictivo	222
<i>Figura 27.</i> Comparativa de puntuaciones típicas obtenidas por los grupos DCL-E (n=15) y DCL-C (n=7) en las pruebas constituyentes del dominio lenguaje. 2ª evaluación método neuropsicológico actuarial restrictivo	223
<i>Figura 28.</i> Representación gráfica de los subtipos de DCL en el grupo DCL-E (n=15) en la 2ª evaluación. Método neuropsicológico actuarial restrictivo.....	224
<i>Figura 29.</i> Representación gráfica de los subtipos de DCL en el grupo DCL-C (n=7) en la 2ª evaluación. Método neuropsicológico actuarial restrictivo.....	225
<i>Figura 30.</i> Comparativa de puntuaciones típicas obtenidas por los grupos DCL-E (n=12) y DCL-C (n=7) en las pruebas constituyentes del dominio aprendizaje y memoria episódica verbal. 3ª evaluación método neuropsicológico actuarial restrictivo	231
<i>Figura 31.</i> Comparativa de puntuaciones típicas obtenidas por los grupos DCL-E (n=12) y DCL-C (n=7) en las pruebas constituyentes del dominio funciones ejecutivas. 3ª evaluación método neuropsicológico actuarial restrictivo.....	231
<i>Figura 32.</i> Comparativa de puntuaciones típicas obtenidas por los grupos DCL-E (n=12) y DCL-C (n=7) en las pruebas constituyentes del dominio praxias. 3ª evaluación método neuropsicológico actuarial restrictivo	232

<i>Figura 33.</i> Comparativa de puntuaciones típicas obtenidas por los grupos DCL-E (n=12) y DCL-C (n=7) en las pruebas constituyentes del dominio gnosias. 3ª evaluación método neuropsicológico actuarial restrictivo	232
<i>Figura 34.</i> Comparativa de puntuaciones típicas obtenidas por los grupos DCL-E (n=12) y DCL-C (n=7) en las pruebas constituyentes del dominio lenguaje. 3ª evaluación método neuropsicológico actuarial restrictivo	233
<i>Figura 35.</i> Representación gráfica de los fenotipos cognitivos en el DCL-E (n=12) en la 3ª evaluación método neuropsicológico actuarial restrictivo	234
<i>Figura 36.</i> Representación gráfica de los subtipos de DCL en el grupo DCL-C (n=7) en la 3ª evaluación método neuropsicológico actuarial restrictivo	235
<i>Figura 37.</i> Comparativa de puntuaciones típicas obtenidas por los grupos DCL-E (n=11) y DCL-C (n=7) en las pruebas constituyentes del dominio aprendizaje y memoria episódica. 1ª evaluación método actuarial integral	241
<i>Figura 38.</i> Comparativa de puntuaciones típicas obtenidas por los grupos DCL-E (n=11) y DCL-C (n=7) en las pruebas constituyentes del dominio funciones ejecutivas. 1ª evaluación método neuropsicológico actuarial integral.....	241
<i>Figura 39.</i> Comparativa de puntuaciones típicas obtenidas por los grupos DCL-E (n=11) y DCL-C (n=7) en las pruebas constituyentes del dominio lenguaje. 1ª evaluación método neuropsicológico actuarial integral	242
<i>Figura 40.</i> Representación gráfica de los fenotipos cognitivos en el DCL-E (n=11). 1ª evaluación método neuropsicológico actuarial integral	243
<i>Figura 41.</i> Representación gráfica de los fenotipos cognitivos en el DCL-C (n=7). 1ª evaluación método neuropsicológico actuarial integral	243
<i>Figura 42.</i> Comparativa de puntuaciones típicas obtenidas por los grupos DCL-E (n=10) y DCL-C (n=7) en las pruebas constituyentes del dominio aprendizaje y memoria episódica. 2ª evaluación método neuropsicológico actuarial integral	246
<i>Figura 43.</i> Comparativa de puntuaciones típicas obtenidas por los grupos DCL-E (n=10) y DCL-C (n=7) en las pruebas constituyentes del dominio funciones ejecutivas. 2ª evaluación método neuropsicológico actuarial integral.....	247
<i>Figura 44.</i> Comparativa de puntuaciones típicas obtenidas por los grupos DCL-E (n=10) y DCL-C (n=7) en las pruebas constituyentes del dominio lenguaje. 2ª evaluación método neuropsicológico actuarial integral	247
<i>Figura 45.</i> Representación gráfica de los fenotipos cognitivos en el DCL-E (n=10). 2ª evaluación método neuropsicológico actuarial integral	248
<i>Figura 46.</i> Representación gráfica de los fenotipos cognitivos en el DCL-C (n=7). 2ª evaluación método neuropsicológico actuarial integral	249
<i>Figura 47.</i> Comparativa de puntuaciones típicas obtenidas por los grupos DCL-E (n=9) y DCL-C (n=4) en las pruebas constituyentes del dominio aprendizaje y memoria episódica. 3ª evaluación método neuropsicológico actuarial integral	253

<i>Figura 48.</i> Comparativa de puntuaciones típicas obtenidas por los grupos DCL-E (n=9) y DCL-C (n=4) en las pruebas constituyentes del dominio funciones ejecutivas. 3ª evaluación método neuropsicológico actuarial integral.....	254
<i>Figura 49.</i> Comparativa de puntuaciones típicas obtenidas por los grupos DCL-E (n=9) y DCL-C (n=4) en las pruebas constituyentes del dominio lenguaje. 3ª evaluación método neuropsicológico actuarial integral	254
<i>Figura 50.</i> Representación gráfica de los fenotipos cognitivos en el DCL-E (n=9). 3ª evaluación método neuropsicológico actuarial integral	255
<i>Figura 51.</i> Representación gráfica de los fenotipos cognitivos en el DCL-C (n=4). 3ª evaluación método neuropsicológico actuarial integral	256
<i>Figura 52.</i> Comparativa de la diferencia entre puntuaciones típicas semanas A y B obtenidas por los grupos DCL-E (n=12) y DCL-C (n=6) en las pruebas de memoria visual. 1ª evaluación método neuropsicológico basado en los efectos de práctica	260
<i>Figura 53.</i> Comparativa de la diferencia entre puntuaciones típicas semanas A y B obtenidas por los grupos DCL-E (n=12) y DCL-C (n=6) en las pruebas memoria verbal. 1ª evaluación método neuropsicológico basado en los efectos de práctica.....	260
<i>Figura 54.</i> Comparativa de la diferencia entre puntuaciones típicas semanas A y B obtenidas por los grupos DCL-E (n=12) y DCL-C (n=6) en las pruebas funciones ejecutivas. 1ª evaluación método neuropsicológico basado en los efectos de práctica	261
<i>Figura 55.</i> Representación gráfica de los fenotipos cognitivos en el DCL-E (n=12). 1ª evaluación método neuropsicológico basado en los efectos de práctica	262
<i>Figura 56.</i> Representación gráfica de los fenotipos cognitivos en el DCL-C (n=6). 1ª evaluación método neuropsicológico basado en los efectos de práctica	262
<i>Figura 57.</i> Comparativa de la diferencia entre puntuaciones típicas semanas A y B obtenidas por los grupos DCL-E (n=9) y DCL-C (n=5) en las de pruebas memoria visual. 2ª evaluación método neuropsicológico basado en los efectos de práctica	265
<i>Figura 58.</i> Comparativa de la diferencia entre puntuaciones típicas semanas A y B obtenidas por los grupos DCL-E (n=9) y DCL-C (n=5) en las pruebas memoria verbal. 2ª evaluación método neuropsicológico basado en los efectos de práctica.....	266
<i>Figura 59.</i> Comparativa de la diferencia entre puntuaciones típicas semanas A y B obtenidas por los grupos DCL-E (n=9) y DCL-C (n=5) en las pruebas funciones ejecutivas. 2ª evaluación método neuropsicológico basado en los efectos de práctica	266
<i>Figura 60.</i> Representación gráfica de los fenotipos cognitivos en el DCL-E (n=9). 2ª evaluación método neuropsicológico basado en los efectos de práctica	267
<i>Figura 61.</i> Representación gráfica de los fenotipos cognitivos en el DCL-C (n=5). 2ª evaluación método neuropsicológico basado en los efectos de práctica	268
<i>Figura 62.</i> Comparativa de la diferencia entre las puntuaciones típicas semanas A y B obtenidas por los grupos DCL-E (n=7) y DCL-C (n=4) en las pruebas de memoria visual. 3ª evaluación método neuropsicológico basado en los efectos de práctica	272

<i>Figura 63.</i> Comparativa de la diferencia entre las puntuaciones típicas semanas A y B obtenidas por los grupos DCL-E (n=7) y DCL-C (n=4) en las pruebas de memoria verbal. 3ª evaluación método neuropsicológico basado en los efectos de práctica.....	273
<i>Figura 64.</i> Comparativa de la diferencia entre las puntuaciones típicas semanas A y B obtenidas por los grupos DCL-E (n=7) y DCL-C (n=4) en las pruebas de funciones ejecutivas. 3ª evaluación método neuropsicológico basado en los efectos de práctica	273
<i>Figura 65.</i> Representación gráfica de los fenotipos cognitivos en el DCL-E (n=7). 3ª evaluación método neuropsicológico basado en los efectos de práctica	274
<i>Figura 66.</i> Representación gráfica de los fenotipos cognitivos en el DCL-C (n=4). 3ª evaluación método neuropsicológico basado en los efectos de práctica	275
<i>Figura 67.</i> Número medio de pruebas por debajo de -1.50DE en el dominio aprendizaje y memoria verbal episódica en cada una de las evaluaciones para los grupos DCL-E y DCL-C.....	282
<i>Figura 68.</i> Número medio de pruebas por debajo de -1.50DE en el dominio funciones ejecutivas en cada una de las evaluaciones para los grupos DCL-E y DCL-C.....	282
<i>Figura 69.</i> Número medio de por debajo de -1.50DE en el dominio praxias en cada una de las evaluaciones para los grupos DCL-E y DCL-C	283
<i>Figura 70.</i> Número medio de pruebas por debajo de -1.50DE en el dominio gnosias en cada una de las evaluaciones para los grupos DCL-E y DCL-C.....	283
<i>Figura 71.</i> Número medio de pruebas por debajo de -1.50DE en el dominio lenguaje en cada una de las evaluaciones para los grupos DCL-E y DCL-C	284
<i>Figura 72.</i> Evolución del número medio de pruebas en las que se hallaron efectos de práctica para las pruebas de memoria visual en los grupos DCL-E y DCL-C a lo largo de las tres evaluaciones	287
<i>Figura 73.</i> Evolución del número medio de pruebas en las que se hallaron efectos de práctica para las pruebas de memoria verbal en los grupos DCL-E y DCL-C a lo largo de las tres evaluaciones	287
<i>Figura 74.</i> Evolución del número medio de pruebas en las que se hallaron efectos de práctica para las pruebas de funciones ejecutivas en los grupos DCL-E y DCL-C a lo largo de las tres evaluaciones.....	288

INTRODUCCIÓN

1. ¿QUÉ ES EL DETERIORO COGNITIVO LEVE?

1.1 Concepto, subtipos, epidemiología y curso clínico del Deterioro Cognitivo Leve (DCL)

Desde hace 50 años en el ámbito del envejecimiento patológico se está produciendo una búsqueda continua de la caracterización de la etapa predemencia, dando lugar a diferentes entidades nosológicas con una doble pretensión común: la detección temprana del declive cognitivo anormal y la predicción de futuros casos de demencia.

Habitualmente, la etapa predemencia se ha definido como una zona gris, de solapamiento, con puntos de transición poco evidentes, planteando dificultades en establecer límites claros entre la cognición normal y la demencia leve en la práctica clínica (Albert et al., 2011; Bermejo-Pareja et al., 2021; Petersen et al., 2014). El Deterioro Cognitivo Leve (en adelante, DCL), es una entidad nosológica que por su potencialidad para caracterizar la etapa predemencia ha llamado la atención de clínicos e investigadores en las últimas décadas.

Conceptualmente, el DCL fue acuñado por primera vez por Barry Reisberg (Reisberg et al., 1982, 1988) y posteriormente difundido por Ronald C. Petersen y colaboradores desde la Clínica Mayo en Rochester (Estados Unidos) (Petersen et al., 1999, 2001). Se ha definido como un estado intermedio, y en ocasiones, transitorio entre el envejecimiento y la demencia. Comparativamente, las personas con DCL muestran un mayor riesgo de desarrollar demencia tipo Alzheimer respecto a aquellas personas que se les considera cognitivamente sanas (Bradfield y Ames, 2020; Gillis et al., 2019; Mitchell y Shiri-Feshki, 2009; Petersen et al., 2014; Ward et al., 2013). Ante la ausencia de tratamientos que permitan curar la Enfermedad de Alzheimer (en adelante, EA), la posibilidad de detectar de forma precoz a personas con DCL ha generado un gran interés investigador en las últimas dos décadas, promoviendo avances significativos en áreas como la neuropsicología (Bondi et al., 2014; Duff et al., 2011; García-Herranz et al., 2016), la neuroimagen (Wang et al., 2020), y en el desarrollo de biomarcadores (Blennow y Zetterberg, 2018; Tosun et al., 2022) y tratamientos de intervención (Fessel, 2019).

Desde su versión inicial hasta la actualidad, el DCL se ha visto inmerso en un refinamiento progresivo tanto conceptualmente como en sus criterios operativos. Originalmente, el DCL se caracterizó mediante los siguientes criterios clínicos (ver **Tabla 1**) (Petersen et al., 1999).

Tabla 1. Criterios clínicos originales de la Clínica Mayo

<i>1. Queja de memoria referida por uno mismo o por un informante.</i>
<i>2. Funcionamiento cognitivo general normal.</i>
<i>3. Normalidad en el funcionamiento de la actividad diaria.</i>
<i>4. Alteración de la memoria respecto a los esperado para la edad y nivel educativo.</i>
<i>5. Sin demencia.</i>

Nota. Adaptado de "Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome", Petersen et al., 1999, *Archives of Neurology*, 56, p.304. Derechos reservados [1999] por American Medical Association.

Posteriormente, Petersen y cols. comienzan a denominar al DCL como DCL amnésico (en adelante, DCLa), enfatizando la alteración mnésica en su caracterización (Petersen et al., 2001). Esta modificación sería la antesala a la primera gran reformulación del DCL que tuvo lugar durante el primer Congreso Internacional sobre DCL (Estocolmo, 2003). Petersen (2004), modificó ligeramente los criterios iniciales para el DCL y propuso los siguientes (ver **Tabla 2**).

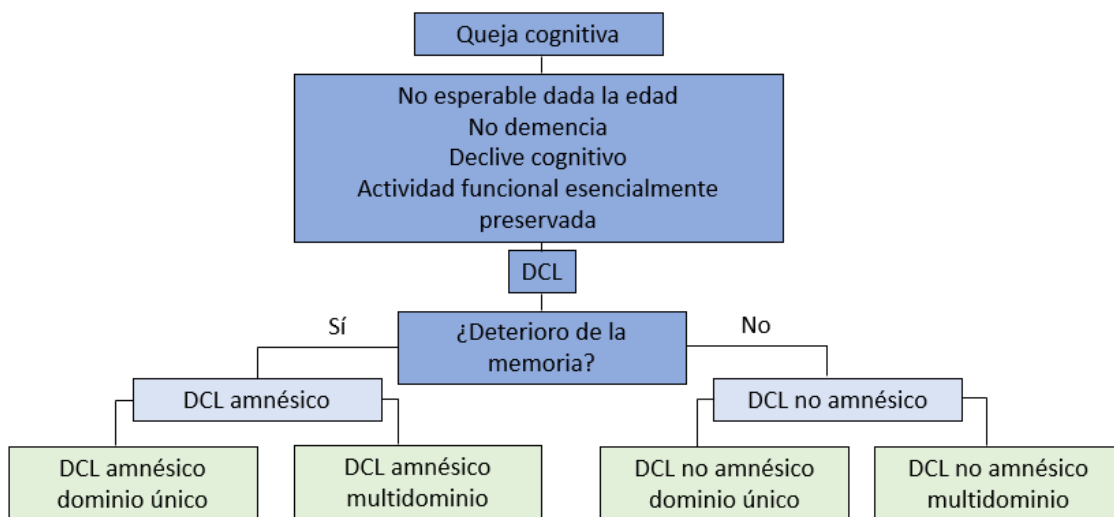
Tabla 2. Criterios clínicos modificados Simposio de Estocolmo

<i>1. Queja cognitiva autoinformada o corroborada por informador fiable.</i>
<i>2. Alteración cognitiva objetiva dada la edad del paciente.</i>
<i>3. Función cognitiva general esencialmente preservada.</i>
<i>4. Actividades de la vida diaria preservadas.</i>
<i>5. Sin demencia.</i>

Nota. Adaptado de "Mild cognitive impairment as a diagnostic entity", Petersen, 2004, *Journal of Internal Medicine*, 256, p.189. Derechos reservados [2004] por Blackwell Publishing Ltd.

Además, Winblad et al. (2004) han propuesto dos importantes innovaciones sobre el DCL. La primera de ellas hace referencia a la etiología. La manifestación clínica del DCL puede ser compatible con diferentes causas subyacentes como degenerativa, vascular, traumática o psiquiátrica, aspecto que determinaría su evolución posterior. La segunda innovación hace referencia a la manifestación clínica del deterioro. Se acepta la existencia de alteraciones cognitivas más allá de la memoria, ampliándose la posibilidad del deterioro a otros dominios cognitivos como el lenguaje, la función ejecutiva, entre otras. Esta innovación ha dado lugar a la detección de subtipos de DCL en formas de dominio único, alteraciones cognitivas aisladas como el subtipo amnésico u otros, y multidominio, alteraciones combinadas más allá de un dominio cognitivo. Concretamente, se identifican cuatro manifestaciones clínicas: DCLa, Deterioro Cognitivo Leve amnésico multidominio (en adelante, DCLam), Deterioro Cognitivo Leve no amnésico (en adelante, DCLna) y Deterioro Cognitivo Leve no amnésico multidominio (en adelante, DCLnam) (ver **Figura 1**).

Figura 1. Árbol de decisión para el diagnóstico del DCL y subtipos



Nota. Adaptado de "Mild cognitive impairment as a diagnostic entity", Petersen, 2004, *Journal of Internal Medicine*, 256, p.190. Derechos reservados [2004] por Blackwell Publishing Ltd.

Teóricamente, la diferenciación del DCL en subtipos permitiría detectar de forma precoz futuros casos de diferentes tipos de demencia como la EA, la demencia vascular, la demencia por cuerpos de Lewy o la demencia frontotemporal (ver **Figura 2**).

Figura 2. Clasificación de subtipos de DCL y posible etiología

		Etiología			
		Degenerativa	Vascular	Psiquiátrica	Trauma
Clasificación clínica	DCLa	EA		Depr	
	DCLam	EA	DV	Depr	
	DCLnam	DCLW	DV		
	DCLna	DFT DCLW			

Nota. DCLa = Deterioro Cognitivo Leve amnésico; DCLam = Deterioro Cognitivo Leve amnésico multidominio; DCLnam = Deterioro Cognitivo Leve no amnésico; DCLna = Deterioro Cognitivo Leve no amnésico; EA = Enfermedad de Alzheimer; DCLW = Demencia por Cuerpos de Lewy; DFT = Demencia Frontotemporal; DV = Demencia Vascular; Depr = Depresión. Adaptado de “Mild cognitive impairment as a diagnostic entity”, Petersen, 2004, *Journal of Internal Medicine*, 256, p.188. Derechos reservados [2004] por Blackwell Publishing Ltd.

En 2011 se produce la segunda reformulación del DCL por parte del *National Institute on Aging and the Alzheimer’s Association* (en adelante, NIA-AA) (Albert et al., 2011). Concretamente, se establecen dos criterios diagnósticos para el DCL enfatizando su uso en función del tipo de contexto y atención requerida. Se alienta al uso de criterios esencialmente clínicos, similares a los indicados anteriormente (Petersen, 2004; Petersen et al., 1999; Winblad et al., 2004) en contextos sanitarios, mientras que el uso de criterios de investigación se limita a contextos de investigación clínica con acceso a biomarcadores y neuroimagen, centros académicos y ensayos clínicos. Los criterios de investigación clínica¹ denominan al DCL como “*DCL debido a EA*”, subrayando la causa

¹ Criterios de investigación clínica. Dado que dichos criterios permanecen vigentes se exponen en profundidad en el epígrafe 1.2.

subyacente del síndrome en asociación con diferentes biomarcadores y añadiendo diferentes niveles de certeza.

Si bien los avances y cambios en la conceptualización del DCL han supuesto una mayor comprensión del síndrome y han facilitado su estudio por parte de numerosos grupos de investigación, no se puede obviar la aparición de diferencias e inconsistencias entre estudios debidas entre otros, a los siguientes factores (Petersen et al., 2014): (i) entornos en los que se utilizan los criterios; (ii) edad de los sujetos; (iii) criterios operativos; (iv) aplicación de los criterios diagnósticos; (v) recogida de datos retrospectiva frente a prospectivamente; (vi) la aplicación de algoritmos de decisión frente al juicio clínico ; (vii) cegamiento respecto a los diagnósticos anteriores; (viii) tiempo de seguimiento entre evaluaciones tras el diagnóstico; (ix) estabilidad del constructo. Todos los factores señalados impactan en los resultados de estudios que analizan la incidencia, prevalencia, conversión y reversión del DCL.

A nivel de incidencia, los estudios poblacionales muestran tasas de DCL que oscilan en término medio entre 22.5 y 60.1 casos/1000 personas y año, con una tendencia al alza en estudios más recientes (Gillis et al., 2019; Zhang et al., 2021). Concretamente, en uno de los estudios pioneros a nivel epidemiológico realizado en Francia, donde se monotorizó a la cohorte *PAQUID* (Larrieu et al., 2002), se detecta una incidencia de 9.9 casos/1000 personas y año, contrastando con la incidencia de 76.5 o 63.6 casos/1000 personas y año en cohortes más recientes en Alemania (*LEILA+75*; Luck et al., 2010) y Estados Unidos (*Olmsted County*; Roberts et al., 2012). En nuestro país se ha publicado un estudio de incidencia de DCL de 33.4 casos/1000 personas y año (Lara et al., 2017), la cual es similar a la incidencia estándar europea de 34.4 casos/1000 personas y año (Pais et al., 2020). La incidencia está condicionada por diferentes factores sociodemográficos. La edad constituye un factor que aumenta la incidencia de DCL (Busse et al., 2006; Caracciolo et al., 2008; Katz et al., 2012; Luck et al., 2010; Manly et al., 2008; Roberts et al., 2012; Tervo et al., 2004; Wilson et al., 2015) aunque no se constata en todos los estudios (Ravaglia et al., 2008; Overton et al., 2019a). Por intervalos de edad, se han detectado 22.5 casos de DCL/1000 personas y año entre los 75-79 años, 40.9/1000 personas y año entre 80-84 años y 60.1/1000 personas y año en mayores de 85 años (Gillis et al., 2019). No obstante, la evidencia respecto a la influencia

del sexo no es concluyente pues algunos estudios no han encontrado diferencias entre sexos (Katz et al., 2012; Overton et al., 2019b; Ravaglia et al., 2008; Wang y Li, 2021), mientras que otros estudios han encontrado mayor incidencia en hombres que en mujeres (Brodaty et al., 2013; Hussin et al., 2019; Roberts et al., 2012) e incluso en algunos estudios se observa una mayor incidencia en mujeres que en hombres (Pais et al., 2020). Por otra parte, algunos estudios poblacionales han indicado que un bajo nivel educativo se asocia a una incidencia mayor de DCL (Pais et al., 2020; Ravaglia et al., 2008; Roberts et al., 2012; Tervo et al., 2004; Vlachos et al., 2021).

En lo que respecta a la incidencia de los subtipos de DCL también se observa variabilidad en los resultados obtenidos a través de estudios poblacionales. El DCLa muestra una incidencia entre 6.70-47.7 casos por cada 1000 personas y año (Brodaty et al., 2013; Overton et al., 2019a; Roberts et al., 2012). Por otra parte, el DCLna presenta una incidencia que se sitúa entre 12.50-45 casos/1000 personas y año (Brodaty et al., 2013; Roberts et al., 2012; Vlachos, 2021). Además, el subtipo multidominio amnésico muestra una incidencia que abarcan entre 1.89-40.60 casos de DCL/1000 personas y año (Brodaty et al., 2013; Di Carlo et al., 2007; Overton et al., 2019a). Finalmente, DCLnam es el subtipo con menor incidencia con tasas comprendidas entre 1.45-10.48 casos/1000 personas y año (Brodaty et al., 2013; Overton et al., 2019a; Vlachos et al., 2021).

La prevalencia del DCL en estudios poblacionales se encuentra entre 5.3% (Hänninen et al., 2002) y 42% (Artero et al., 2008). En España se han reportado cifras de prevalencia que oscilan entre 7.93%-9.60% (Lara et al., 2016; Lopez-Anton et al., 2015; Olazarán et al., 2015), similares a las halladas en países como Italia 7.7% (Ravaglia et al., 2008), Alemania 7.8% (Dlugaj et al., 2010) o Grecia 13.30% (Vlachos et al., 2020). Resulta importante señalar cómo la aplicación de diferentes criterios diagnósticos y su operativización impactan en la prevalencia de DCL. Por ejemplo, en España se han hallado discrepancias de prevalencia que oscilan entre 4.5-31.8% en la cohorte *NEDICES (Neurological Disorders in Central Spain)* (Bermejo-Pareja et al., 2016). Este hallazgo es similar al reportado por otros grupos de investigación en España (Lopez-Anton et al., 2015), Australia (Brodaty et al., 2013), Alemania (Dlugaj et al., 2010), Estados Unidos (Robertson et al., 2019) o Corea del Sur (Han et al., 2017). La evidencia disponible indica que algunos factores como la edad y el bajo nivel educativo parecen asociarse a

prevalencias más altas de DCL, mientras que el sexo es una variable que genera disparidad de resultados. Específicamente, la prevalencia del DCL aumenta en las sucesivas franjas de edad de 60-64 (6.7%), 65-69 (8.4%), 70-74 (10.1%), 75-79 (14.8%) a 80-84 (25.2%) (Petersen et al., 2018). El impacto del sexo sobre la prevalencia muestra discrepancia de resultados pues algunos estudios han hallado una mayor prevalencia de DCL en hombres (GjØra et al., 2021; Petersen et al., 2010), en cambio otros estudios han señalado mayor prevalencia en mujeres (Artero et al., 2008; Lara et al., 2016) e incluso ausencia de diferencias entre sexos (Griffiths et al., 2020; Hänninen et al., 2002; Sachdev et al., 2015). Finalmente, tal y como se ha observado en la incidencia, la prevalencia del DCL aumenta entre personas con bajo nivel educativo (Artero et al., 2008; Caffò et al., 2022; Dlugaj et al., 2010; Griffiths et al., 2020; Hänninen et al., 2002; Lopez et al., 2003; Pais et al., 2020; Ravaglia et al., 2008; Sachdev et al., 2015).

A pesar de la aparente discordancia entre estudios poblacionales, predomina la prevalencia de los subtipos amnésicos y multidominio. En términos generales, existe evidencia de una mayor prevalencia tanto del DCLna (Di Carlo et al., 2007; Dlugaj et al., 2010; Overton et al., 2019b), como del DCLa (Lopez et al., 2003; Olazarán et al., 2015; Petersen et al., 2010; Vlachos et al., 2020). Sin embargo, también se ha detectado que tanto DCLna como DCLa muestran una prevalencia similar (Sachdev et al., 2015). Respecto a la prevalencia de DCLa se han reportado datos que oscilan entre 2-11% (Sachdev et al., 2015), mientras que para el DCLna la cifras se sitúan entre 0,1-11,5% (Olazarán et al., 2015; Overton et al., 2019b). En relación a los subtipos multidominio, sobre el DCLam se han obtenido datos de prevalencia que fluctúan entre 1,3-16% (Di Carlo et al., 2007; Lopez et al., 2003), que contrasta con los datos obtenidos para el DCLnam que no supera el 3% (Overton et al., 2019b; Vlachos et al., 2020). En nuestro país son escasos los estudios de prevalencia de subtipos de DCL. De forma excepcional, puede señalarse el estudio Olazarán et al. (2015) quienes obtuvieron datos de prevalencia del 3.1% para el DCLa, 0.1% para el DCLna y 3.8% para el DCL mixto en una cohorte de 1169 participantes con edades comprendidas entre 70 y los 85 años.

Una de las críticas que recibe con mayor frecuencia el DCL como entidad diagnóstica es su heterogeneidad e inestabilidad a lo largo del tiempo. Diferentes estudios han puesto de manifiesto que no todas las personas con DCL progresan a demencia, sino que

algunos casos permanecen estables a lo largo del tiempo e incluso revierten a la normalidad cognitiva (Alves et al., 2018; Clem et al., 2017; Ellendt et al., 2017; Pandya et al., 2017; Peraita et al., 2011; Weissberger et al., 2017), otros casos muestran estabilidad en el tiempo, pero se observan cambios en el subtipo de DCL (Aerts et al., 2017; Han et al., 2012; Overton et al., 2019b) y algunos de los casos que han revertido a la normalidad desde el DCL muestran un riesgo aumentado de conversión de nuevo a DCL o demencia posteriormente (Koepsell y Monsell, 2012; Overton et al., 2019b; Roberts et al., 2014). De acuerdo con Hu et al. (2017), en muestras clínicas la estabilidad del DCL representa 34-54% de los casos, mientras que la reversión a la normalidad se sitúa entre 6-14% y la conversión a EA entre 27-43%. Cuando se analizan muestras comunitarias, la estabilidad del DCL representa 42-77% de los casos, mientras que la reversión a la normalidad se encontraría entre 15-37%, y la conversión a EA entre 14-24%. Estos datos sugieren que la procedencia de la muestra y cómo se operativizan los criterios de diagnóstico del DCL tendría un impacto sobre la evolución de este.

Cuando el objetivo se centra en el estudio/análisis del subtipo con mayor riesgo de conversión a EA, los estudios tienden a converger en que los subtipos amnésicos del DCL supondrían un riesgo aumentado para progresar a demencia tanto en muestras clínicas como comunitarias (Mitchell y Shiri-Feshki, 2009; Oltra-Cucarella, Ferrer-Cascales, et al., 2018). Concretamente, el DCLam ha mostrado mayor riesgo de conversión a la EA y menor reversibilidad a la normalidad cognitiva (Aerts et al., 2017; Bermejo-Pareja et al., 2016; Brodaty et al., 2013; Cloutier et al., 2021; Díaz-Mardomingo et al., 2010; Ganguli et al., 2019; García-Herranz et al., 2016; Julayanont et al., 2014; Manly et al., 2008; Nordlund et al., 2010; Summers y Saunders, 2012). Por otra parte, el DCLa ha mostrado menor riesgo para progresar a EA y mayor reversibilidad a la normalidad cognitiva (Aerts et al., 2017; Belleville et al., 2014; Damian et al., 2013; Ferman et al., 2013; Overton et al., 2019a; Weissberger et al., 2020). En términos generales, la tasa de conversión anual de DCL a demencia se sitúa entre 5-10% por año, con diferencias ostensibles en función de la procedencia de la muestras: comunitarias (5.4-11.5%) vs clínicas (7.5-16.5%) (Mitchell y Shiri-Feshki, 2009; Ward et al., 2013).

En síntesis, durante las últimas dos décadas el DCL ha protagonizado el interés de clínicos e investigadores por su potencial para la caracterización del estado cognitivo

predemencia. A pesar de su refinamiento conceptual y operativo durante este tiempo, el DCL no está exento de limitaciones las cuales se deben en parte a una falta de armonización operativa en la detección, diagnóstico y seguimiento. No obstante, el DCL ha trascendido su propósito inicial, convirtiéndose en un modelo heurístico para el estudio de fases prodrómicas de otras enfermedades neurodegenerativas aparte de la EA. El DCL es una entidad bajo estudio tanto en entornos clínicos como de investigación clínica y actualmente su presencia representa un factor de riesgo para el desarrollo de EA en el futuro.

1.2 Diagnóstico

El propósito de esta sección es describir los criterios diagnósticos vigentes para el DCL tanto en entornos clínicos como en entornos dedicados a la investigación clínica, académicos y ensayos clínicos. Como se explicó anteriormente, el DCL es un concepto en evolución que ha ido refinándose progresivamente desde su aparición hasta la actualidad. De acuerdo con Petersen et al. (2014), la caracterización inicial del DCL siguiendo los criterios originales de la Clínica Mayo requería el cumplimiento de cinco criterios: 1. Queja de memoria referida por el paciente o por informador fiable; 2. Alteración objetiva de memoria; 3. Funcionamiento cognitivo general esencialmente preservado; 4. Independencia en la capacidad funcional; 5. No demencia. Las sucesivas revisiones de los criterios diagnósticos del DCL eliminan el criterio 4 de los criterios de la Clínica Mayo o Petersen y sustituyen la memoria por cognición en los criterios 1 y 2 (ver **Tabla 3**).

Tabla 3. Caracterización clínica del Deterioro Cognitivo Leve

Definiciones	Originales Clínica Mayo	Síposium Estocolmo	NIA-AA	DSM-5	Research Framework
Criterios					
<i>Queja de memoria referida por uno mismo o por un informante</i>	X				
<i>Queja cognitiva referida por uno mismo o por un informante</i>		X	X	X	X
<i>Deterioro objetivo de la memoria</i>	X				
<i>Deterioro cognitivo objetivo</i>		X	X	X	X
<i>Funcionamiento cognitivo general esencialmente conservado</i>	X				
<i>Independencia preservada en habilidades funcionales</i>	X	X	X	X	X
<i>No demencia</i>	X	X	X	X	X

Nota. Criterios clínicos esenciales de acuerdo a los principales sistemas clasificatorios. NIA-AA = *National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroup*; DSM-5 = Quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. X = Criterio requerido. Adaptado de "Mild cognitive impairment: a concept in evolution", Petersen et al. (2014) *Journal of Internal Medicine*, 275, p. 216. Derechos reservados [2014] por The Association for the Publication of the Journal of Internal Medicine. La tabla muestra un resumen de los trabajos de Petersen et al. (2014) y Jack et al. (2018).

1.2.1 Criterios NIA-AA (2011)

En 2011, el NIA-AA reúne a un comité de expertos que revisan los criterios diagnósticos de la fase sintomática de la predemencia para la EA (Albert et al., 2011). Siguiendo las recomendaciones del grupo de trabajo, el DCL queda caracterizado por dos tipos de criterios: criterios clínicos esenciales y criterios de investigación clínica. Los criterios clínicos esenciales se introducen dada la necesidad esencial de disponer de unos criterios que puedan aplicarse de una forma amplia y común, que armonicen su uso independientemente del lugar y sin necesidad de procedimientos altamente especializados.

Los criterios clínicos esenciales configuran una visión del DCL como un síndrome cognitivo que se extiende más allá de los problemas mnésicos y que mantiene la concepción descrita anteriormente (Petersen, 2004; Winblad et al., 2004). En su primer criterio, "*preocupación por el cambio cognitivo*", se hace referencia a la vivencia subjetiva de la persona sobre su cognición respecto a un nivel de funcionamiento previo. La preocupación por el cambio cognitivo puede obtenerse tanto del propio paciente, como de un informador fiable o un clínico en la observación de paciente. El segundo criterio hace referencia a la "*alteración en uno o más dominios cognitivos*". Se obtiene

constatación objetiva de la alteración cognitiva más allá de la esperada dada su edad y nivel educativo. Si es posible la evaluación longitudinal, debería confirmar declive a lo largo del tiempo. El cambio cognitivo abarca cinco dominios cognitivos: memoria, función ejecutiva, atención, lenguaje y las habilidades visoespaciales. El tercer criterio "*preservación de la independencia de la capacidad funcional*", hace referencia a la existencia de problemas adquiridos para la realización de tareas funcionales demandantes como hacer la compra, preparar un menú o hacer gestiones bancarias, respecto un nivel de funcionamiento previo. Estos problemas emergen al requerir más esfuerzo, pérdida de eficiencia para su ejecución o cometer más errores respecto al pasado. Sin embargo, en términos generales se mantiene la independencia del funcionamiento en la vida diría con apoyo mínimo. Este criterio supone un reto dada la necesidad de conciencia del balance entre funcionamiento actual respecto al pasado y a la vez es crucial pues depende en gran medida para determinar si cumple criterios para el diagnóstico de demencia. Finalmente, "*no demencia*" limita la interferencia de los cambios cognitivos a una intensidad insuficiente para afectar el funcionamiento social o laboral. Albert et al. (2011), señalan que el juicio clínico es el aspecto fundamental para la distinción entre cognición normal y DCL, así como entre DCL y demencia.

Por otra parte, tanto la revisión del NIA-AA (Albert et al., 2011) como la guía para la práctica clínica publicada por la *American Academy of Neurology* (en adelante, AAN) coinciden en la importancia de la evaluación cognitiva del DCL (Petersen et al., 2018). Desde la AAN se recomienda que ante personas o el entorno de la persona que refieran quejas de memoria o cognitivas se debería valorar la presencia de DCL y no asumir que estas se deban al envejecimiento normal. Además, consideran útil el uso de pruebas de cribado sin llegar a señalar concretamente ninguno de los test disponibles, pues no parece haber una superioridad manifiesta cuando se comparan entre ellos. A este respecto, en nuestro contexto puede consultarse el trabajo de Tainta et al. (2022) donde se señalan algunos test de cribado útiles en la práctica diaria. Ante un resultado positivo en una prueba de cribado se debería acceder a una evaluación neuropsicológica completa que permita determinar formalmente el diagnóstico (Petersen et al., 2018).

La evaluación neuropsicológica permite constatar de forma objetiva el grado de deterioro cognitivo. El NIA-AA señala que para la determinación de deterioro cognitivo

se considerarán aquellas puntuaciones que oscilen entre 1.00 y 1.50 Desviaciones Estándar (en adelante, DE) por debajo de los datos normativos del grupo de referencia de la persona que es evaluada. En cualquier caso, el uso de estas orientaciones psicométricas no representa la existencia de puntos de corte, sino una guía que orienta el juicio clínico. A este respecto, Petersen et al. (2018) señalan que la evaluación clínica del DCL viene determinada por la función cognitiva, el estado funcional, y no únicamente por la puntuación de una prueba específica.

El NIA-AA señala la evaluación de cinco dominios cognitivos para identificar la presencia de deterioro cognitivo en el DCL: memoria, funciones ejecutivas, lenguaje, habilidades visoespaciales y atención. De forma similar a los tests de cribado, no se señala un batería de pruebas concretas, sino que se recomiendan algunos ejemplos de pruebas sin limitarse únicamente a las mismas. Respecto a la memoria episódica, dominio cognitivo con mayor frecuencia de alteración en las personas con DCL que progresan a EA, remarcan la necesidad de usar pruebas cognitivas que evalúen tanto aprendizaje como recuerdo inmediato y demorado. Para este propósito se recomienda el uso de tests de aprendizaje de listas de palabras en múltiples ensayos debido a que permiten valorar la tasa de aprendizaje a lo largo del tiempo, cantidad máxima de ítems adquiridos, el recuerdo inmediato y demorado, y finalmente su reconocimiento. También se señala la utilidad de otros test mnésicos en formato de aprendizaje más estructurado (párrafo o historia) y de material visual.

Respecto al resto de dominios cognitivos, se señala la importancia de su evaluación neuropsicológica más allá de la memoria episódica y que permitirá caracterizar la presencia de subtipos de DCL. A este respecto, se considera fundamental examinar las funciones ejecutivas (*set-shifting*, razonamiento y la resolución de problemas), el lenguaje (denominación, fluencia, discurso expresivo y comprensión), las habilidades visoespaciales (copia de figura) y el control atencional. En la **Tabla 4** puede observarse un resumen de las recomendaciones de uso de pruebas del NIA-AA y disponibilidad de datos normativos en nuestro contexto.

Tabla 4. Instrumentos propuestos por el NIA-AA para la valoración cognitiva del DCL y disponibilidad de datos normativos en España

Dominio Cognitivo	Instrumento	Datos normativos en España
Memoria episódica	FCSRT RAVLT CVLT ¹ LM I y II VR y II	(Peña-Casanova et al., 2009) (Ortiz-Marqués et al., 2013) (Benedet & Alejandre, 2014; García-Herranz et al., 2022a) (Wechsler, 2009) (Wechsler, 2009)
Funciones ejecutivas	TMT A y B	(Peña-Casanova et al., 2009) (García-Herranz et al., 2022b)
Lenguaje	BNT Fluencia semántica Fluencia fonética	(Peña-Casanova et al., 2009; Rami et al., 2008) (Contador et al., 2016; García-Herranz et al., 2022b; Peña-Casanova et al., 2009; Peraita-Adrados et al., 2000) (García-Herranz et al., 2022b; Peña-Casanova, et al., 2009)
Habilidades visoespaciales	Copia de figura	(Peña-Casanova et al., 2009)
Atención	Amplitud de dígitos orden directo	(Peña-Casanova et al., 2009)

Nota. FCSRT: Free Cued Selective Remember Test; RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test; CVLT = California Verbal Learning Test; LM I y II = Logical Memory I y II; VR I y II = Visual Reproduction I y II; TMT A = Trail Making Test A; TMT B = Trail Making Test B; BNT = Boston Naming Test. Adaptado de “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”, 2011, *Alzheimer’s & Dementia: The Journal of the Alzheimer’s Association*, 7, p. 4. Derechos reservados [2011] por Alzheimer’s Dement.

¹ Adaptación española CVLT: TAVEC: Test de Aprendizaje Verbal España Complutense

Finalmente, se señala la importancia de la evaluación cognitiva longitudinal como metodología que permita constatar objetivamente la presencia de declive cognitivo y de evidencia adicional de la presencia DCL debido a EA.

El NIA-AA señala la necesidad de aproximarse a la causa principal de DCL tras confirmar la presencia del síndrome clínico. Las principales causas subyacentes se deben a factores degenerativos, vasculares, psiquiátricos, traumáticos y por comorbilidades médicas o enfermedades mixtas. Esta información puede obtenerse tanto del historial clínico de la persona como a través de pruebas complementarias (neuroimagen, pruebas de laboratorio, evaluación neuropsicológica, entre otras). Cumplir criterios clínicos de DCL requiere de la exclusión de otras enfermedades que pudieran explicar de forma plausible el síndrome cognitivo. Por tanto, el objetivo de esta evaluación es doble: excluir causas potenciales que expliquen el deterioro objetivo y aumentar el grado de certeza de causa neurodegenerativa (ver **Tabla 5**).

Tabla 5. Procedimiento diagnóstico del DCL. Fases clínica y etiológica

Fase	Hito	Acción
<i>Clínica</i>	<ul style="list-style-type: none"> Entrevista clínica con paciente e informador fiable Constatación objetiva de presencia de deterioro cognitivo Valoración del estado funcional Cumplimiento de criterios clínicos DCL 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Tomar historia clínica. Anamnesis detallada ✓ Cribado y Evaluación Neuropsicológica ✓ Entrevista. Uso de escalas ✓ Juicio Clínico
<i>Etiológica</i>	<ul style="list-style-type: none"> Descartar la presencia de otras patologías compatibles con síndrome cognitivo objetivado Aumentar certeza de causa neurodegenerativa subyacente 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Revisión historia clínica ✓ Pruebas complementarias ✓ Descarte de otras causas ✓ Valoración cognitiva longitudinal ✓ Uso de biomarcadores (disponibilidad reducida)

Nota. Adaptado de “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”, 2011, *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7, p. 5. Derechos reservados [2011] por Alzheimer's Dement.

Los criterios de investigación clínica del DCL proponen la entidad “*DCL debido a EA*”, que se aproxima de forma similar al concepto EA prodrómica propuesto por el *International Working Group* (en adelante, IWG) liderado por Bruno Dubois (Dubois, 2000; Dubois et al., 2010; Dubois et al., 2007; Dubois et al., 2014). Esta entidad se propone con fines de investigación para la validación del uso de biomarcadores en líquido cefalorraquídeo (en adelante, LCR) y de neuroimagen para identificar a personas con procesos patofisiológicos de la EA como causa principal de su disfunción cognitiva progresiva (Bennett et al., 2005; Markesbery, 2010; Markesbery et al., 2006; Petersen et al., 2006). Posteriormente, el DCL debido a EA ha sido actualizado, quedando inmerso en un marco de investigación más amplio en donde la EA se conceptualiza como un constructo biológico definido por la presencia de una serie de biomarcadores (Hampel et al., 2021; Jack et al., 2016; Jack et al., 2018).

El uso de biomarcadores responde a dos grandes cuestiones en las personas con DCL. Por una parte, establecer la etiología subyacente del síndrome clínico, aspecto crítico para una futura elección de tratamientos cuando estén disponibles, y por otra, determinar la posibilidad de progresión cognitiva y funcional etapas más avanzadas del DCL o demencia, así como el tiempo de progresión en un periodo definido. La evidencia señala que tanto la acumulación de la proteína beta-amiloide (en adelante, A β) como de ovillos neurofibrilares (en adelante, ONF) se asocian con lesión neuronal.

La clasificación de los biomarcadores es una cuestión abierta tanto a los avances logrados en el propio campo de investigación como del criterio utilizado desde diferentes paneles de expertos; NIA-AA (Albert et al., 2011; Jack et al., 2016; Jack et al., 2018) y el IWG (Dubois et al., 2014, 2021). Siguiendo un orden cronológico, el NIA-AA (2011) propone dos categorías de biomarcadores: acumulación de A β en LCR; Tomografía de Emisión de Positrones (en adelante, PET) y biomarcadores de lesión neuronal (tau/p-tau en LCR; atrofia hipocampal y del lóbulo temporal medial en Imágenes por Resonancia Magnética (en adelante, MRI), hipometabolismo e hipoperfusión temporoparietal y precúneo a través de PET y Tomografía de Emisión por Fotón Único (en adelante, SPECT). Según se ha dispuesto de más evidencia, las posiciones teóricas y clasificatorias de biomarcadores del NIA-AA e IWG han tendido a converger con las sucesivas actualizaciones hasta mostrar una concordancia completa (Dubois et al., 2021; Jack et al., 2018).

Inicialmente, la implementación de criterios de investigación clínica del DCL del NIA-AA (2011) se basan en un marco de trabajo probabilístico de tal manera que los biomarcadores puedan utilizarse para lograr un nivel de certeza sobre la patología subyacente del deterioro cognitivo que justifiquen la compatibilidad con la EA. A falta de estandarización o puntos de corte de los valores en diferentes biomarcadores, se establecen los resultados como positivo cuando los valores son anormales, encontrándose dentro de un rango patológico y, por el contrario, se considera negativo cuando se sitúan fuera de un rango patológico. Partiendo de un caso de síndrome clínico y cognitivo de DCL, la incorporación de biomarcadores podría afectar a los niveles de certeza del diagnóstico. De esta forma, se han descrito tres niveles de certeza de DCL debido a EA: Alta probabilidad, probabilidad intermedia e improbable. El nivel de alta probabilidad queda constatado si se obtienen valores positivos tanto para biomarcador A β como de lesión neuronal; la presencia de este perfil sugiere un proceso patofisiológico de EA como causa del deterioro cognitivo o probable declive en periodos cortos de tiempo. La probabilidad intermedia engloba dos posibles escenarios: escenario A con presencia de valores positivo para A β y biomarcador de lesión neuronal no disponible o no realizado y escenario B donde el valor positivo se obtiene en biomarcador de lesión neuronal y el biomarcador A β no está disponible o no se ha

realizado. Este nivel de certeza, independientemente del escenario A o B, confiere una menor probabilidad de que la causa subyacente se deba a la EA. Finalmente, el nivel improbable se adjudica cuando ambos biomarcadores se encuentran fuera de rangos patológicos y son por tanto negativos. En este caso el proceso subyacente no se debe a EA y se debe considerar otro proceso patológico alternativo (ver **Tabla 6**).

Tabla 6. Incorporación de biomarcadores a los criterios del DCL

Categoría diagnóstica	Probabilidad de EA	A β (PET o CSF)	Lesión neuronal (tau, FDG, sMRI)
<i>Criterios clínicos esenciales - DCL</i>	Poco informativa	✓ Conflictiva/indeterminada/no realizado	✓ Conflictiva/indeterminada/no realizado
<i>DCL debido a EA – probabilidad intermedia</i>	Intermedia	Escenario A ✓ Positivo ✓ No realizado	Escenario B ✓ No realizado ✓ Positivo
<i>DCL debido a EA – probabilidad alta</i>	Alta	✓ Positivo	✓ Positivo
<i>DCL improbablemente debido a EA</i>	Baja	✓ Negativo	✓ Negativo

Nota. EA: Enfermedad de Alzheimer; A β = péptido de Beta amiloide; PET = Tomografía por Emisión de Positrones; CSF = Líquido Cefalorraquídeo; FDG = Fluorodeoxiglucosa; sMRI = Resonancia Magnética estructural. Adaptado de “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”, 2011, *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7, p. 12. Derechos reservados [2011] por Alzheimer's Dement.

Posteriormente Jack et al. (2016) proponen un sistema de clasificación de los biomarcadores que engloba la presencia de A β tanto en LCR como a través PET amiloide (A), de patología tau a en LCR y en PET tau (T) y neurodegeneración constatando la presencia de atrofia en MRI, hipoperfusión e hipometabolismo (N); A/T/N. Este sistema de clasificación no implica orden específico sino causalidad, tal y como se señala en el *Research Framework*²(en adelante, RF) para la EA y determina la presencia de perfiles basados en biomarcadores (Jack et al., 2018).

² Dado que este marco de trabajo se dirige a la Enfermedad de Alzheimer, será expuesto brevemente a lo largo del actual epígrafe y con mayor detalle en los epígrafes 1.2.3 y 2.2.2.4

1.2.2 DSM-5 (2013)

En 2013 y 2022, la *American Psychiatric Association* (en adelante, APA) publicaron las últimas ediciones del Manual Diagnóstico y Estadístico de las Enfermedades Mentales (en adelante, DSM-5; DSM-5-TR) (APA, 2013; 2022). Respecto a las versiones anteriores del DSM, se producen cambios sustanciales sobre los déficits cognitivos y se lleva a cabo una revisión nosológica que fructifica en una nueva sección llamada Trastornos Neurocognitivos. Esta nueva sección establece un marco de trabajo que conceptualiza el deterioro neurocognitivo en función de su intensidad, siendo adquirido, asociándose a múltiples causas y ocurriendo tanto en adultos mayores como jóvenes. Concretamente, en dicha sección se incluyen dos trastornos de especial interés: Trastorno Neurocognitivo Leve (en adelante, TNL) y Trastorno Neurocognitivo Mayor (en adelante, TNM).

Los criterios diagnósticos del TNL pueden consultarse en la **Tabla 7**. Como puede comprobarse los criterios guardan en esencia similitud con los criterios para el diagnóstico del DCL (Albert et al., 2011), pero a su vez existen algunas diferencias. El TNL requiere la manifestación subjetiva de declive cognitivo (criterio A1). Desde un punto de vista psicométrico, el déficit cognitivo se constata a través de puntuaciones que oscilan entre 1 y 2 DE en uno o más dominios cognitivos sin llegar a especificar ningún tipo de prueba cognitiva (criterio A2). Respecto al estado funcional se hace referencia a la independencia en las actividades cotidianas sin interferencia del deterioro cognitivo (criterio B).

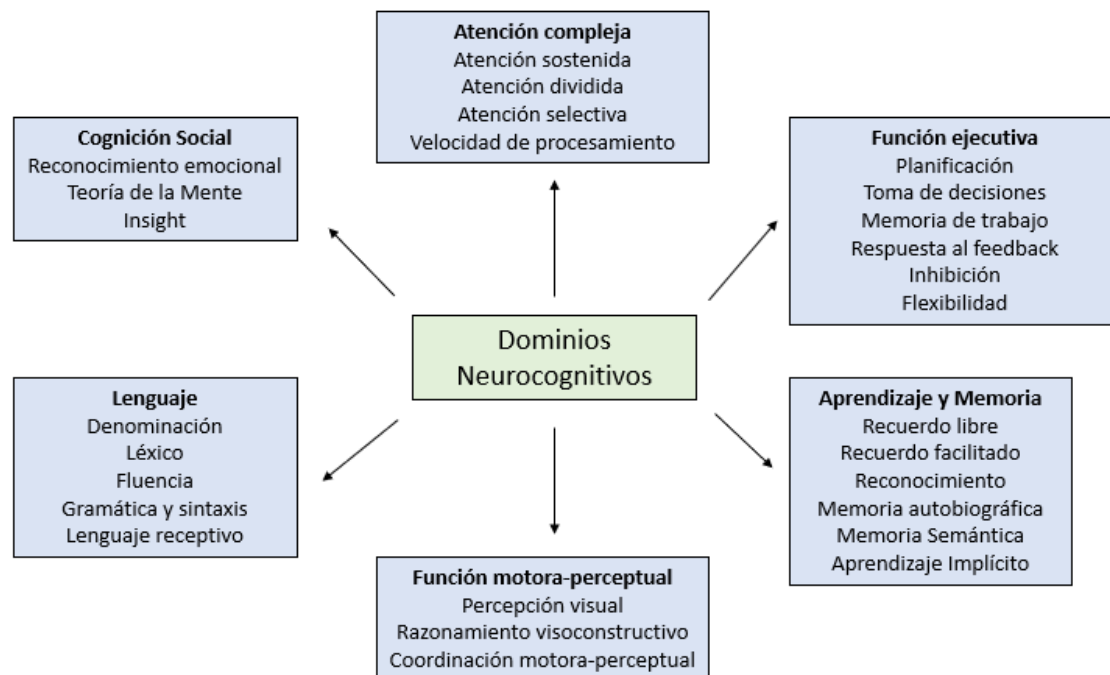
Tabla 7. Criterios diagnósticos para el Trastorno Neurocognitivo Leve

Criterios
<p>A. Evidencias de un declive cognitivo moderado 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) basadas en:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 2. Un deterioro moderado del rendimiento cognitivo, preferentemente documentado por un test neuropsicológico estandarizado o, en su defecto, por otra evaluación clínica cuantitativa.
<p>B. Los déficits cognitivos no interfieren en la capacidad de independencia en las actividades cotidianas (p. ej., conserva las actividades instrumentales complejas de la vida diaria, como pagar facturas o seguir los tratamientos, pero necesita hacer un mayor esfuerzo, o recurrir a estrategias de compensación o de adaptación).</p>
<p>C. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un delirium.</p>
<p>D. Los déficits cognitivos no se explican mejor por otro trastorno mental (p. ej., trastorno depresivo mayor, esquizofrenia).</p>
<p>Especificar si debido a: Enfermedad de Alzheimer; Degeneración del lóbulo frontotemporal; Enfermedad por cuerpos de Lewy; Enfermedad vascular; Traumatismo cerebral; Consumo de sustancia o medicamento; Infección por VIH; Enfermedad por priones; Enfermedad de Parkinson; Enfermedad de Huntington; Otra afección médica; Etiologías múltiples; No especificado.</p>
<p>Especificar: Sin alteración del comportamiento: Si el trastorno cognitivo no va acompañado de ninguna alteración del comportamiento clínicamente significativa. Con alteración del comportamiento (especificar la alteración): Si el trastorno cognitivo va acompañado de una alteración del comportamiento clínicamente significativa (p. ej., síntomas psicóticos, alteración del estado de ánimo, agitación, apatía u otros síntomas comportamentales).</p>

Nota. Adaptado de “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders”, APA (2013), pp. 605-606, Derechos reservados [2013] por American Psychiatric Association.

La implementación de los criterios para el diagnóstico del TNL ha presentado novedosas aportaciones, ventajas y críticas: a) la existencia de una definición objetiva de declive cognitivo en dominios/subdominios como la atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidades perceptuales-motoras o la cognición social, constatada a través de pruebas estandarizadas (Mitchell, 2013; Rabins y Lyketsos, 2011; Sachdev et al., 2014) (ver **Figura 3**); b) La reducción del énfasis en los déficits corticales (amnesia, apraxia, afasia, etc.) (Rabins y Lyketsos, 2011; Sachs-Ericsson y Blazer, 2015); c) La existencia de un método diagnóstico estructurado y sencillo de efectuar: determinar la intensidad del declive cognitivo, identificar posible etiología y especificar si existen alteraciones de comportamiento (Stokin et al., 2015).

Figura 3 Dominios y subdominios cognitivos susceptibles de evaluación neuropsicológica según el DSM-5



Nota. Adaptado de “Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach”, Sachdev et al., 2014, *Nature Reviews. Neurology*, 10, p. 3. Derechos reservados [2014] Macmillan Publishers Limited

Por otra parte, los criterios para el diagnóstico del TNL en el DSM-5 han recibido críticas relacionadas con la eliminación de términos como DCL o demencia (aunque puede seguir usándose en contextos donde su utilización sea frecuente por clínicos y pacientes) (Rabins y Lyketsos, 2011; Snelgrove y Hasnain, 2012), de síntomas neuropsiquiátricos de los criterios diagnósticos y aspectos sociales y funcionales (Looi y Velakoulis, 2014; Mitchell, 2013; Snelgrove y Hasnain, 2012; Stokin et al., 2015; Varghese et al., 2019). Específicamente, la valoración del estado funcional puede resultar difícil de operativizar y ser más estricta que la establecida para el DCL (Breitner, 2015; Mitchell, 2013; Snelgrove y Hasnain, 2012). El TNL se ha cuestionado al presentar una validez interjueces moderada (Freedman et al., 2013).

La implementación de los criterios para el diagnóstico del TNL ha permitido su estudio epidemiológico en comparación con el DCL. El TNL es menos prevalente que el DCL en al menos un estudio longitudinal (Anstey et al., 2013) y en estudios transversales (Han et al., 2017; Lopez-Anton et al., 2015; Tay et al., 2015). Finalmente, en cuanto a la tasa

de conversión del TNL a demencia es mayor que el DCL, señalándose que el TNL podría presentar mayor capacidad predictiva en detrimento de una menor sensibilidad (Marcos et al., 2016). Sin embargo, existe cierta cautela respecto a la capacidad predictiva del TNL y parece ser un aspecto del constructo que requiere mayor investigación (Breitner, 2015; Sachdev et al., 2014; Stokin et al., 2015).

1.2.3 Research Framework (2018)

En 2018, el NIA-AA a través de un comité de expertos actualizan las guías publicadas en 2011 para el diagnóstico de la EA preclínica, el DCL y la EA, aunándolas en un único documento denominado *Research Framework* (RF) (Jack et al., 2018). A pesar de que el propio comité advierte que su uso en la práctica clínica es prematuro, probablemente los criterios señalados guiarán la investigación futura en el desarrollo de estudios observacionales y ensayos clínicos. Este documento representa un cambio en la concepción de la EA, abandonando la visión clínico-patológica (McKhann et al., 1984), donde el diagnóstico conllevaba una presunción de posibilidad/probabilidad para pasar a adoptar una definición biológica a través de la implementación de biomarcadores que permiten la constatación en vivo de la existencia de patofisiología de la EA. Jack et al. (2018), justifican el cambio de paradigma aludiendo a la distinción ambigua que se ha establecido entre síntomas y signos clínicos que configuran un síndrome y cambios neuropatológicos. Consecuentemente, el término EA se ha utilizado tanto para describir síndromes clínicos prototípicos sin verificación de la causa subyacente como cambios neuropatológicos. Sin embargo, un síndrome es una consecuencia clínica de una o más enfermedades. Los autores ejemplifican su argumento con la demencia amnésica multidominio la cual puede ser una consecuencia clínica de la EA, de afectación vascular o incluso de una causa mixta. Por todo ello, los autores argumentan que la definición biológica, basada en cambios dictados por los biomarcadores sean los que definan la enfermedad, siendo el paso lógico para el avance de la comprensión de los mecanismos subyacentes de la expresión clínica.

El RF propone un estadiaje cognitivo uniendo las tres entidades descritas en 2011 en un *continuum* cognitivo. Pare ello, el NIA-AA crea dos esquemas de estadiaje clínico categorial. En primer lugar, un estadiaje cognitivo categorial sindrómico donde quedan

englobados adultos sanos, DCL y demencia (leve, moderada, severa). La diferencia entre estas tres categorías hace referencia a la severidad del deterioro cognitivo y no se usan para inferir etiología. En segundo lugar, un estadiaje clínico numérico sólo aplicable a aquellas personas que se encuentran en el *continuum* Alzheimer en función de la presencia o ausencia de valores fuera de rango de normalidad en el sistema clasificatorio A/T/(N). Este abordaje permite la representación de la evolución secuencial desde una etapa inicial (biomarcadores anormales de EA en asintomáticos) hasta el empeoramiento progresivo de los síntomas cognitivos que fructifica en demencia.

A pesar de que el RF es una propuesta de investigación para el *continuum* del Alzheimer, existen algunos cambios mínimos sobre el DCL respecto a la guía del NIA-AA de 2011. La caracterización clínica del DCL mantiene criterios como la queja referida por uno mismo o por un informador fiable, constatación de deterioro cognitivo objetivo, independencia preservada en la capacidad funcional (se acepta leve alteración con compensaciones para mantener esencialmente la funcionalidad) y ausencia de demencia. Sin embargo, dentro del estadiaje cognitivo categorial sindrómico, el diagnóstico de DCL puede realizarse bien a través del juicio clínico cuando se dispone de toda la información sobre el paciente, tal y como se señala en la guía del NIA-AA (Albert et al., 2011), o a través del rendimiento en test cognitivos NIA-AA 2018 (Jack et al., 2018). A pesar de la significativa equiparación entre juicio clínico y evaluación cognitiva, en el documento no se explicita qué tipo de pruebas o test cognitivos se recomienda utilizar para el diagnóstico.

El RF del NIA-AA define la EA biológicamente a través de cambios neuropatológicos observados mediante el uso de biomarcadores e interpreta el deterioro cognitivo como un síndrome de la enfermedad. Jack et al. (2018), apuntan que este cambio paradigmático debe fortalecer el esfuerzo de entender tanto los aspectos biológicos como etiológicos de la EA, que ha sido oscurecida de alguna manera en el pasado al equiparar la demencia amnésica multidominio con la presencia de cambios neuropatológicos de la EA, y al equiparar la ausencia del síndrome de demencia prototípico con la ausencia de cambios neuropatológicos de la EA.

1.3 Manifestaciones cognitivas del DCL

Tal y como se ha podido constatar en las secciones previas, el DCL amnésico en su versión monodominio y multidominio son los subtipos más frecuentes, mejor estudiados y con mayor riesgo de conversión a EA. Dado que en ocasiones el DCLa y el DCLam son síndromes previos a la EA, cabría esperar que los fenotipos clínicos guardasen cierto paralelismo con las manifestaciones cognitivas presentadas en la demencia tipo Alzheimer en su etapa incipiente. De acuerdo con Albert et al. (2011), en la presentación habitual de la EA al inicio son características las alteraciones de la memoria episódica y de las funciones ejecutivas, para posteriormente en una fase leve-moderada se presenten de forma concurrente alteraciones en lenguaje y habilidades visoespaciales. Siguiendo el patrón de deterioro asociado a la EA, en los siguientes epígrafes se describen las manifestaciones clínicas por dominios cognitivos en el DCL. Asimismo, se muestran los estudios que aportan datos comparativos en las manifestaciones cognitivas entre grupos de sujetos sanos, con DCL, con distintos subperfiles de DCL y con EA.

1.3.1 Memoria declarativa

La memoria declarativa es el sistema mnésico a través del cual se recuerdan hechos y acontecimientos. Desde un punto de vista taxonómico, la memoria declarativa se ha dividido en memoria episódica (capacidad para re-experimentar un evento en su contexto original donde ocurrió) y memoria semántica (representaría el conocimiento organizado que una persona posee sobre las palabras y otros símbolos verbales, su significado y sus referentes, las relaciones entre ellos y las reglas y algoritmos para la manipulación de símbolos, conceptos y relaciones) (Squire, 2004; Tulving, 1972).

Desde un punto anatómico cerebral, la memoria episódica depende en gran medida del lóbulo temporal medial, concretamente de estructuras como el hipocampo, las cortezas cerebrales adyacentes; perirrinal, entorrinal y parahipocampal (Squire et al., 2004), y de conexiones con regiones neocorticales anteriores y posteriores (Nyberg, 2017; Spaniol et al., 2009). Por su parte, la memoria semántica depende de estructuras como el giro angular y supramarginal del lóbulo parietal inferior, giro cingulado posterior y precúneo,

lóbulo temporal lateral inferior y estructuras prefrontales dorsomediales y ventromediales (Binder y Desai, 2011; Hoffman y Morcom, 2018; Jackson, 2021). Estas regiones cerebrales se encuentran comprometidas en la EA desde fases tempranas de la enfermedad (Braak y Braak, 1991a, 1996, 1997). La consecuente atrofia y pérdida de volumen cerebral en estas estructuras provoca dificultades en los procesos de adquisición, consolidación y posterior recuperación de la información, como se puede observar en estudios cuyos resultados están apoyados por pruebas cognitivas y de neuroimagen (Aslaksen et al., 2018; Zammit et al., 2017).

La evaluación neuropsicológica de la memoria episódica requiere la administración de pruebas que permitan explorar tanto el aprendizaje de nueva información como el recuerdo inmediato y demorado de la misma para valorar la retención tras un lapso temporal. En ausencia de *gold standard* en cuanto a pruebas cognitivas concretas, parece que los test de aprendizaje de listas de palabras en múltiples ensayos han demostrado sensibilidad para la detección de alteraciones mnésicas de características mediales-temporales prototípicas de la EA, poniendo en evidencia la presencia de déficits en procesos de adquisición, consolidación y recuperación de la información (Dubois et al., 2010; Peña-Casanova et al., 2012; Sarazin et al., 2007; Weintraub et al., 2012). Concretamente, se ha observado una capacidad de aprendizaje deficitaria, con rápido olvido de la información y escaso recuerdo tras demora de tiempo (Bondi et al., 2017).

Un análisis neuropsicológico de la memoria episódica en el DCLa pone de manifiesto características similares a las descritas en la EA (Balthazar et al., 2010; Bondi et al., 2017; Broadhouse et al., 2021; Greenaway et al., 2006; Libon et al., 2011; Weitzner y Calamia, 2020) y diferentes a las mostradas por controles sanos (Broadhouse et al., 2021; Chen et al., 2011; Estévez-González et al., 2003; Perri et al., 2005; Ribeiro et al., 2007). La adquisición verbal en el DCL muestra un rendimiento intermedio tanto en la tasa como en la velocidad de adquisición entre controles sanos y la EA (Alegret et al., 2018; Carter et al., 2012; Chen et al., 2011; Estévez-González et al., 2003; Greenaway et al., 2006; Perri et al., 2005; Ribeiro et al., 2007). Desde un punto de vista cualitativo, en el DCL se ha descrito un menor uso de estrategias semánticas durante la adquisición respecto a controles sanos (Perri et al., 2005; Ribeiro et al., 2007). Por otra parte, se observa un

efecto recencia mayor en DCL que en controles sanos (Campos-Magdaleno et al., 2016) y que contrasta con un efecto primacía disminuido similar al hallado en la EA (Weitzner y Calamia, 2020). Respecto al recuerdo, no parece existir un beneficio sobre el recuerdo cuando se facilitan pistas semánticas que aproxima el patrón del DCLa al presente en la EA (Papp et al., 2015; Philippi et al., 2016; Sarazin et al., 2007) y sugiere problemas de adquisición/consolidación mnésicos. Además, se ha constatado un mayor número de intrusiones tanto en recuerdo libre como facilitado por pistas cuando se comparan DCL y controles sanos, y similar al mostrado en la EA (Chen et al., 2011; Greenaway et al., 2006; Libon et al., 2011; Ribeiro et al., 2007); mayor tasa de olvido del DCLa que en controles sanos (Ribeiro et al., 2007) y similar a la descrita en casos de EA (Perri et al., 2005). Respecto al reconocimiento, como medida del proceso mnésico, parece preservado cuando se compara el recuerdo libre. Sin embargo, existe un mayor número de falsos positivos por parte DCL que controles sanos y similar al hallado en la EA (Libon et al., 2011; Ribeiro et al., 2007; Russo et al., 2017).

Aunque la memoria episódica verbal es el subtipo de memoria más evaluada en la caracterización del DCLa, algunos estudios han puesto de manifiesto la importancia de explorar la memoria episódica visual. La afectación de la memoria visual se ha descrito tanto en presentaciones independientes como concurrentes con la memoria episódica verbal (Didic et al., 2013; Mistridis et al., 2015; Oltra-Cucarella et al., 2019).

Finalmente, la memoria semántica hace referencia al conocimiento general sobre el mundo, su organización y su significado (Sohlberg y Mateer, 2001). Dentro de este conocimiento encontraríamos aspectos que hacen referencia a personajes famosos, hechos históricos, lugares emblemáticos que se expresan principalmente a través del sistema de codificación lingüística. La exploración neuropsicológica de la memoria semántica se lleva a cabo a través de tareas que requieren denominar por confrontación visual, emparejamientos nombre-dibujo, fluidez verbal, producción de elementos de una determinada categoría verbal y de preguntas sobre cultura general. Joubert et al. (2021), señalan la preferencia de pruebas que exploran la memoria semántica a través de test de personas famosas, hechos históricos y lugares emblemáticos en detrimento de pruebas que requieren denominación por confrontación visual y pruebas de fluencia verbal, la cuales podrían resultar poco sensibles para la detección de alteraciones

semánticas en DCLa y los errores en estas pruebas pueden deberse a múltiples problemas cognitivos (perceptivo, disfunción ejecutiva, disminución de la velocidad de procesamiento o alteraciones lingüísticas), aspecto que dificulta establecer qué proceso cognitivo subyacente es deficitario.

La memoria semántica en el DCLa en comparación con los controles sanos ha mostrado alteraciones significativas en tareas que requieren recuerdo libre y facilitado, y denominación de nombres de personas famosas, hechos históricos y nombres de lugares famosos (Balthazar et al., 2008; Carter et al., 2012; Joubert et al., 2010; Lehrner et al., 2017; Pineault et al., 2018; Takeda et al., 2020; Vogel et al., 2014). Estos resultados apoyan la visión que señala una posible degradación del conocimiento semántico que puede concurrir con un déficit de procesos ejecutivos, los cuales, serían requeridos para la recuperación, manipulación y generación de conocimiento semántico (Brambati et al., 2012; Joubert et al., 2010, 2021; Pineault et al., 2018). Cuando se compara la memoria semántica de DCLa y EA, numerosos estudios ponen en relieve un rendimiento superior del grupo DCLa frente a la EA (Balthazar et al., 2008; Lehrner et al., 2017; Vogel et al., 2014) y algunos estudios no hallado diferencias entre grupos (Carter et al., 2012; Joubert et al., 2010).

1.3.2 Atención

De acuerdo con Ríos-Lago et al. (2008), la atención es un sistema complejo integrado por subprocesos específicos a través de los cuales dirigimos la orientación, el procesamiento de la información, la toma de decisiones y la conducta. A modo de simplificar los resultados de los déficits atencionales en el DCL, se empleará el modelo funcional-jerárquico de Sohlberg y Mateer (2001) ampliamente utilizado en contexto clínico que permite una descripción clara de los aspectos fenomenológicos de los procesos atencionales.

A pesar de las diferencias existentes entre los componentes de los diferentes modelos cognitivos de la atención, a nivel neuroanatómico existe un relativo solapamiento de áreas críticas para sustentar dicha función cognitiva. La mayoría de los modelos señalan la participación de redes cerebrales interconectadas con implicación de áreas frontales

y parietales, principalmente, así como el cíngulo anterior, el opérculo, tálamo y cerebelo (Corbetta y Shulman, 2002; Dosenbach et al., 2008; Mesulam, 1990; Posner y Petersen, 1990). Tanto el hipometabolismo como la atrofia de estas áreas cerebrales han mostrado correlación con la aparición de déficits atencionales (Grothe et al., 2016; Schumacher et al., 2019).

Se ha señalado que hasta un 83% de los casos de DCLa muestran alteraciones atencionales en al menos una prueba cuando se realizan evaluaciones neuropsicológicas completas, y estas pueden ocurrir tanto en aspectos esenciales como sostener la atención en una tarea como en procesos atencionales más complejos donde se requiere la selección y división de recursos atencionales (Saunders y Summers, 2010, 2011). De acuerdo con Sohlberg y Mateer (2001), la atención sostenida se define como la capacidad para mantener una respuesta de forma consistente durante un periodo de tiempo prolongado y representaría el proceso atencional más básico. Las pruebas de tiempo de reacción y de cancelación son algunas de las pruebas cognitivas utilizadas para valorar la atención sostenida. Cuando se compara el rendimiento de adultos sanos y DCL, los subtipos DCLa, DCLna y DCLam muestran mayores tiempos de reacción en pruebas como en el Test de Ejecución Continua de Conners (Saunders y Summers, 2010, 2011; Tu et al., 2018).

Cuando se compara la atención sostenida entre DCLna y EA, el rendimiento es similar entre grupos (Saunders y Summers, 2010). En cuanto a subgrupos de DCL, la afectación en la atención sostenida es similar entre DCLa y DCLna (Saunders y Summers, 2010) y más pronunciada en el DCLam, mostrando similitudes con la afectación atencional mostrada por la EA (Klekociuk y Summers, 2014). Cuando se utilizan pruebas de cancelación como el K-T test, el grupo DCL muestra un rendimiento intermedio en cancelaciones correctas entre adultos sanos y EA (Wu et al., 2016, 2017). Además, no se han encontrado diferencias entre grupos en omisiones (Wu et al., 2016, 2017), pero los grupos DCL y EA cometen más errores de comisión en comparación con controles sanos (Wu et al., 2016).

La atención selectiva se define como la capacidad para seleccionar, de entre varias opciones posibles, la información relevante que hay que procesar, inhibiendo la atención a unos estímulos mientras se atienden otros (Sohlberg y Mateer, 2001). Las

pruebas más utilizadas para la evaluación de la atención selectiva son la subprueba de dígitos en orden directo y las subpruebas de palabras y colores del Test de Stroop. Los resultados de las comparaciones de rendimiento a través de ambas pruebas entre adultos mayores sanos y DCL son controvertidos. Por ejemplo, cuando se compara el rendimiento entre adultos mayores sanos y DCL a través de la prueba de dígitos en orden directo, hay evidencia que apoya la existencia de diferencias a favor de los controles sanos respecto al DCLa (Cheng et al., 2018; Klekociuk y Summers, 2014; Sung et al., 2012), pero existe evidencia que constata la ausencia de diferencias entre ambos grupos (Borella et al., 2017; Davidson et al., 2016; Taler et al., 2016). Cuando la comparación entre grupos se realiza a través del Test de Stroop, algunos estudios han señalado la existencia de diferencias significativas a favor del grupo sanos tanto en el subtest palabras (Carter et al., 2012; Tran et al., 2017) como en la subprueba de colores (Carter et al., 2012; Davidson et al., 2016; Taler et al., 2016; Tran et al., 2017). También se han encontrado ausencia de diferencias entre controles sanos y DCL únicamente en la subprueba de palabras del Test de Stroop (Davidson et al., 2016; Taler et al., 2016). Estos resultados apuntan a que la subprueba de color del Test de Stroop permitiría captar con mayor precisión diferencias entre adultos sanos y DCL mientras que las pruebas palabras y dígitos en orden directo podrían ser cognitivamente menos demandantes para el grupo DCL.

Los estudios de atención selectiva que comparan rendimientos entre subtipos de DCL y DCL y EA son escasos. Klekociuk y Summers (2014), compararon el rendimiento de controles sanos y DCLa, DCLna y DCLam en la subprueba de dígitos en orden directo. Los resultados ponen de manifiesto que independientemente del subtipo de DCL, los tres subtipos de DCL rinden peor que el grupo controles sanos. Más aun, en la comparación entre subgrupos de DCL, el DCLam es el subtipo que obtiene peores resultados. Por otra parte, la comparación entre DCL y EA apunta a inexistencia de diferencias de rendimiento tanto en dígitos directos entre DCL y EA (Carter et al., 2012; Park et al., 2020) como en la subpruebas de palabras y colores del Test de Stroop (Carter et al., 2012).

La atención alternante y dividida son los procesos atencionales de alto nivel y a menudo se han relacionado con las funciones ejecutivas. La atención alternante hace referencia

a la capacidad de cambiar el foco atencional entre tareas que implican requerimientos cognitivos diferentes (Sohlberg y Mateer, 2001). Atención alternante se evalúa a través de pruebas como el Test de Símbolos y Dígitos (Smith, 1982) (en adelante, SDMT) o los subtest Dígito-Símbolo y Letras-Números de la Escala WAIS (Wechsler, 2009). Cuando se compara el rendimiento del DCL respecto a controles sanos y personas con EA, este es intermedio tanto en el SDMT (Borland et al., 2022; Doi et al., 2015) como en el subtest Dígito-Símbolo (Doraiswamy et al., 2014; Drew et al., 2020; Lejko et al., 2022). Cuando se utiliza el subtest Letras-Números los resultados apuntan en la misma línea, los DCL muestran peor rendimiento que los controles sanos y mejor que en el grupo EA (Eliassen et al., 2017; Kessels et al., 2011).

Finalmente, la atención dividida hace referencia a la capacidad para atender a dos estímulos al mismo tiempo. Permitiría realizar la selección de más de una información a la vez o de más de un proceso o esquema simultáneamente (Sohlberg y Mateer, 2001). Las autoras proponen para su evaluación el *Paced Auditory Serial Addition Test* (en adelante, PASAT). La revisión de la literatura pone de manifiesto que el PASAT no es una prueba de uso habitual en el contexto del envejecimiento patológico. Sun et al. (2016) hallaron diferencias de rendimiento, siendo superior en el caso del grupo de participantes sanos respecto al grupo DCLa.

1.3.3 Funciones ejecutivas

Las funciones ejecutivas representan el segundo dominio cognitivo más afectado en el DCL tras la memoria episódica (Alfano et al., 2022; Chehrehnegar et al., 2020). De acuerdo con Lezak (1982), las funciones ejecutivas hacen referencia a: “las capacidades para formular objetivos, planificar y llevar a cabo planes de forma eficaz -las funciones ejecutivas- son esenciales para un comportamiento independiente, creativo y socialmente constructivo”. Dada esta definición no cabe duda de su vinculación con la actividad funcional y en consecuencia, la alteración disejectiva se ha asociado ampliamente a la conversión a demencia (Ganguli et al., 2019; Gold, 2012; Junquera et al., 2020; Langa y Levine, 2014; Lindbergh et al., 2016; Mitchell y Shiri-Feshki, 2009; Petersen et al., 2018; Summers y Saunders, 2012). De acuerdo con Diamond (2013), existe consenso sobre la existencia de una serie de procesos de control arriba-abajo que

operan cuando el automatismo o la intuición son inapropiados, insuficientes o imposibles. Estos procesos de control se han subdividido en funciones ejecutivas nucleares y funciones ejecutivas de alto nivel. Las funciones ejecutivas nucleares engloban: inhibición, memoria de trabajo y flexibilidad cognitiva. Desde estas funciones ejecutivas básicas emergerían funciones ejecutivas de alto nivel como: el razonamiento abstracto, la resolución de problemas y la planificación (Diamond, 2013; Miyake et al., 2000).

Desde un punto de vista anatómico cerebral, las funciones ejecutivas se han asociado al córtex prefrontal dada la evidencia acumulada por los estudios lesionales del lóbulo frontal y las alteraciones relacionadas con las conductas dirigidas a metas (Stuss, 2011). Sin embargo, los estudios basados en neuroimagen han señalado la implicación de áreas cerebrales posteriores, como el lóbulo parietal, en la realización de tareas complejas que requieren la participación de funciones ejecutivas de alto nivel, constituyendo una red a larga escala fronto-cingular-límbica-parietal (Bartley et al., 2018; Fedorenko et al., 2013; Reverberi et al., 2022). Este hallazgo ha orientado a la posibilidad de que la existencia de déficits de las funciones ejecutivas en el contexto DCL-EA se deba a una conectividad deficiente en detrimento de daños en regiones de interés localizadas (Mohammadian et al., 2022; Zhao et al., 2019).

En términos generales, la evidencia disponible apoya la existencia de alteraciones en la inhibición, memoria de trabajo y flexibilidad cognitiva en el DCL. Partiendo de la definición de inhibición como la capacidad para controlar la atención, el comportamiento, los pensamientos, y/o emociones para anular una fuerte predisposición interna o un atractivo externo (Diamond, 2013), su estudio ha puesto de manifiesto la existencia de amplios déficits en cada uno de sus componentes: control de la interferencia, la respuesta inhibitoria y la inhibición de sets cognitivos en el DCLa frente a controles sanos (Blanco Martín et al., 2016; Johns et al., 2012; López Zunini et al., 2016; Nagahama et al., 2003; Rabi et al., 2020; Wang et al., 2012; Wylie et al., 2007).

Por otra parte, la memoria de trabajo entendida como la capacidad para mantener información y operar mentalmente con ella (Baddeley y Hitch, 1994; Smith y Jonides, 1999), ha mostrado de forma consistente alteraciones en el DCL respecto a controles

sanos (Aurtenetxe et al., 2016; Gagnon y Belleville, 2011; Kirova et al., 2015; Saunders y Summers, 2010; Summers y Saunders, 2012; Zanchi et al., 2017) pero en menor medida que las alteraciones descritas en la EA (Baddeley et al., 2001; Gagnon y Belleville, 2011; Kirova et al., 2015; Morris, 1994). Además, se han hallado diferencias entre subtipos de DCL, mostrando el DCLam un rendimiento deficitario en memoria de trabajo en comparación con DCLa (Facal et al., 2014; Klekociuk y Summers, 2014).

Finalmente, la flexibilidad cognitiva hace referencia a la capacidad mental para ajustar su actividad y contenido, cambiar entre diferentes reglas de tareas y las correspondientes respuestas conductuales, mantener múltiples conceptos simultáneamente y cambiar la atención entre ellos (Scott, 1962). La evidencia disponible al comparar la flexibilidad cognitiva entre controles sanos, DCL y EA no es concluyente. Existe abundante evidencia que señala peor rendimiento del DCL en comparación con controles sanos (Ballesteros et al., 2013; Blanco Martín et al., 2016; Borkowska et al., 2009; Chen y Chang, 2016; Nagahama et al., 2003; Sun et al., 2016; Traykov et al., 2007). Sin embargo, también se han hallado similitudes en el rendimiento (Nordlund et al., 2005; Rabin et al., 2006). Cuando se comparan subtipos de DCL, no se han encontrado diferencias significativas entre DCLa y DCLam, aunque el número de estudios es escaso (Gonçalves et al., 2019). Finalmente, cuando se comparan DCL frente a EA se han hallado diferencias que apuntan a mejor rendimiento del grupo DCL (Chiu et al., 2014; Nagahama et al., 2003) y también ausencia de diferencias (Carter et al., 2012).

Existe una amplia evidencia que apoya la existencia de alteraciones de las funciones ejecutivas de alto nivel en el DCL. La comparación de rendimiento entre controles sanos y DCLa pone de manifiesto alteraciones en el DCLa en la habilidad de planificación (Junquera et al., 2020; Li et al., 2020; Papp et al., 2011), en razonamiento abstracto (Chow et al., 2022; Junquera et al., 2020; Li et al., 2012; Li et al., 2021) y en la resolución de problemas (Burton et al., 2009; Jin et al., 2011; Papp et al., 2011; Sheldon et al., 2015). Algunos estudios han hallado diferencias de rendimiento entre subtipos de DCL, concretamente entre DCLa y DCLma (Ávila et al., 2015; Burton et al., 2009; Chow et al., 2022; Junquera et al., 2020). En dos de ellos el DCLam muestra un peor rendimiento en comparación con DCLa y controles sanos (Chow et al., 2022; Junquera et al., 2020). Por su parte, en el DCLna se han descrito diferencias respecto a controles sanos en

planificación y razonamiento abstracto (Junquera et al., 2020) y en resolución de problemas (Burton et al., 2009).

Además, la alteración de las funciones ejecutivas tiene importantes influencias sobre la memoria episódica pues se ha propuesto como posible explicación para una caracterización de DCLa con peor rendimiento en tareas visuales respecto a tareas verbales (Wasserman et al., 2019), como potencial explicación ante las dificultades de recuperación léxica mostradas por el DCL multidominio (en adelante, DCLm) en tareas de aprendizaje de listas de palabras (Libon et al., 2011), en la adquisición y recuperación a corto plazo de material verbal (Brooks et al., 2006; Papp et al., 2011), y como factor explicativo de un mayor número de intrusiones en el recuerdo diferido en tareas de aprendizaje de listas de palabras (Desgranges et al., 2002; Hildebrandt et al., 2010; Teichmann et al., 2017).

1.3.4 Habilidades visoespaciales

Las habilidades visoespaciales engloban al conjunto de procesos que permiten especificar las partes y configuración general de un percepto, apreciando su posición en el espacio e integrado en un marco de trabajo espacial (Geldmacher, 2003; Rubenstein y Rakic, 2013).

Desde un punto de vista neuroanatómico, las habilidades visoespaciales requieren de la participación del lóbulo occipital para los aspectos más básicos de la percepción y la integración de información en áreas temporales, parietales y frontales para elaborar aspectos más complejos (Barton, 2014; Iachini et al., 2009; Quental et al., 2013). Dicha integración se produce en dos vías de procesamiento; la vía del “*qué*” y la vía del “*dónde*” (Kolb y Whishaw, 2006). Mientras que la vía del “*qué*” proyecta desde áreas occipitales a las áreas temporales, la vía del “*dónde*” queda definida por la red occipitoparietal. En la vía del “*qué*” se resuelve la interferencia visual y objetos fragmentado o ambiguos, y en la vía del “*dónde*” se respondería a la orientación espacial. De acuerdo con Lezak et al. (2012), pruebas cognitivas como *Visual Object and Space Perception* (en adelante, VOSP) (Warrington y James, 1991), *Hooper Visual Organization Test* (en adelante, HVOT) (Hooper, 1983) o los test de figuras superpuestas como el Test de los 15-Objetos (en

adelante, 15-O) (Pillon et al., 1989) y las *Figuras Superpuestas* (Poppelreuter, 1990), permitirían valorar la integridad de la vía del “*qué*” (ventral). Por otra parte, el *Judgment of Line Orientation* (en adelante, JLO) (Benton et al., 1975) permitiría evaluar aspectos perceptivos ligados a la vía del “*dónde*” (dorsal).

Dado que las áreas temporoparietales están expuestas a los cambios patofisiológicos de la EA en momentos tempranos de la enfermedad, la evaluación de las habilidades visoespaciales pueden resultar de especial interés en el DCL más allá de las alteraciones mnésicas predominantes (Matías-Guiu et al., 2017; Pal et al., 2016a; Possin et al., 2011; Quental et al., 2013; Salimi et al., 2018). A pesar de que el número de estudios es escaso, los resultados apuntan a que la vía del “*qué*” se encuentra comprometida en el DCL cuando se evalúa a través de pruebas que requieren organización y resolución de interferencia visual. Mediante la subprueba de siluetas de la VOSP, el DCL muestra un rendimiento intermedio entre controles sanos y el grupo EA (Huang et al., 2019; Nordlund et al., 2005). Cuando se utiliza el HVOT los resultados son divergentes, hallándose resultados intermedios para el DCL similares a los hallados con la VOSP (Jefferson et al., 2006) pero también se ha comunicado ausencia de diferencias entre sanos, DCL y EA (Gavett et al., 2010). Los estudios que utilizan figuras superpuestas son escasos, destacando el estudio desarrollado por Alegret et al. (2009), en el que el grupo DCL muestra un rendimiento intermedio entre adultos sanos y EA a través del Test de los 15-O, mientras que a través de las figuras superpuestas de Poppelreuter no se han hallado diferencias entre grupos.

La evaluación de la integridad de la vía del “*dónde*” se puede llevar a cabo mediante el uso de la prueba JLO. Los resultados de la administración del JLO ponen de manifiesto el mayor rendimiento del grupo cognitivamente sano respecto al DCL (Huang et al., 2019; Madore et al., 2022; Sun et al., 2016; Wasserman et al., 2019), aunque en algún caso no se han hallado diferencias (Han et al., 2015). Cuando el rendimiento se compara entre DCL y EA, los resultados indican superioridad del grupo DCL respecto al grupo con demencia (Han et al., 2015; Huang et al., 2019). Wasserman et al. (2019), comparan el rendimiento visoespacial entre subtipos de DCL hallando que el rendimiento en JLO es inferior en el grupo DCLm/disejecutivo en comparación con DCLa en los ítems con orientación oblicua. Este resultado sería congruente con los hallazgos que señalan la

interacción de zonas parietales, temporales y frontales en la ejecución del JLO (Devous Sr. et al., 2021).

1.3.5 Praxias

La apraxia integra un conjunto amplio de alteraciones que tienen en común la incapacidad para ejecutar de forma precisa un acto previamente aprendido en ausencia de déficit sensorial o motor (Heilman et al., 2007). A pesar de ser una función cognitiva estudiada y descrita desde hace más de un siglo, su clasificación constituye uno de los grandes cajones de sastre en la neuropsicología debido principalmente a su variabilidad en su expresión en un miembro, en ambos o en su coordinación (Calvo-Merino, 2008).

Los tres tipos de apraxias más frecuentes en la EA son: ideomotora, ideacional y constructiva. Brevemente, la apraxia ideomotora hace referencia a la incapacidad para imitar movimientos voluntarios con las manos y hacer uso de objetos. La apraxia ideatoria engloba las alteraciones para ejecutar una serie de pasos que deben realizarse en un modo determinado o en la incapacidad para usar apropiadamente una herramienta (Benton y Tranel, 1993). Finalmente, Benton (1989), define la praxia constructiva como cualquier actividad en la que distintas partes son colocadas para construir una unidad.

La ejecución de las praxias requiere del reclutamiento de diferentes áreas cerebrales formando una red distribuida fronto-parieto-temporal (Niessen et al., 2014; Spunt et al., 2011; Spunt y Lieberman, 2012; Osiurak et al., 2021; Van der Stigchel et al., 2018; Van Overwalle y Baetens 2009). Dicha red es crítica a los cambios neuropatológicos asociados a la EA y su evolución. De hecho, se ha constatado como a mayor gravedad del estado cognitivo general en la EA aumenta la presencia de alteraciones práxicas, con predominio inicial de alteraciones constructivas y posteriormente ideomotoras e ideacionales cuando las alteraciones del lenguaje y memoria son muy evidentes (Lesourd et al., 2013; Pelegrín-Valero y Olivera-Pueyo, 2008; Smits et al., 2014).

Como ocurre en otras funciones cognitivas, no existe una prueba o conjunto de pruebas que se consideren *gold standard* para la evaluación de la praxia. Sin embargo, sí que existen algunos puntos en común entre las pruebas utilizadas. Un esquema de valoración de la praxias debería englobar pruebas que soliciten mediante pantomima el

uso de objetos cotidianos en ausencia física de los mismos, la imitación del uso de estos objetos, realización espontánea y por imitación de gestos con significado, la imitación de gestos sin propósito comunicativo, realización de secuencias motoras previamente aprendidas y la copia de un dibujo o la construcción de un conjunto de acuerdo a un modelo (Cassidy, 2016; Lezak et al., 2012).

Dado que la praxia constructiva se deteriora en primer lugar desde un punto de vista evolutivo de la EA, la mayoría de los estudios que examinan los subtipos de apraxia en el DCL se centran en tareas visoconstructivas en detrimento de las praxias ideatorias e ideomotoras, las cuales son evaluadas con escalas con un escaso número de ítems. A pesar de ello, existen algunos estudios que han comparado la ejecución de las praxias ideomotoras e ideatorias entre controles sanos, DCL y EA. Ward et al. (2015) a través de los ocho sub-ítems de la *Cambridge Cognitive Examination* (en adelante, CAMCOG) hallaron diferencias significativas en las puntuaciones globales entre los tres grupos siendo el rendimiento del grupo DCL intermedio entre los grupos sanos y con EA. Sin embargo, cabe destacar que los ocho sub-ítems de la escala CAMCOG, que puntúa en total con 12 puntos, engloba praxias constructivas, ideomotoras e ideatorias. Concretamente, la praxia constructiva supone un 50% de los ítems mientras que el otro 50% corresponde a ítems que examinarían las praxias ideatorias e ideomotoras, quedando tales subtipos infrarrepresentados.

Alegret et al. (2018), utilizando *Neuropsychological Battery from Fundació ACE* (en adelante, NBACE), encuentran diferencias significativas en praxias ideomotoras e ideatorias entre sanos, DCL y EA. No obstante, los subtest utilizados en la NBACE para la evaluación de las praxias tienen una escasa amplitud tal y como se ha descrito en el caso de la CAMCOG. Ambas escalas puntúan de forma dicotómica la ejecución de la praxia reduciendo el resultado a acierto o error. El estudio de Smits et al. (2014) supone una excepción a los estudios expuestos anteriormente, pues utiliza el *Van Heugten Test for Apraxia* que permite valorar la praxia ideomotora e ideatoria en amplitudes de 0-36 y 0-54 puntos, respectivamente. Además, la valoración de cada ítem oscila entre 0 y 3 en función de la precisión de la ejecución del ítem. Los resultados ponen de manifiesto mayor alteración de ambos tipos de praxias en el grupo EA frente a los grupos sanos y DCL. Por su parte, no se hallaron diferencias entre sanos y DCL en ninguna de las dos

subescalas. Estos resultados subrayan la necesidad de evaluar las praxias a través de escalas con un número de ítems suficiente y que estos puedan puntuarse en función del grado de ejecución. Estos aspectos podrían favorecer una mejor detección de las praxias ideacionales e ideomotoras en el continuo formado por controles sanos, DCL y EA.

Desde un punto de vista neuropsicológico, la evaluación de las praxias constructivas o habilidades visoconstructivas puede llevarse a cabo a través de pruebas que impliquen o no un componente grafomotor. Bajo esta premisa se puede encontrar un amplio conjunto de pruebas en dos dimensiones como la copia del Test del Reloj, figuras geométricas, figuras complejas (Rey–Osterrieth, Taylor), la subprueba de Cubos de la Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos-IV (en adelante, WAIS-IV) o realización de puzles y pruebas en tres dimensiones como la construcción de bloques tridimensionales (Lezak et al., 2012). La visoconstrucción requiere de la participación de un amplio conjunto de habilidades cognitivas como las funciones ejecutivas, la planificación, destreza motora, memoria semántica y la capacidad para entender las relaciones visoespaciales entre elementos (Joung et al., 2021; Leyhe et al., 2009; Libon et al., 1996; Salimi et al., 2018; Talwar et al., 2019).

Si se analizan los estudios en base al uso de pruebas con componente grafomotor, los resultados de la habilidad visoconstructiva son variables cuando se comparan adultos sanos, DCL y EA. La ejecución de lazos superpuestos es similar entre participantes cognitivamente sanos y DCL (Charernboon, 2017) y también se han hallado similitudes entre sanos, DCL y EA (Costa et al., 2022). El dibujo de un cubo se ejecuta con más precisión por parte de sanos cognitivamente en comparación con el grupo demencia y no se hallan diferencias entre los grupos DCL y demencia (Charernboon, 2017; Costa et al., 2022). Cuando se pide la copia de un reloj, el grupo de sanos copia con mayor precisión que el grupo EA pero sin diferencias significativas con el grupo DCL (Charernboon, 2017; Costa et al., 2022; Duro et al., 2019; Ehreke et al., 2010), también se ha hallado ausencia de diferencias en la copia de dibujos entre sanos, DCL y EA (Martins-Rodrigues et al., 2021).

Los estudios que comparan la ejecución del Test del Reloj (en adelante, TdR) entre subtipos de DCL son relativamente escasos. No se han encontrado diferencias entre los errores cometidos por DCLm y DCL disejecutivo, y por otra parte el DCLa produjo en

término medio más errores que los controles sanos en la fase de ejecución a la orden. Además, cuando se compara la ejecución de la copia del reloj, tanto DCLm como DCL disejecutivo producen más errores que los controles sanos (Ahmed, Brennan, et al., 2016). Se ha sugerido que las fases de copia y a la orden del TdR implican una alta demanda visconstructiva y ejecutiva, respectivamente (Cosentino et al., 2004; Libon et al., 1996; Royall et al., 1998). Ahmed et al. (2016), sugieren que DCLm y DCL disejecutivo (en adelante, DCLd) se encuentran igualmente deteriorados en la copia y en la ejecución a la orden del test del reloj, aspecto que podría explicarse por una posible afectación masiva de las redes corticales que sustentan tanto la propia visoconstrucción como las habilidades relacionadas con el lenguaje, la memoria declarativa y la función ejecutiva.

Finalmente, la copia de figuras complejas como la Figura Compleja de Rey o la Figura Compleja de Taylor son pruebas que permiten explorar la integridad de la praxia constructiva. Utilizando el Test de la Figura Compleja de Rey, diferentes estudios ponen de manifiesto que los adultos sanos cognitivamente copian con mayor precisión el modelo respecto que los grupos DCL y EA y no hay diferencias en la copia entre los grupos con deterioro cognitivo (Borella et al., 2017; Carter et al., 2012; He et al., 2021; Martins-Rodrigues et al., 2021; Park et al., 2020; Sung et al., 2012; Wang et al., 2012; Youn et al., 2021). Sin embargo, mediante el uso del Test de la Figura Compleja de Taylor Simplificada se han hallado diferencias entre controles sanos, DCL y EA (de Paula et al., 2016). La calidad de la copia de la figura fue inferior en los grupos DCLm y EA sugiriendo que la copia de la figura se ve comprometida ante una afectación cognitiva más amplia en dominios cognitivos y más severa desde un punto de vista psicométrico.

La evaluación de la praxia constructiva a través de tests sin componente grafomotor hace referencia al uso pruebas como la construcción de puzles, reproducir modelos con cubos y piezas en tres dimensiones. El número de estudios que hacen uso de este tipo de pruebas para comparar diferencias en la precisión entre sanos y grupos con deterioro cognitivo es escaso, siendo la subprueba de Cubos la más utilizada. El uso de subprueba de Cubos de la escala WAIS ha mostrado un rendimiento superior en la copia de modelos de los adultos sanos frente a los grupos con DCL y demencia (Martins-Rodrigues et al., 2021; Yin et al., 2015) y ejecuciones más precisas en el grupo DCL respecto a los grupo

EA (Joung et al., 2021; Leyhe et al., 2009; Libon et al., 1996; Salimi et al., 2018; Talwar et al., 2019).

Cabe mencionar el estudio de Martins-Rodrigues et al. (2021), quienes por primera vez comparan pruebas grafomotoras y no grafomotoras, y bidimensionales y tridimensionales entre sanos, DCL y EA. Los resultados de este estudio ponen de manifiesto que el TdR no mostró diferencias de ejecución entre los tres grupos. Además, el grupo DCL muestra más precisión que el grupo EA en la subprueba de cubos y la construcción de bloques tridimensionales. Finalmente, los controles sanos construyen puzzles con más precisión que el grupo EA, pero sin diferencias respecto al grupo DCL. Los autores concluyen que el rendimiento en las tareas visoconstructivas no grafomotoras respecto a las grafomotoras permite discriminar entre sanos, DCL y EA. Una posible limitación de este estudio es la escasez de pruebas grafomotoras pues esta categoría quedó representada únicamente por el TdR.

1.3.6 Lenguaje

El lenguaje está integrado por una gran cantidad de procesos e interactúa con varios dominios cognitivos como la memoria semántica o la función ejecutiva, para permitir la comunicación humana y ha mostrado un progresivo deterioro de su integridad en la fase prodrómica de las EA (Ahmed et al., 2013). Anatómicamente, el lenguaje se ha ubicado en zonas perisilvianas y extrasilvianas del hemisferio izquierdo, sin embargo, la utilización de neuroimagen ha permitido identificar la participación del hemisferio derecho en algunos procesos lingüísticos, así como la organización funcional en redes de procesamiento interconectadas que operan en paralelo para dar lugar a la comunicación (Ardila et al., 2016; Battistella et al., 2020; Dronkers et al., 2017; Hickok y Poeppel, 2007).

De acuerdo con Johnson y Lin (2014), las dificultades de comunicación en el DCL pueden dividirse en expresivas y receptivas. Las dificultades expresivas harían referencia a los outputs de mensajes comunicativos, es decir, al uso propositivo del lenguaje e incluiría: tareas de fluencia semántica y fonética, la recuperación y acceso al conocimiento semántico, el discurso expresivo y la producción motora del discurso. Por otra parte, las

dificultades receptivas englobarían las alteraciones relacionadas con la comprensión de frases, el discurso receptivo y la comprensión lectora.

La fluencia verbal es uno de los procesos cognitivos más estudiados en las dificultades expresivas. Las tareas de fluencia verbal demandan recuperar y expresar durante un minuto una serie de elementos de acuerdo con una consigna concreta que puede ser una categoría semántica (animales, frutas, prendas de vestir y medios de transporte, principalmente), aspectos fonéticos (palabras que comiencen por F, A, S) y en menor medida verbos. Existe amplia evidencia que señala peor rendimiento del DCL en pruebas de fluencia semántica en comparación con controles sanos (Alegret et al., 2018; Carter et al., 2012; Chasles et al., 2019; Clark et al., 2014; Demetriou y Holtzer, 2016; Drummond et al., 2015, 2019; García-Herranz et al., 2020; López-Higes et al., 2014; Mirandez et al., 2017; Vaughan et al., 2018). Cuando la comparación se realiza sobre tareas de fluencia verbal fonética entre DCL y controles sanos, los resultados apuntan a una mayor variabilidad entre estudios pues se han comunicado resultados que apuntan a superioridad de los controles sanos (Alegret et al., 2018; Holtzer et al., 2020; García-Herranz et al., 2020; Mirandez et al., 2017), rendimiento similar al del DCL (Chasles et al., 2019; Clark et al., 2014; Drummond et al., 2019) e incluso superior para el grupo DCL (Vaughan et al., 2018). Las tareas de fluencia de verbos han puesto de manifiesto un rendimiento inferior del DCL en comparación con controles sanos (Alegret et al., 2018; Clark et al., 2014; Mirandez et al., 2017).

Si se comparan rendimientos en pruebas de fluencia verbal contemplando el espectro controles sanos/DCL/DCL-conversor/EA, existe evidencia que sugiere que el DCL obtiene un nivel intermedio de rendimiento tanto en pruebas de fluencia semántica (Alegret et al., 2018; Carter et al., 2012; Drummond et al., 2015, 2019; García-Herranz et al., 2020; Maseda et al., 2014; Mirandez et al., 2017; Paula et al., 2018), fonética (Alegret et al., 2018; Carter et al., 2012; García-Herranz et al., 2020; Mirandez et al., 2017) y de verbos (Alegret et al., 2018; Clark et al., 2014).

Existe cierta controversia en cuanto a los resultados de rendimiento en tareas de fluencia verbal y los subtipos de DCL. Cuando se comparan subtipos de DCL, Vaughan et al. (2018) han hallado que la condición DCL, independientemente del subtipo, tiende a mostrar rendimientos inferiores en tareas de fluencia verbal semántica respecto a

controles sanos. Por su parte, Yeung et al. (2016), señalan que el DCLa muestra peor rendimiento en tareas de fluencia verbal que el DCLna y DCLd. Sin embargo, Rinehardt et al. (2014), no encontraron diferencias de rendimiento entre DCLa y DCLna entre tareas de fluencia verbal semánticas y fonéticas. Finalmente, Weakley et al. (2013), encontraron peor rendimiento del DCLam respecto al DCLa tanto en pruebas de fluencia verbal semánticas como fonéticas. Este hallazgo ha sido parcialmente replicado por Paula et al. (2018) al constatar peor rendimiento del DCLam que el obtenido por el DCLa en tareas de fluencia verbal semántica. La variabilidad en definición de subtipos de DCL, así como la influencia de tipo de categoría semántica y consigna fonética pueden tener efectos en el rendimiento que dificultan la replicación de los estudios (Ver Brand y Maning, 2009; Clark et al., 2014).

El discurso expresivo se evalúa mediante descripciones y denominaciones de estímulos por confrontación visual (por ejemplo: "*Lamina del robo de galletas*" (Kaplan et al., 2005) y algunos autores consideran que el recuerdo de una historia (por ejemplo: Memoria Lógica (Wechsler, 2009) puede considerarse una medida válida del discurso expresivo al reflejar las demandas cognitivas del discurso diario y a su vez del discurso receptivo debido a que contar una historia requiere ser comprendida, sintetizada e integrada (Johnson y Lin, 2014).

El Test de Vocabulario de Boston (Kaplan et al., 2005) es uno de los instrumentos más utilizados para evaluar el sistema léxico-semántico mediante confrontación visual. Los resultados sobre el rendimiento del DCL respecto a controles sanos y EA en diferentes etapas de gravedad son controvertidos. Existe evidencia que señala que el número de denominaciones correctas en el DCL representa un rendimiento intermedio entre controles sanos y el grupo EA (Broadhouse et al., 2021; Clark et al., 2014; Drummond et al., 2015; Maseda et al., 2014). Sin embargo, algunos estudios no han hallado diferencias de rendimiento entre grupos DCL y EA (Carter et al., 2012; Hirsch et al., 2021; Nakhla et al., 2021). Otros estudios señalan ausencia de diferencias entre DCL y controles sanos (Balthazar et al., 2008; Clark et al., 2014; Hirsch et al., 2021) y mayor rendimiento de controles sanos que el grupo DCLa (Lonie et al., 2008). La variabilidad mostrada a través de diferentes estudios deriva a una cuestión relevante como que los test de denominación por confrontación visual muestran dificultades para establecer en qué

grado el error se debe a un fallo en la recuperación de la información, acceso al léxico, alteración perceptual o degradación de las representaciones semánticas (Joubert et al., 2021).

De acuerdo con Ahmed et al. (2013), el 66% de casos de DCL presentan alteraciones sutiles en el discurso expresivo cuando se analizan aspectos como la producción, contenido léxico, complejidad sintáctica y contenido semántico. Cuando se compara el rendimiento en tareas de descripción visual y se analiza la narración, el DCLa tiende a mostrar mayores dificultades discursivas y menos eficiencia narrativa que el grupo control, y a su vez más leves que el grupo EA (Drummond et al., 2015; Lehrner et al., 2017; Lim et al., 2021; Tsantali et al., 2013). Cuando se comparan subtipos de DCL, el discurso del DCLa es menos eficiente y cohesivo que el mostrado por el DCLna (Kim et al., 2019).

Si el discurso narrativo se analiza a través de la capacidad para narrar una historia, los resultados señalan que el DCL muestra un rendimiento inferior al mostrado por los controles sanos (Chapman et al., 2002; Drummond et al., 2019). Sin embargo, cuando se compara el rendimiento entre DCL y EA existe evidencia de mayor rendimiento del DCL sobre el grupo EA (Drummond et al., 2019) como ausencia de diferencias (Chapman et al., 2002). Una potencial explicación a las alteraciones observadas en el discurso expresivo a través de reproducción de historias es la alteración precoz en el procesamiento macroestructural de los textos que podría estar presente durante las primeras etapas del desarrollo DCL-EA. De acuerdo con Kokje et al. (2022), el análisis de la capacidad para resumir un texto con las propias palabras de la persona con DCL, puede resultar un abordaje novedoso respecto al uso de pruebas cognitivas y lingüísticas más clásicas por dos motivos: en primer lugar, no correlaciona con pruebas clásicas como el Test de Vocabulario de Boston o pruebas de fluencia verbal y en segundo lugar correlaciona con memoria verbal, siendo esta una característica precoz en las fases prodrómicas de la EA. Sin embargo, actualmente se desconoce si las alteraciones macroestructurales dependen de alteraciones individuales o una combinación de la función ejecutiva, memoria episódica, memoria semántica y memoria de trabajo (Kokje et al., 2022).

Por último, a pesar de que no representa un aspecto esencialmente cognitivo del lenguaje, la velocidad motora del discurso es un parámetro englobado en las dificultades del discurso expresivo. Si bien la velocidad motora del discurso no representa una alteración frecuente en las fases tempranas de la EA, se ha establecido que aproximadamente un 10% de los casos con DCL muestran reducciones en tasas de velocidad (Ostberg et al., 2009). Entre las alteraciones subyacentes que afectan a la velocidad articulatoria se han señalado el movimiento de los labios que dificultarían la producción de sílabas en el DCL respecto a controles sanos (Watanabe et al., 2018). También se ha constatado que la presencia de “deslices de la lengua”, errores de perseveración y anticipación del morfemas dada una frase, y producción silábica disminuirían la velocidad articulatoria y son más frecuentes en función del grado de deterioro cognitivo (Nagumo et al., 2020; Wutzler et al., 2013).

Las alteraciones en la comunicación receptiva han sido menos estudiadas que el área expresiva de la comunicación en el DCL. Los aspectos receptivos engloban la comprensión de frases, el discurso receptivo y la comprensión lectora. La comprensión de frases hace referencia a la comprensión de enunciados y su evaluación se realiza a través de pruebas que demandan el cumplimiento de premisas literales en orden creciente de complejidad como en el Token Test (subtest V) (De Renzi y Vignolo, 1962) o través de comprensión de lenguaje no literal (proverbios, expresiones idiomáticas o expresiones no literales).

Nordlund et al. (2009), señalan que un 40% de los casos de DCL que evolucionaron a demencia en los siguientes dos años presentaban alteraciones en el Token Test en línea base. Por su parte Cardoso et al. (2014), constatan que la comprensión de frases en el DCL es inferior a la mostrada por controles sanos tanto en lenguaje literal a través de la versión reducida del Token Test como en el lenguaje no literal mediante proverbios y expresiones idiomáticas. Cuando la comparación del deterioro de la comprensión se analiza en función de la gravedad del deterioro cognitivo a través de la Global Deterioration Scale de Reisberg et al. (1982) (en adelante, GDS), Maseda et al. (2014) señalan que en etapas pre-demencia (GDS 1-3) el rendimiento en el Token Test es menor que la mostrada en fases de demencia leve y moderada (GDS 4 y 5). Fraser et al. (2019) no han hallado diferencias en la comprensión de frases a través del Token Test. Aunque la evidencia disponible no cuenta con un amplio número de estudios, los datos orientan

hacia una afectación de la comprensión literal y no literal en fases tempranas de la EA en comparación con controles sanos y con un agravamiento según evoluciona hacia fases más graves de demencia.

El discurso receptivo implica la habilidad para comprender las producciones narrativas conectadas, por ejemplo, contar una historia requiere comprensión, síntesis e integración previa (Johnson y Lin, 2014). Existe cierto solapamiento con el discurso expresivo puesto que su evaluación se realiza a través de pruebas que demandan resumir y poner un título a una historia a la que la persona evaluada se ha expuesto previamente. Dos estudios transversales han señalado menor capacidad para recordar y reconocer detalles de una historia por parte del grupo DCL en comparación con el grupo de controles sanos y a su vez mejor rendimiento del grupo DCL que el grupo EA (Baek et al., 2011; Chapman et al., 2002).

La comprensión lectora hace referencia a la capacidad para entender narrativas escritas. La evaluación de esta tarea se realiza mediante lectura y contestación de preguntas a posteriori (Segkouli et al., 2016; Tsantali et al., 2013), lectura en voz alta (Creamer y Schmitter-Edgecombe, 2010; De Looze et al., 2018; Schmitter-Edgecombe y Creamer, 2010) o recordar detalles de un texto (Chapman et al., 2002; Hudon et al., 2006). Cuando se compara el rendimiento de comprensión lectora a través de recordar un texto, tanto DCL como EA muestran dificultades para procesar la información que permita extraer detalles en comparación con controles sanos (Chapman et al., 2002; Hudon et al., 2006). Cuando la comprensión lectora se evalúa a través de la lectura y contestar preguntas, el grupo DCL tiende a contestar correctamente en menor frecuencia que el grupo control. Además, el grupo DCL tiende a requerir mayor tiempo para completar la tarea y mostrar menos velocidad de lectura que los controles sanos (Segkouli et al., 2016). Estos resultados se han corroborado cuando se pide lectura en voz alta pues se ha podido comprobar menor velocidad de lectura, mayor cantidad de pausas y menor fluidez del grupo DCL en comparación con controles sanos (De Looze et al., 2018). Fraser et al. (2019), han hallado mediante tecnología de seguimiento ocular, que el grupo DCL podría emplear más tiempo en la lectura como estrategia compensatoria lo que permitiría igualar el rendimiento del grupo control. Finalmente, en dos estudios donde además de la lectura en voz alta se permitía vocalizar sus pensamientos sobre el texto de forma

simultánea, los grupos DCL y EA pronunciaron menos cláusulas inferenciales, es decir, explicaciones, predicciones o asociaciones, que el grupo control (Creamer y Schmitter-Edgecombe, 2010; Schmitter-Edgecombe y Creamer, 2010). Los autores concluyen que el déficit de memoria episódica podría ser la variable que media con la generación de un menor número de cláusulas inferenciales.

1.3.7 Marcadores cognitivos

Mientras que la caracterización cognitiva permite objetivar el deterioro cognitivo y contribuye a determinar si un adulto mayor cumple criterios para el diagnóstico DCL, la identificación de marcadores cognitivos permite detectar de forma temprana los casos que progresarán con una alta probabilidad a demencia respecto a los que no lo harán durante el seguimiento longitudinal.

Las pruebas cognitivas con una capacidad predictiva de demencia óptima deben mostrar un equilibrio entre sensibilidad y especificidad. Así pues, mientras que la sensibilidad hace referencia a la capacidad para detectar correctamente a los casos de DCL que convierten a demencia, la especificidad hace referencia a la capacidad para rechazar correctamente a los casos de DCL no conversores. Bajo esta premisa, Belleville et al. (2017), llevaron a cabo un metaanálisis de 28 estudios para comprobar la sensibilidad, especificidad y capacidad predictiva de distintos test cognitivos para el desarrollo de demencia durante el seguimiento. Los resultados ponen de manifiesto que las medidas de memoria verbal son excelentes predictores del desarrollo de demencia al presentar valores óptimos de sensibilidad y especificidad (≥ 0.70). Dentro del apartado memoria episódica verbal, no se hallaron diferencias de sensibilidad y especificidad entre recuerdo inmediato y diferido, ni entre recuerdo libre y facilitado por pistas, y tampoco entre aquellas pruebas con codificación facilitada o sin ella. Los resultados apuntan a la posibilidad de usar un amplio conjunto de pruebas cognitivas para la evaluación de la memoria episódica independientemente de su naturaleza.

Un segundo grupo de pruebas con adecuado balance entre sensibilidad y especificidad son las pruebas de denominación y fluencia semántica, que Belleville et al. (2017) agrupan dentro del dominio cognitivo lenguaje y muestran patrones característicos

como marcadores. A diferencia de la memoria episódica verbal, ambas pruebas muestran una sensibilidad y especificidad condicionada por la duración del seguimiento longitudinal. De esta forma, la fluencia semántica muestra una sensibilidad aumentada en seguimientos de 31-36 meses en comparación con seguimientos 12-24 meses (0.842 vs 0.540, respectivamente). Este resultado explicaría cómo en seguimientos de corta duración aumenta la probabilidad de falsos negativos dada la falta de tiempo necesario para que se produzca la transición de DCL a EA. En las pruebas de denominación se puede observar cómo la especificidad es mayor en seguimientos de menor duración (12-24 meses; 0.852) respecto a seguimiento más largos (31-36 meses; 0.648). Este patrón sugiere que la capacidad predictiva de las pruebas de denominación podría resultar no tanto como un marcador temprano sino como un indicador de declive inminente de progresión de DCL a demencia.

Cinco medidas neuropsicológicas mostraron una precisión global mayor del 90%. Tres pruebas de memoria episódica (recuerdo diferido de párrafo, prueba de recuerdo diferido *Rey Auditory Verbal Learning Test* y recuerdo libre de nombre de la asociación cara-nombre) dos medidas semánticas visuales (reconocimiento de la función del objeto y las siluetas de la batería VOSP). La combinación de medidas neuropsicológicas es probablemente el mejor método para la identificación de futuros casos de DCL conversor. De los estudios examinados por Belleville et al. (2017), existen datos óptimos de equilibrio entre sensibilidad y especificidad cuando se combinan test de memoria y test de función ejecutiva o del lenguaje.

Finalmente, algunas pruebas muestran mayor especificidad que sensibilidad como el recuerdo de palabras facilitado por pistas con facilitación en la codificación, *set-shifting*, memoria de trabajo y conocimiento semántico. Estas pruebas no mostrarían una sensibilidad destacable en la identificación de futura progresión, pero podrían ser útiles en la detección de casos estables y con ello reducir el número de falsos positivos. En resumen, los resultados del metaanálisis llevado a cabo por Belleville et al. (2017) señalan la capacidad de las pruebas cognitivas para predecir el desarrollo de demencia 36 meses antes del diagnóstico clínico (Belleville et al., 2017).

Por otra parte, Prado et al. (2019) han desarrollado un metaanálisis con el objetivo de cuantificar cómo el rendimiento en la evaluación neuropsicológica contribuye a la

predicción de la conversión de DCL a demencia. Para ello, se analizaron los tamaños del efecto mostrado por DCL conversores y no conversores en 24 estudios. En líneas generales, respecto al DCL no conversor, el DCL conversor muestra un rendimiento deficitario en medidas de atención dividida, funciones ejecutivas, lenguaje expresivo, recuerdo inmediato, velocidad de procesamiento, recuerdo diferido, habilidades visoespaciales/visoconstructivas, memoria de trabajo y atención sostenida.

Teniendo en cuenta la diferencia de tamaño del efecto en las pruebas cognitivas entre el grupo DCL conversor y no conversor, pueden observarse tres agrupaciones de test. En primer lugar, las pruebas de recuerdo demorado mostraron la mayor diferencia de tamaño del efecto entre grupos. Un segundo grupo de pruebas estaría formado por aquellas que evalúan funciones ejecutivas y velocidad de procesamiento. Finalmente, un tercer grupo de pruebas compuesto por aquellas que valoran lenguaje expresivo, habilidades visoconstructivas/visoespaciales, atención dividida y memoria de trabajo. Los autores concluyen que un marcado deterioro de diferentes dominios cognitivos conlleva un alto riesgo de desarrollar demencia (Prado et al., 2019).

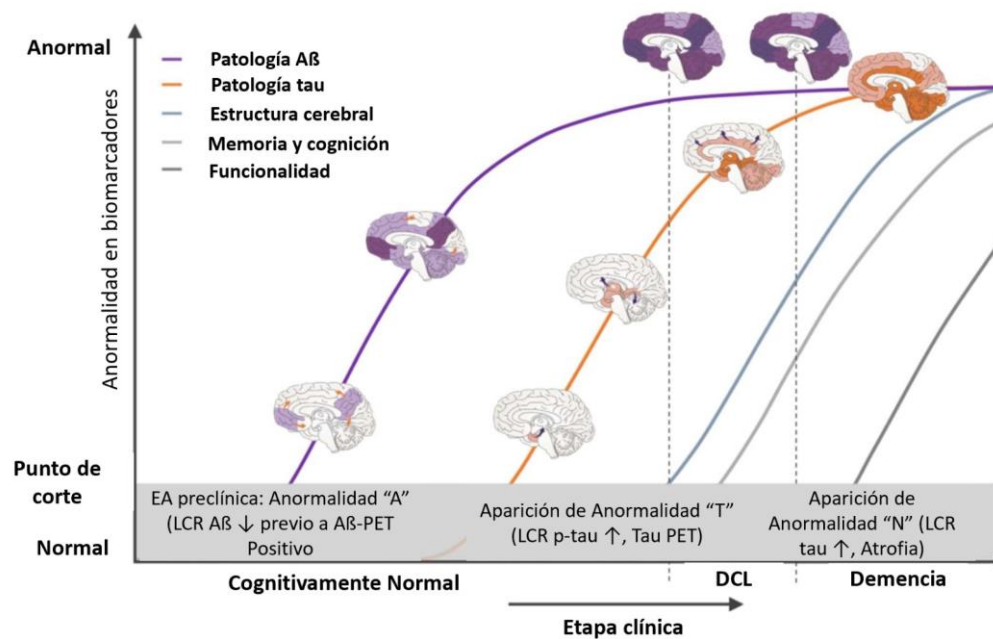
Los metaanálisis de Belleville et al. (2017) y Prado et al. (2019) suponen una evidencia adicional a los datos que señalan alteraciones cognitivas en la EA preclínica (Bäckman et al., 2005; Chen et al., 2001; Grober et al., 2008; Hamel et al., 2015). Ambos metaanálisis convergen al señalar que la afectación de la memoria verbal episódica es el principal marcador cognitivo para el desarrollo de la EA. Este resultado es congruente con la exposición temprana a la patofisiología de la EA mediante a la acumulación de cambios neurofibrilares en el lóbulo temporal medial, afectando a la red neuronal que subyace y que permite el funcionamiento normalizado de la memoria episódica (Braak y Braak, 1991a; Fjell et al., 2010; Weintraub et al., 2012). Posteriormente, tras la afectación límbica los síntomas cognitivos adicionales reflejarían la expansión patológica a otras áreas neocorticales (Weintraub et al., 2012). El desarrollo de índices y pruebas sensibles a los cambios patofisiológicos de la EA representan una línea de investigación prometedora (Loewenstein et al., 2016, 2018a; López-Pérez et al., 2022). Ambos metaanálisis coinciden a su vez en la necesidad de una evaluación cognitiva global de los individuos sanos o con DCL. Belleville et al. (2017) recomiendan la combinación de pruebas de memoria episódica, lenguaje y funciones ejecutivas, como metodología para

optimizar sensibilidad y especificidad, refrendando cómo la capacidad predictiva de demencia mejora cuando se tiene en cuenta un perfil global más allá de una puntuación concreta en un determinado test (Bondi y Smith, 2014; Petersen et al., 2018; Sala et al., 2017).

1.4 Biomarcadores y neuroimagen

Hasta hace relativamente pocos años el estudio *post mortem* era el único método existente para constatar que la manifestación clínica observada se correspondía con la presencia masiva de A β y proteína tau en tejido cerebral. De tal manera, que la EA se consideraba una entidad clínico-patológica cuyo diagnóstico albergaba presunción de posibilidad o probabilidad y únicamente mediante confirmación neuropatológica se constataba como definitiva (McKhann et al., 1984; McKhann et al., 2011). El desarrollo de biomarcadores, definidos como: *“Una característica determinada que se mide como indicador de procesos biológicos normales, procesos patógenos o respuestas a una exposición o intervención”* (FDA-NIH Biomarker Working Group, 2016), permite comprobar la existencia y distribución de A β y proteína tau en personas vivas, con o sin síntomas cognitivos, aspecto clave para el diagnóstico y ensayo de nuevas terapias que permitan intervenir sobre la EA, y quizá en un futuro modificar su pronóstico (Blennow, Hampel, et al., 2014; Suzuki et al., 2017; Villain, 2022).

Existe un amplio consenso que coincide en señalar que los cambios neuropatológicos de la EA comienzan aproximadamente entre 10 y 20 años antes de la aparición de los déficits cognitivos (Bateman et al., 2012; Fagan et al., 2014; Jack et al., 2013; Mankhong et al., 2022; Villemagne et al., 2018). Como puede observarse en la **Figura 4**, los biomarcadores siguen una trayectoria sigmoïdal, es decir, una fase de acumulación acelerada inicialmente y una desaceleración posterior (Jack et al., 2013; Jagust et al., 2021). La acumulación de niveles anormales de A β ocurrirían en primer lugar, durante una fase asintomática desde un punto de vista cognitivo, posteriormente y de forma independiente, la acumulación de proteína tau provocaría atrofia cerebral y el surgimiento de alteraciones cognitivas de diferente gravedad en las fases de DCL y demencia, respectivamente (Jack et al., 2013; Mankhong et al., 2022).

Figura 4. Cambios espaciotemporales de los biomarcadores A β y proteína tau

Nota. Adaptado de "Development of Alzheimer's Disease Biomarkers: From CSF- to Blood-Based Biomarkers", Mankhong et al., 2022, Biomedicines, 10, p. 2. Derechos reservados [2022] por MDPI

Jack et al. (2016) proponen un sistema causal de clasificación de siete biomarcadores agrupados en tres categorías A/T/N, que se consideran con valores anormales (+) y normales (-). La categoría A, hace referencia a la presencia de amiloidosis la cual puede obtenerse tanto por extracción LCR y obtención de niveles bajos de concentración de A β_{42} o A β_{42} /A β_{40} como por neuroimagen a través de A β -PET. Por otra parte, la categoría T, se refiere a la presencia de taupatología que puede constatarse a través de niveles elevados de tau fosforilada (en adelante, p-tau) en LCR o través de tau-PET. Las medidas A β y tau en líquido se refieren a concentración proteica y las medidas de imagen hacen referencia a la magnitud de carga neuropatológica (Jack et al., 2018). Finalmente, la categoría N englobaría aquellas medidas indicativas de neurodegeneración. Entre ellas destacan PET con el radiofármaco [18 F] fluorodesoxiglucosa (en adelante, FDG-PET), MRI y niveles elevados de tau total (en adelante, t-tau) en LCR (ver **Figura 4** y **Tabla 8**). En la revisión de Jack et al. (2018), el sistema A/T/N pasa a denominarse A/T/(N), enfatizando que los cambios neurodegenerativos N no son específicos de la EA.

Tabla 8. Categorías de biomarcadores y de pruebas del sistema de clasificación A/T/N

A	T	N
Acumulación de A β	Acumulación de proteína tau (ovillos neurofibrilares)	Neurodegeneración o lesión neuronal
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Aβ42 o Aβ42/Aβ40 en LCR ✓ PET de amiloide 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ p-tau en LCR ✓ PET de tau 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ RM estructural ✓ FDG PET ✓ t-tau en LCR

Nota. A β = proteína beta amiloide; A β 42 = péptido beta amiloide 42; A β 42/A β 40 = ratio péptidos beta amiloide 42 beta amiloide 40; LCR = Líquido cefalorraquídeo; PET = Tomografía por Emisión de Positrones; p-tau = proteína tau fosforilada; RM = Resonancia Magnética estructural; FDG PET = Tomografía por Emisión de Positrones con radiotrazador [¹⁸F]Fluorodesoxiglucosa; t-tau = proteína tau total. Adaptado de "A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers", Jack et al., 2016, *Neurology*, 87, p. 541. Derechos reservados [2016] por American Academy of Neurology.

Partiendo de la propuesta del NIA-AA Jack et al. (2016, 2018), la combinación de resultados de anormalidad/normalidad en los biomarcadores daría lugar a siete perfiles diferentes (ver **Tabla 9**). Como puede observarse la presencia de amiloidosis A+ es el perfil causal indicativo del continuo Alzheimer. Es decir, con independencia del resto de datos del sistema clasificatorio el perfil A+T-/(N)- se consideraría como cambio patológico asociado al Alzheimer. Siguiendo con el continuo Alzheimer, se encontrarían perfiles A+T+/(N)- y A+T+/(N)+, que se referirían a estados patológicos más avanzados. Además, el perfil A+T-/(N)+, haría referencia a casos que presentan cambios patológicos asociados al Alzheimer con cambios patológicos no asociados a la EA concomitantes. Finalmente, se encontrarían tres perfiles que englobarían casos de cambios patológicos no relacionados con la EA, estos serían el caso de: A-T+/(N)-, A-T-/(N)+ y A-T+/(N)+. Esta última clasificación de perfiles de biomarcadores no se asocia con ninguna entidad clínica como el DCL o la demencia, quedando explícita la dirección tomada por el RF de considerar la EA como un constructo biológico independiente de los síntomas clínicos (Jack et al., 2018).

Tabla 9. Perfiles de biomarcadores y categorías asociadas

Perfiles AT(N)	Categoría de biomarcadores	
A-T-(N)-	Sin evidencia de cambio patológico	
A+T-(N)-	Cambio patológico asociado al Alzheimer	Continuo Alzheimer
A+T+(N)-	Enfermedad de Alzheimer	
A+T+(N)+	Enfermedad de Alzheimer	
A+T-(N)+	Alzheimer y sospecha de cambio patológico no asociado al Alzheimer concomitante	
A-T+(N)-	Cambio patológico no asociado al Alzheimer	
A-T-(N)+	Cambio patológico no asociado al Alzheimer	
A-T+(N)+	Cambio patológico no asociado al Alzheimer	

Nota. Adaptado de “NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease”, Jack et al., 2018, *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 14, p.49. Derechos reservados [2018] por Alzheimer's Dement.

El RF señala que para una persona con perfil anormal en biomarcadores para la EA (+), con un estadiaje cognitivo compatible con DCL, no es posible atribuir si los déficits cognitivos son causados por la neuropatología de la EA o por otras comorbilidades diferentes. Actualmente, la etiqueta “DCL debido a EA” ha sido sustituida por “EA con DCL” que sería equivalente a la EA prodrómica del IWG (Dubois et al., 2007, 2010). La combinación de estado cognitivo y biomarcadores puede verse en la **Tabla 10**. Los perfiles de biomarcadores A+/T+/(N)+ y A+/T+/(N)- asociados a síndrome cognitivo de DCL serían considerados EA con DCL o EA prodrómica.

Tabla 10. Estadiaje cognitivo sindrómico asociado a biomarcadores

Perfiles AT(N)	Deterioro Cognitivo Leve
A-T-(N)-	Sin evidencia de cambio patológico
A+T-(N)-	Cambio patológico asociado al Alzheimer con DCL
A+T+(N)-	EA con DCL (EA prodrómica)
A+T+(N)+	EA con DCL (EA prodrómica)
A+T-(N)+	Alzheimer y sospecha de cambio patológico no asociado al Alzheimer concomitante con DCL
A-T+(N)-	Cambio patológico no asociado al Alzheimer con DCL
A-T-(N)+	Cambio patológico no asociado al Alzheimer con DCL
A-T+(N)+	Cambio patológico no asociado al Alzheimer con DCL

Nota. Adaptado de “NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease”, Jack et al., 2018, *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 14, p.51. Derechos reservados [2018] por Alzheimer's Dement.

A su vez, los biomarcadores asociados al estadiaje cognitivo de DCL confieren de forma hipotética un riesgo de declive cognitivo a corto plazo (ver **Tabla 11**). La EA prodrómica constituiría la forma de DCL asociada a perfiles de biomarcadores A+/T+/(N)+ y A+/T+/(N)- con mayor riesgo de declive cognitivo a corto plazo (en rojo) en comparación perfiles sin componente T (amarillo) o ausencia de cambios patológicos asociados a la EA (verde).

Tabla 11. Riesgo de declive cognitivo a corto plazo en función del estadiaje cognitivo DCL y asociado a biomarcadores

Perfiles AT(N)	Deterioro Cognitivo Leve
A-T-(N)-	Sin evidencia de cambio patológico
A+T-(N)-	Cambio patológico asociado al Alzheimer con DCL
A+T-(N)+	Alzheimer y sospecha de cambio patológico no asociado al Alzheimer concomitante con DCL
A+T+(N)-	EA con DCL (EA prodrómica)
A+T+(N)+	EA con DCL (EA prodrómica)

Nota. Adaptado de “NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease”, Jack et al., 2018, *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 14, p.52. Derechos reservados [2018] por Alzheimer's Dement.

Para el IWG, el DCL es una etiqueta diagnóstica de exclusión con utilidad para aquellos casos en los que los biomarcadores son normales. Desde este grupo de trabajo se asume que la combinación de un perfil cognitivo compatible con EA típica o atípica y anormalidad en biomarcadores desplazaría al paciente de un estado indeterminado de DCL a EA prodrómica (Dubois et al., 2007, 2010, 2014).

En los últimos años se han diseñado numerosos estudios de cohortes en contextos de investigación para constatar las diferencias entre biomarcadores A/T/(N) tanto en adultos sanos cognitivamente como en DCL estable (en adelante, DCL-E) y DCL conversor (en adelante, DCL-C). Cuando se comparan concentraciones $A\beta_{42}$ en LCR entre adultos sanos y DCL, se encuentran niveles más bajos en casos de DCL que en sanos, tanto en sistemas de análisis ELISA como xMAP (Baldeiras et al., 2018; Bjerke et al., 2009; Buchhave et al., 2012; Hertze et al., 2010; Mattsson et al., 2009), aunque no en todos los casos (Khoonsari et al., 2019). Cuando se comparan niveles de $A\beta_{42}$ entre DCL-E y DCL-C, la evidencia señala niveles más bajos en los casos que mostraron progresión a

EA, independientemente del sistema de análisis empleado (Baldeiras et al., 2018; Eckerström et al., 2020; Khoonsari et al., 2019; Palmqvist et al., 2012; Santangelo et al., 2020; Spencer et al., 2019). Por otra parte, existe cada vez una mayor evidencia que señala que la ratio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ podría constituir una medida más precisa en la predicción del DCL-C a EA respecto al $A\beta_{42}$ (Baldeiras et al., 2018; Hansson et al., 2007; Hertze et al., 2010; Parnetti et al., 2012) aunque esta superioridad no se ha hallado en todos los casos (Frölich et al., 2017).

Existen diversos radiotrazadores que permiten comprobar en vivo la extensión topográfica cerebral de la $A\beta$ a través de pruebas de neuroimagen como el PET. Cronológicamente, el Pittsburgh Compound B (en adelante, ^{11}C -PiB) fue el primer radiotrazador en utilizarse y ha mostrado capacidad para diferenciar pacientes con EA de controles sanos (Klunk et al., 2004; Price et al., 2005). Además, el ^{11}C -PiB ha mostrado utilidad en la diferenciación de DCL-C a EA (Chen et al., 2014; Hatashita y Yamasaki, 2010; Wolk et al., 2009). Posteriormente, se desarrollaron otros radiotrazadores, partiendo del radioisótopo de flúor (^{18}F) como son el flutemetamol, florbetapir y florbetaben. En la comparación de la capacidad diagnóstica de los tres radiotrazadores, no se hallaron diferencias entre ellos en la diferenciación entre sanos y EA y resultan una alternativa viable respecto al ^{11}C -PiB dado que la semivida de este es más corta (Cho et al., 2020; Morris et al., 2016). Hasta un 35% de mayores de 65 años sanos cognitivamente presentan un PET de amiloide +, de lo que puede deducirse que la amiloidosis es una condición necesaria pero no suficiente para el diagnóstico de la EA y el PET de amiloide poseería una mayor capacidad predictiva negativa, siendo más excluyente, y una capacidad predictiva positiva moderada (Scheltens et al., 2021).

La comparación de concentración de proteína tau a través de punción lumbar entre adultos cognitivamente sanos y DCL es similar a los resultados reportados para $A\beta$. Cuando se comparan niveles p-tau, a través de metodología ELISA, se han hallado resultados en los que el grupo DCL-C muestra mayor concentración proteica y por otra parte algunos grupos cognitivamente sanos presentan niveles más elevados que los grupos DCL-E (Baldeiras et al., 2018; Buchhave et al., 2012; Khoonsari et al., 2019). Cuando los análisis son a través de xMAP, el grupo DCL-CON muestra niveles de p-tau

en líquido mayores que DCL-EST y controles sanos, respectivamente (Bjerke et al., 2009; Hertze et al., 2010). Existe amplia evidencia que apoya mayor concentración p-tau en DCL-C respecto a DCL-E, independientemente del tipo de metodología de análisis aplicada (Baldeiras et al., 2018; Eckerström et al., 2020; Khoonsari et al., 2019; Palmqvist et al., 2012; Santangelo et al., 2020; Spencer et al., 2019).

El [¹⁸F]-flortaucipir es el primer radioligando aprobado por la FDA para detectar p-tau a través de la realización de PET (U.S. Food y Drug Administration, 2020). En los primeros ensayos con humanos, el flortaucipir ha mostrado una alta asociación con la proteína tau cuando se comparan pacientes con EA y controles sanos, y un patrón de correlación topográfico con déficits cognitivos y las fases de Braak (Altomare et al., 2021; Aschenbrenner et al., 2018; Braak y Braak, 1991a; Fleisher et al., 2020; Marquié et al., 2017; Ossenkoppele et al., 2016). Sin embargo, a pesar de la capacidad discriminativa mostrada entre personas sanas y con EA, la evidencia actual sobre la capacidad de detección temprana únicamente se ha logrado de forma parcial o preliminar y se requieren más estudios en poblaciones con DCL (Wolters et al., 2021).

Finalmente, el grupo (N) constituye un conjunto de pruebas heterogéneas que han sido relegadas a un segundo plano al ser consideradas indicativas de atrofia o neurodegeneración con baja especificidad y siendo compatibles con diferentes causas más allá de la EA (Dubois et al., 2014; Jack et al., 2018). Por ejemplo, pueden encontrarse niveles elevados de t-tau tras traumatismo craneoencefálico (en adelante, TCE) , accidente cerebrovascular (en adelante, ACV) o en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (Eratne et al., 2022; Hesse et al., 2001; Ost et al., 2006; Skillbäck et al., 2014). El RF (Jack et al., 2018), valoró la eliminación de la categoría N, sin embargo, la combinación de RM, t-tau o FDG-PET con un biomarcador (+) de amiloide proporciona una predicción de declive cognitivo futuro más precisa que una prueba de amiloide por si sola (Burnham et al., 2016; Mormino et al., 2014; Zhang et al., 2021; Zhao et al., 2018). Por ello, la categoría (N) proporciona de forma complementaria una importante información a nivel de estadiaje patológico.

Al margen del sistema A/T/(N), algunos autores han propuesto modificaciones en la matriz clasificatoria original dando lugar a A/T/X/(N) (Hampel et al., 2021). El componente X daría cabida en un futuro a la próxima generación de biomarcadores siendo las medidas de A β (A β ₄₀/A β ₄₂) y tau (p-tau181 y p-tau217) en plasma sanguíneo las principales candidatas. La p-tau plasmática ha mostrado validez analítica y validez clínica preliminar pero se encuentra en una fase temprana de desarrollo en comparación con las medidas en LCR o de neuroimagen (Ashton et al., 2021).

El uso de biomarcadores para definir y establecer un diagnóstico en el continuo Alzheimer ha enfrentado al IWG y al NIA-AA al considerar la EA desde un punto de vista clínico-biológico y puramente biológico respectivamente (Dubois et al., 2014; Dubois et al., 2021; Jack et al., 2018). Entre las limitaciones señaladas por Dubois et al. (2021), caben destacar las que atañen al uso de los biomarcadores en la práctica clínica y sus consecuencias. Señalan que la definición de la EA como constructo biológico no es sostenible cuando se define únicamente por la presencia de biomarcadores (A β + y tau +) debido a su baja capacidad predictiva para el desarrollo futuro de DCL o demencia. Estudios transversales señalan la existencia de un solapamiento significativo entre cambios patológicos asociados a la EA en personas sanas cognitivamente y en pacientes con EA (Iacono et al., 2014; Knopman et al., 2016; Timmers et al., 2019). Desde un punto de vista longitudinal, los datos convergen al señalar la insuficiencia para predecir de forma inexorable la ocurrencia de síntomas cognitivos (Ebenau et al., 2020, 2022; Jack et al., 2019; Parnetti et al., 2019).

Por otra parte, el IWG defiende una visión clínico-biológica, señalando que, en pacientes sintomáticos cognitivamente, la identificación de fenotipos clínicos específicos constituye un paso importante en el diagnóstico pues expresa la disfunción cerebral que los biomarcadores están señalando. Dubois et al. (2021), argumentan que definir la EA en base únicamente a lesiones patológicas y no por el fenotipo clínico conduce a la confusión diagnóstica particularmente en personas mayores de 85 años donde la presencia de otras proteinopatías es frecuente y los casos de EA puros, desde un punto de vista neuropatológico, son escasos (Karanth et al., 2020; Ossenkoppele et al., 2020; Robinson et al., 2018; Spina et al., 2021).

El IWG plantea otras cuestiones que reflejan las limitaciones actuales del uso de biomarcadores. Una de ellas son los umbrales de positividad puesto que cualquier modificación de estos afectarían tanto al diagnóstico como a las etapas de la enfermedad. Usar umbrales +/- se ha señalado como una forma artificial y alejada de la práctica clínica pues en la gran mayoría de personas mayores de 70 años existen unos niveles mínimos tanto de A β como de proteína tau (Braak et al., 2011; Dubois et al., 2021; Pletnikova et al., 2015). De hecho, en personas de 70 años es mayoritariamente común una distribución neuropatológica de proteína tau compatible con las etapas I-II de Braak según estudios *post mortem*, sin embargo, en esa misma edad únicamente un 36% de las personas muestran resultados de positividad en PET-tau (Braak et al., 2011; Jack et al., 2019). Otra cuestión que merece atención es el potencial uso en la práctica diaria. La evidencia disponible no recomienda el uso de biomarcadores en la práctica clínica dada su utilidad marginal en el DCL especialmente en países en vías de desarrollo debido a su elevado coste (Lombardi et al., 2020; Martínez et al., 2017a; Martínez et al., 2017b; Ritchie et al., 2014; Ritchie et al., 2017; Smailagic et al., 2015; Zhang et al., 2014).

Por todo ello, el uso de biomarcadores, aunque prometedor queda restringido a contextos de investigación debido a que la gran mayoría se encuentran en fases de implementación temprana y todavía pendiente de demostrar de forma consistente su validez y utilidad clínica. De acuerdo con Jack et al. (2018), ninguno de los biomarcadores disponibles es tan sensible como el examen del tejido cerebral en autopsia.

1.5 Factores de riesgo

Si partimos de una definición de factores de riesgo (en adelante, FFRR) como antecedentes que pueden asociarse con un mayor riesgo de desarrollo de una enfermedad o síndrome, concretamente se pueden establecer una serie de factores que se relacionan con el desarrollo de la EA. Teniendo en cuenta que el DCL antecede a la EA, se puede deducir que al menos algunos FFRR relacionados con el diagnóstico de demencia tendrán influencia en la aparición DCL. Además de los clásicos FFRR no modificables como la edad, sexo, raza y factores de riesgo genético (Livingston et al., 2020), existen 12 FFRR potencialmente modificables que aumentan el riesgo de

demencia: bajo nivel educativo, pérdida de audición, traumatismo craneoencefálico, hipertensión, diabetes, obesidad, abuso de alcohol, fumar, depresión, aislamiento social, inactividad física y contaminación del aire.

En relación con los factores sociodemográficos son FFRR no modificables que han mostrado un importante impacto en el inicio del DCL. Los estudios epidemiológicos han constatado la asociación entre mayor edad y vulnerabilidad a desarrollar DCL, incrementando las tasas de incidencia y prevalencia por rangos de edad (Gillis et al., 2019; Liu et al., 2022; Petersen et al., 2018). A su vez, ser mujer se asocia a mayor riesgo de deterioro cognitivo principalmente cuando concurre con edad avanzada (Ferretti et al., 2018; Li et al., 2016; Sindi et al., 2021). Por otra parte, personas afroamericanas e hispanas han mostrado mayor riesgo de desarrollo de deterioro cognitivo en comparación con individuos caucásicos y asiáticos (Mehta y Yeo, 2017; Shiekh et al., 2021). A nivel genético, ser portador de uno o dos alelos $\epsilon 4$ de la apolipoproteína APOE aumenta el riesgo de desarrollar DCL y EA, disminuyendo la edad de inicio de la demencia en una década por cada alelo $\epsilon 4$ (Evans et al., 2014; Evans et al., 2020; Filippini et al., 2011; Löwe et al., 2016; Neu et al., 2017; Reiman et al., 1996).

Respecto a FFRR modificables como el bajo nivel educativo, pérdida auditiva y traumatismo craneoencefálico, se ha observado que podrían ser influyentes desde fases tempranas y medias de la vida según el modelo del curso vital para el desarrollo de deterioro cognitivo posterior (Livingston et al., 2020). En este sentido, se ha constatado que un mayor nivel educativo tanto en la infancia como a lo largo de la vida, reducen el riesgo de deterioro cognitivo en etapas más avanzadas del ciclo vital (Hinterberger et al., 2016; Iso-Markku et al., 2022; Larsson et al., 2017; Norton et al., 2014). Preliminarmente, la pérdida auditiva subclínica parece asociarse a un menor rendimiento cognitivo en tareas de memoria, funciones ejecutivas y de fluencia verbal, y niveles más elevados de $A\beta$ (Golub et al., 2020, 2021). Cuando se analiza su impacto desde un punto de vista longitudinal, se ha detectado una mayor pérdida de volumen cerebral en áreas temporales como el hipocampo y la corteza entorrinal en personas en la etapa media de su vida con pérdida auditiva progresiva a las que se les hizo un seguimiento a lo largo de diecinueve años (Armstrong et al., 2019). Finalmente, el

traumatismo craneoencefálico se ha asociado con un mayor riesgo de demencia y de EA (Fann et al., 2018; Gu et al., 2022). Además, se ha podido establecer una relación directa entre el número de traumatismos craneoencefálicos y un mayor riesgo de deterioro cognitivo posterior (Nordström y Nordström, 2018; Yaffe et al., 2019).

La presencia de FFRR modificables como los factores de riesgo vascular multiplican por dos el riesgo relativo de desarrollar demencia al presentar cualquier condición cardiometabólica como la diabetes o la hipertensión (Tai et al., 2022; Takeda et al., 2020). La diabetes incrementa el riesgo de desarrollar DCL y cualquier tipo de enfermedad neurodegenerativa, incluida la EA (Cheng et al., 2012; Liu et al., 2022), aumentando el riesgo de desarrollar demencia cuanto más temprano es el inicio de la diabetes. Asimismo, se ha señalado como factor de conversión de DCL a EA, asociándose a un aumento del 40% del riesgo de desarrollar EA tanto en hombres como en mujeres (Chatterjee et al., 2015; Li et al., 2016). La hipertensión ha mostrado ser un factor de riesgo para el desarrollo de deterioro cognitivo cuando acontece en edades medias de la vida (40-50 años), pero no en edades tardías (mayores de 65 años) (Jung et al., 2021; Malone et al., 2022). Por otra parte, la obesidad, pero no el sobrepeso en edades medias de la vida se ha asociado al posterior desarrollo de demencia (Albanese et al., 2017; Wagner et al., 2021). En conclusión, la presencia de diabetes, hipertensión u obesidad entre las décadas de los 40-50 años parecen tener un impacto posterior en la incidencia de deterioro cognitivo en edades avanzadas de la vida (Barbiellini Amidei et al., 2021; McGrath et al., 2017; McGrath et al., 2022).

Con respecto al consumo de sustancias como el tabaco y el alcohol, entre otras, son bien conocidos sus efectos neurotóxicos sobre el cerebro. Así, el diagnóstico de trastornos relacionados con el abuso de alcohol se asocia a un mayor riesgo de deterioro cognitivo antes de los 65 años (Schwarzinger et al., 2018). Se ha señalado que un consumo de superior a veintiún unidades de alcohol por semana se asocia con un mayor riesgo de desarrollo de demencia en personas con DCL comparado con quienes consumen catorce unidades o menos (Koch et al., 2019; Piumatti et al., 2018; Sabia et al., 2018; Seesen et al., 2021). Las personas con hábito tabáquico presentan un mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo y demencia que no las no fumadoras (Deal et al., 2020;

Hersi et al., 2017; Livingston et al., 2017). De acuerdo con Choi et al. (2018), incluso cuando se abandona el hábito tabáquico en edad avanzada, cuatro años de abstinencia reducen el riesgo de deterioro cognitivo en los ocho años siguientes. Además, la exposición al tabaco afecta en mayor medida al rendimiento en pruebas de aprendizaje y memoria en las mujeres, aumentando el riesgo de desarrollo futuro de demencia tanto en fumadoras como en fumadoras pasivas (Lewis et al., 2021; Pan et al., 2018). La depresión se ha asociado a una mayor incidencia de demencia, aunque no existe evidencia concluyente sobre su mecanismo de actuación, estableciéndose como plausibles diferentes hipótesis. Así, se ha señalado que la depresión es compatible como manifestación de la fase prodrómica de la demencia y también que la sintomatología depresiva es un resultado de la neuropatología de la EA o incluso ambas hipótesis actuando concurrentemente (Barnes et al., 2012; Neergaard et al., 2016; Sáiz-Vázquez et al., 2021). No existe constatación definitiva sobre en qué momento del ciclo vital el padecer un cuadro depresivo confiere un mayor riesgo de deterioro cognitivo futuro, aunque se ha planteado que la depresión aumenta el riesgo de desarrollo de deterioro cognitivo y de demencia cuando ocurre en fases avanzadas de la vida (Almeida et al., 2017; John et al., 2021; Singh-Manoux et al., 2017). Sin embargo, otros estudios han hallado evidencia que establece un mayor riesgo en etapas intermedias del ciclo vital (Skogen et al., 2015; Zotcheva et al., 2018) e incluso que padecer depresión en cualquier momento de la vida aumenta el riesgo de deterioro cognitivo (Lauriola et al., 2018). El tratamiento farmacológico para la depresión en personas con deterioro cognitivo es una cuestión controvertida. Se ha señalado que la ausencia de respuesta a fármacos Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (en adelante, ISRS) en personas con DCL se asocia a un mayor riesgo de desarrollo de demencia (Chan et al., 2019; Modrego y Ferrández, 2004). Sin embargo, existe evidencia que señala al propio uso de los ISRSs como factor de riesgo para el futuro desarrollo de deterioro cognitivo en el futuro (Heath et al., 2018; Wang et al., 2016; Wang et al., 2018). En definitiva, a pesar de la literatura existente que asocia depresión y deterioro cognitivo, siguen existiendo aspectos inconclusos que no permiten determinar con exactitud si su presentación es una manifestación prodrómica o neuropatológica, cuál es el momento de exposición a la depresión que confiere mayor riesgo de futuro deterioro cognitivo y el óptimo manejo terapéutico.

Las relaciones sociales constituyen un factor protector contra el deterioro cognitivo al aumentar la reserva cognitiva o fomentar conductas saludables, parecen tener lugar con mayor frecuencia entre personas casadas y se han observado reducciones significativas en mujeres que posteriormente enviudan (Livingston et al., 2020; Wu-Chung et al., 2022). En un metaanálisis a escala mundial (Sommerlad et al., 2018), se ha constatado una asociación significativa entre el riesgo de demencia y el estado civil a lo largo de la vida. Concretamente, las personas solteras y viudas mostraron un mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo frente a las personas casadas o que viven acompañadas. Estos resultados han obtenido apoyo de estudios posteriores que sugieren que el aislamiento social es un factor asociado al deterioro cognitivo independiente de otros factores socioculturales (Nakahori et al., 2021; Singham et al., 2021). Dado el efecto que la soledad y el aislamiento social pueden tener para el desarrollo de deterioro cognitivo parece necesario desarrollar estrategias que permitan compensar este efecto deletéreo y mejorar la calidad de vida principalmente en mujeres viudas (Silva et al., 2022).

En referencia a la inactividad física, el sedentarismo se ha asociado a mayor riesgo de deterioro cognitivo y correlaciona con un mayor riesgo cardiovascular en adultos mayores sin demencia (Teixeira et al., 2020; Vancampfort et al., 2018).

Por el contrario, realizar actividad física, incluso en niveles de intensidad bajos o moderados, reduce el riesgo de declive cognitivo en personas con DCL probablemente debido a la mejora de riego sanguíneo cerebral, disminución del riesgo de FFRR cardiovascular o un mejor control sobre los mismos y propiciar la neurogénesis en el hipocampo (Bouaziz et al., 2017; Cass, 2017; Feter et al., 2021).

Acerca de los niveles de polución, los estudios con animales han constatado que son un factor de riesgo potencial para el desarrollo de deterioro cognitivo, en el sentido de acelerar los procesos neurodegenerativos, aumentando la incidencia de enfermedades cardiovasculares y la acumulación de A β (Attademo y Bernardini, 2017; Chen et al., 2017; Peters et al., 2021; Power et al., 2016). El tipo de partícula que mayor interés está generando entre los investigadores es aquella que tiene unas dimensiones entre 10 y 2.5 micrómetros (en adelante, PM₁₀ y PM_{2.5}). Concretamente, la exposición a óxidos de nitrógeno (en adelante, NO_x; NO₂) con los tamaños indicados, provocarían

neuroinflamación como mecanismo de acción y exacerbarían el riesgo de deterioro cognitivo (Calderón-Garcidueñas y Villarreal-Ríos, 2017; Ho et al., 2020). Estas partículas se encuentran en altas concentraciones en carreteras con alta tasa de tráfico y zonas de combustión de maderas (Peters et al., 2019). La exposición a partículas PM_{2.5} de NO₂ provenientes de zonas de tráfico concurrido y combustión de maderas, se han asociado a una mayor incidencia de demencia y de EA en particular (Carey et al., 2018; Chen et al., 2017; Oudin et al., 2018) aunque no en todos los casos (Yuchi et al., 2020). Algunos metaanálisis señalan que los resultados de la investigación sobre la polución y el riesgo de desarrollo de demencia, y concretamente EA, son preliminares, a pesar de la asociación significativa, y deben interpretarse teniendo en cuenta el reducido número de estudios y la elevada heterogeneidad de los efectos entre ellos (Abolhasani et al., 2022; Fu y Yung, 2020).

En resumen, la exposición a diferentes FFRR a lo largo del ciclo vital se ha asociado a un mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo en edades avanzadas. Concretamente, los 12 FFRR expuestos explican el 40% de los casos de demencia en el mundo y consecuentemente prevenirlos o demorarlos, principalmente, en países de bajos ingresos o en vías de desarrollo, se traduciría potencialmente en una disminución epidemiológica significativa (Livingston et al., 2020). Comprender las interacciones entre los FFRR constituirá la base para el desarrollo de estrategias preventivas y de intervención en el futuro.

2. ¿QUÉ ES LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER?

2.1 Concepto, epidemiología y curso de la Enfermedad de Alzheimer

Como se ha podido leer en epígrafes anteriores, el conocimiento sobre la EA ha evolucionado significativamente en los últimos 40 años de forma paralela al desarrollo y progresiva implementación de biomarcadores en líquido e imagen. En 1984, con la conceptualización de la EA como una entidad clínica y la propuesta de unos criterios de consenso para su diagnóstico (McKhann et al., 1984), se iniciaría una sucesión de hitos y avances que han posibilitado una comprensión más completa de la enfermedad en nuestros días. Así, se puede destacar la revisión de los criterios diagnósticos de la EA con la pionera inclusión de biomarcadores (Dubois et al., 2007), la propuesta de un nuevo *lexicon* que permitiría armonizar la comprensión de la EA; no únicamente como entidad clínica, sino como vía final de un proceso, de etapas y constructos previos (Albert et al., 2011; Dubois et al., 2010; Sperling et al., 2011), la posterior reformulación de los criterios clínicos (McKhann et al., 2011) o la reciente creación de *Research Framework* desde el cual la EA queda definida como entidad biológica (Jack et al., 2018). En perspectiva, se puede observar cómo la EA ha dejado de ser un síndrome clínico para convertirse actualmente en una entidad clínico-biológica (Dubois et al., 2016, 2021) o puramente biológica disociada de las manifestaciones clínicas (Jack et al., 2018).

Desde un punto de vista clínico, la EA se caracteriza por ser una enfermedad neurodegenerativa que ocasiona la aparición insidiosa de un síndrome cognitivo adquirido, progresivo e irreversible y una consecuente interferencia en la capacidad funcional de la persona (McKhann et al., 2011). La duración de la enfermedad se sitúa en torno a 10 años desde el diagnóstico, sin embargo, se han reportado evoluciones tanto inferiores como superiores en función de la edad de inicio del diagnóstico y duración de los síntomas (Barnes et al., 2018; Gu et al., 2022; Tort-Merino et al., 2022; Yoshida et al., 2022). La duración de la fase leve y moderada se ha estimado en término medio en 3.7 y 11.1 años, respectivamente, siendo la edad avanzada el factor crítico en la disminución de la duración de cada una de las fases (Herrmann et al., 2015; Lladó et al., 2021). La EA se ha convertido en la mayor causa mundial de deterioro cognitivo

en mayores de 65 años y forma más común de demencia con una estimación de 32 millones de casos (Atri, 2019; Gustavsson et al., 2023; Knopman et al., 2021).

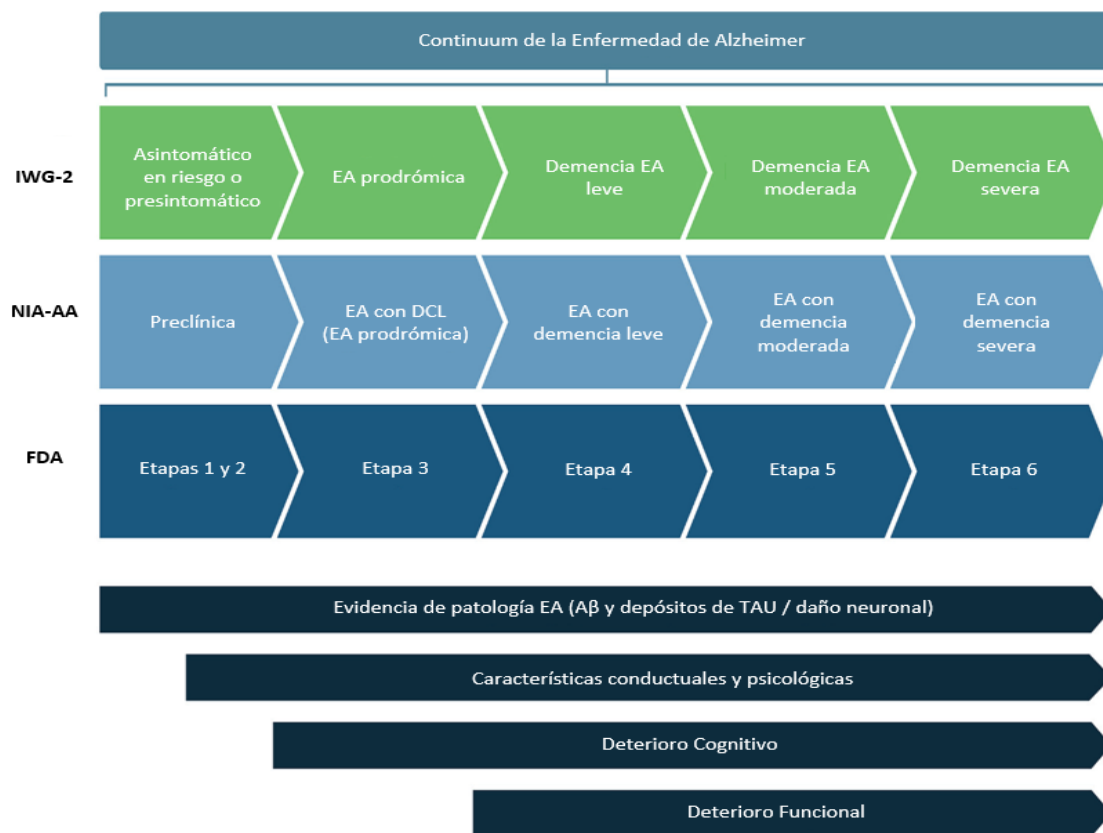
La EA puede clasificarse en función de la edad de inicio, del fenotipo clínico o por la presencia de biomarcadores. Cuando se considera la edad como criterio clasificatorio, la EA puede subdividirse en EA de inicio precoz (en adelante, EAIP) cuando tiene lugar antes de los 65 años y la EA de inicio tardío (en adelante, EAIT) cuando acontece después de los 65 años. EAIT representa alrededor del 95% de los casos de EA (Shastry y Giblin, 1999; Zhu et al., 2015). Por su parte, la EAIP es la casusa más común de demencia neurodegenerativa de inicio temprano. Por otra parte, mientras que la heredabilidad de EAIT se sitúa en torno al 70-80%, en el caso de la EAIP asciende 92-100% (Beam et al., 2020; Cochran et al., 2019; Gatz et al., 2006; Wingo et al., 2012). Estudios poblacionales señalan que entre 35-60% de las personas con EAIP cuentan con al menos un antecedente de primer grado y entre 10-15% de los pacientes con EAIP familiar un patrón de heredabilidad autosómico dominante (Campion et al., 1999; Jarmolowicz et al., 2015; Pagnon de la Vega et al., 2022; van van Duijn et al., 1994). Los casos de EAIP en familias debido a mutaciones genéticas en la proteína precursora de la amiloide (en adelante APP), presenilina 1 (en adelante, PSEN1) y presenilina 2 (en adelante, PSEN2) representan un grupo que no supera el 5-10% de los casos (Brouwers et al., 2008; Wingo et al., 2012).

Por otra parte, la EA puede clasificarse por el fenotipo clínico predominante. La presentación más frecuente de la EA se caracteriza por la presencia de un déficit amnésico adquirido como manifestación más característica, sin embargo, se han descrito presentaciones atípicas que constituyen aproximadamente 6-14% de los casos (Galton et al., 2000; Murray et al., 2011; Scheltens et al., 2017; Snowden et al., 2007). Las formas atípicas tienen en común una relativa integridad de la memoria episódica, que las diferencia de la EA típica, y suelen iniciarse de forma más temprana que la EAIT. Se han descrito la variante visual de la EA o Atrofia Cortical Posterior (Crutch et al., 2017; Schott y Crutch, 2019), la variante lingüística de la EA o Afasia Progresiva Primaria variante logopénica (Harris et al., 2013) y la variante frontal de la EA, similar a la variante frontal de la demencia frontotemporal (Ossenkoppele et al., 2015, 2022). Finalmente, también se han descrito fenotipos infrecuentes como el síndrome corticobasal

(Armstrong et al., 2013) o casos de afasia progresiva primaria variante no fluente con confirmación de patología EA *post mortem* (Mesulam et al., 2014).

Finalmente, la EA se puede clasificar en función de la presencia o ausencia de síntomas cognitivos y apoyo de biomarcadores para detectar patología subyacente. Así, podría establecerse una EA preclínica, sin síntomas clínicos pero con presencia neuropatológica constatada a través biomarcadores y una EA clínica con presencia de síntomas y biomarcadores (McKhann et al., 2011; Sperling et al., 2011). Como puede verse en la **Figura 5**, existen diversos esquemas para definir estados previos a la manifestación clínica de la EA con presencia positiva para biomarcadores. Con independencia de la nomenclatura utilizada, los diferentes grupos de investigación convergen en la existencia de una fase previa a la expresión sintomatológica que se define por la presencia de biomarcadores; EA preclínica (Sperling et al., 2011), asintomático en riesgo o presintomático (Dubois et al., 2010) o Etapas 1 y 2 (Jack et al., 2018).

Figura 5. Descomposición del *continuum* de la Enfermedad de Alzheimer en diferentes etapas a partir de diferentes grupos de investigación



Nota. EA = Enfermedad de Alzheimer; DCL = Deterioro Cognitivo Leve; IWG-2 = International Working Group; NIA-AA = National Institute on Aging and Alzheimer's Disease; FDA = Food and Drug Administration; $A\beta$ = Proteína Beta Amiloide; TAU = proteína tau. Adaptado de "Diagnosis of Early Alzheimer's Disease: Clinical Practice in 2021", Porsteinsson et al., 2021, *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 8, p. 372. Derechos reservados [2021] por Springer Link.

A nivel epidemiológico, los datos de prevalencia e incidencia de la EA son significativamente relevantes en el contexto actual dado que no se dispone de tratamientos curativos. Siguiendo a Garre-Olmo (2018), la prevalencia hace referencia a un indicador de carga de la enfermedad mientras que la incidencia es un indicador de riesgo, por ende, en ausencia de un tratamiento curativo para la EA, la prevalencia estará determinada por la incidencia y la duración de la enfermedad. Partiendo de estos dos conceptos epidemiológicos y su relación en la EA, se vislumbran al menos dos escenarios hipotéticos. Un escenario en el que se incrementará la prevalencia dado el aumento de la esperanza de vida de la población que provocaría un aumento exponencial de casos de demencia; 46.8, 74.7 y 131.5 millones de personas en 2015, 2030 y 2050 (Prince et al.,

2015). Otro escenario en el que se detectaría estancamiento en la prevalencia por disminución de la incidencia que podría relacionarse con el aumento del nivel educativo de la población y control sobre factores de riesgo cardiovascular (Gao y Liu, 2021; Langa et al., 2017; Power et al., 2021; Wu et al., 2017).

De acuerdo con Gustavsson et al. (2023), se estima que 315 millones de personas en el mundo tendrían EA preclínica (A β +), de las cuales 164.8 millones serían mujeres y 150.4 millones serían hombres. Por su parte, en Europa la estimación señala un total de 52.3 millones de casos de EA preclínica, siendo el número de mujeres mayoritario respecto a hombres (28.9 vs 23.5 millones). Además, se puede apreciar como la prevalencia aumenta con la edad tanto en hombres como en mujeres, desde el 12% entre 50-54 años hasta el 22% a los 70-74 años. A partir de esta franja de edad, la prevalencia de EA preclínica es mayor en hombres que en mujeres, probablemente reflejando mayor tasa de conversión de mujeres a EA prodrómica y EA clínica.

De los 32 millones de casos de EA clínica, se estima que el 21% se encuentran en Europa, con una distribución de 5 millones de mujeres y 1.9 millones de hombres (Gustavsson et al., 2023). La prevalencia de la EA clínica en Europa se sitúa 5.05%, siendo mayor en mujeres (7.13%) que en hombres (3.31%) (Niu et al., 2017). En España la prevalencia de la EA clínica oscila entre 2.90-6.60% (Gascón-Bayarri et al., 2007; Gavrila et al., 2009; Ponjoan et al., 2020; Tola-Arribas et al., 2013). La edad constituye el principal factor para el aumento de la prevalencia de la EA clínica en nuestro país, observándose tasas de 0.97% entre los 65-74 años y aumentando hasta 22.53% en mayores de 85 años (Niu et al., 2017). El efecto de la edad sobre la prevalencia de la EA se ha podido constatar tanto en cohortes europeas como norteamericanas a diferencia de las asiáticas (Cao et al., 2020; Fiest et al., 2016; Hendriks et al., 2022). Respecto a la distribución por sexo, las mujeres muestran mayor prevalencia que los hombres en España (3.8-9.5% vs 2.0-4.9%) (Gascón-Bayarri et al., 2007; Gavrila et al., 2009; Ponjoan et al., 2020; Tola-Arribas et al., 2013).

Respecto a la incidencia de la EA clínica, los datos son congruentes con los obtenidos en los estudios de prevalencia. De acuerdo con el metaanálisis de Niu et al. (2017), la incidencia de la EA clínica en Europa se sitúa en 11.08 casos nuevos por cada 1000

personas/año, siendo más frecuente en mujeres (13.25 por cada 1000 personas/año) que en hombres (7.02 por cada 1000 personas/año). En España, se han hallado tasas de crecientes de incidencia en función de la edad. Concretamente, las tasas de incidencia en diferentes estudios poblacionales oscilan entre 6-18 casos nuevos por cada 1000 personas/año en la franja 65-74 años, 30-35 casos nuevos por cada 1000 personas/año entre los 75-84 años y 22-62 casos nuevos por cada 1000 personas/año en adultos mayores de 85 años (Bermejo-Pareja et al., 2008; Lobo et al., 2011; López-Pousa et al., 2004). Siguiendo la tendencia de datos europeos, las mayores tasas de incidencia en España son presentadas por mujeres (5.6-61 casos) en comparación con los hombres (3.5-35 casos) (Bermejo-Pareja et al., 2008; Lobo et al., 2011; López-Pousa et al., 2004; Ponjoan et al., 2020).

2.2 Diagnóstico

Durante los años 2009 y 2010 se alcanza consenso entre expertos sobre la necesidad de revisar los criterios para el diagnóstico de la EA e incorporar los avances científicos y técnicos logrados en los últimos 25 años. Así, el NIA-AA constituye tres grupos de trabajo para realizar aportaciones relevantes para la práctica clínica y con propósito de investigación de la EA (Jack et al., 2011). El resultado es la presentación de los nuevos criterios para el diagnóstico de la EA en tres documentos; EA preclínica (Sperling et al., 2011), DCL/DCL debido a EA (Albert et al., 2011) y EA clínica (McKhann et al., 2011). A continuación, se expone el diagnóstico de la EA preclínica y EA clínica.

2.2.1 EA preclínica

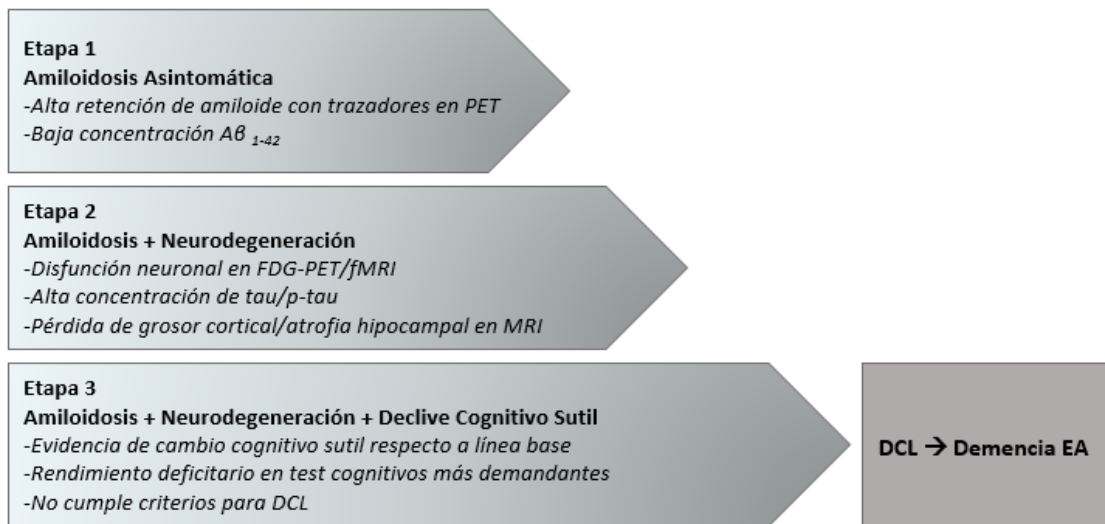
La EA preclínica representa una etapa asintomática desde el punto de vista clínico pero constatable a través del uso biomarcadores A β y de la proteína tau. Tanto la NIA-AA (Sperling et al., 2011) como el IWG (Dubois et al., 2016) han publicado sendos criterios para el diagnóstico de la EA preclínica con propósito de investigación. Posteriormente, el NIA-AA ha publicado una actualización de las guías de 2011, donde se presenta un marco de trabajo donde se enfatiza la definición biológica de la EA y la importancia de los biomarcadores.

Siguiendo a Sperling et al. (2011), la evidencia acumulada a partir del seguimiento de cohortes genéticas en riesgo y de adultos cognitivamente sanos ha permitido establecer que el proceso fisiopatológico de la EA comienza décadas antes del inicio de la demencia clínica (ver **Figura 4**). Por tanto, si fuera posible identificar y tratar la enfermedad en sus etapas más tempranas, antes de la manifestación sintomatológica, hipotéticamente permitiría desarrollar abordajes terapéuticos con el objetivo de retrasar o prevenir la progresión de la enfermedad. El término EA preclínica tiene como propósito aunar a todas aquellas personas que presentan patología subyacente propia de la EA (biomarcadores positivos para A β y/o tau). Sin embargo, la autora y colaboradores advierten que no todas las personas que se encuentren en la fase preclínica desarrollarán EA clínica, puesto que la progresión dependería de otros factores como la edad, la reserva cognitiva, la carga genética o la presencia de factores de riesgo vascular.

En el documento de consenso se propone una serie de etapas tempranas de la EA basadas en la hipótesis de la cascada amiloide (Hardy y Higgins, 1992), en el modelo de distribución de biomarcadores de Jack et al. (2013) y la evidencia acumulada a través de estudios neuropatológicos *vía post mortem*. El modelo establece que la acumulación A β y proteína tau, disfunción sináptica, lesión neuronal y atrofia cerebral, ocurrirían de forma secuencial, cambiando el estado de los biomarcadores de valores normales a anormales. Este modelo ha servido como base teórica para establecer una secuencia de tres etapas en la EA preclínica (ver **Figura 6**). En la etapa 1 "*amiloidosis asintomática*", se detectan niveles anormales de A β constatables tanto a través de alta retención de trazadores para la A β en PET como a través de niveles disminuidos de A β ₄₂ en LCR. La etapa 2 "*amilodosis más neurodegeneración*", hace referencia a la etapa anterior y a la aparición de disfunción neuronal a través de ¹⁸F-FDG-PET o fMRI, valores aumentados de tau/p-tau en LCR o pérdida de grosor cortical/atrofia cortical a través de MRI estructural. Finalmente, la etapa 3, engloba a las etapas 1 y 2, e incorpora la aparición de "*declive cognitivo sutil*". Este concepto hace referencia a una disminución muy leve en cognición, potencialmente detectable con pruebas neuropsicológicas sensibles o demandantes desde un punto de vista cognitivo, e insuficiente para cumplir criterios de diagnóstico de DCL. Es decir, la etapa 3 representa el momento en el que la EA preclínica, deja de ser asintomática desde un punto de vista cognitivo, para comenzar a mostrar

síntomas clínicos muy leves compatibles con deterioro en comparación con medidas de la línea base.

Figura 6. Representación gráfica del marco de trabajo propuesto para el estadiaje de la EA preclínica



Nota. PET = Tomografía por Emisión de Positrones; $A\beta_{42}$ = isoforma de proteína beta-amiloide de 42 aminoácidos; FDG-PET = Positron Emission Tomography; fMRI = funcional Magnetic Resonance Imaging. Adaptado de "Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease", Sperling et al., 2011, *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7, p. 23. Derechos reservados [2011] Alzheimer's Dement.

El marco de trabajo propuesto es publicado con fines estrictos de investigación, sin utilidad clínica o diagnóstica por el momento. El uso de criterios se dirige a caracterizar con mayor precisión la patofisiología de la fase preclínica de la EA, refinar los criterios de uso biomarcadores en su valor predictivo y ayudar a seleccionar a los participantes adecuados para los ensayos de tratamientos potenciales en el futuro.

Sperling et al. (2011), señalan que el declive cognitivo sutil sería potencialmente detectable con pruebas neuropsicológicas sensibles o demandantes desde un punto de vista cognitivo, sin embargo, no señalan ningún tipo de recomendación sobre qué pruebas cognitivas específicas se deberían utilizar. Mientras que los test cognitivos utilizados habitualmente para la detección del DCL han mostrado precisión en constatar el deterioro cognitivo, estos mismos test podrían no estar diseñados para la detección del declive cognitivo sutil asociado a biomarcadores en la etapa de la EA preclínica (Loewenstein et al., 2016, 2018; Rentz et al., 2013). A pesar de no existir una prueba que

se pueda considerar *gold standard*, existe un rápido crecimiento de pruebas para la detección temprana del declive cognitivo (ver **Tabla 12**).

Tabla 12. Resumen de pruebas disponibles para la detección del deterioro cognitivo sutil

Dominio Cognitivo	Instrumento	Datos normativos en España
Memoria episódica	MBT	(Gramunt et al., 2015)
	FNAME	(Alegret et al., 2015)
	BPS-O	No disponible
	SVMBT	No disponible
	<i>Spatial Pattern Separation Task</i>	No disponible
	<i>Discrimination and Transfer Task</i>	No disponible
<i>Memoria semántica</i>	LASSI-I	(Matías-Guiu et al., 2017)
<i>Funciones ejecutivas</i>	TMT A y B	(Peña-Casanova et al., 2009)
	FAS	(García-Herranz et al., 2022a)
	<i>Digit Symbol Substitution Test</i>	(Wechsler, 2009)

Nota. MBT = Memory Binding Test; FNAME = Face Name Associative Memory Exam; BPS-O = Behavioral Pattern Separation-Object; SVMBT Short –Term Visual Memory Binding Test; LASSI-I = Loewenstein–Acevedo Scales of Semantic Interference and Learning; TMT A: Trail Making Test A; TMT B: Trail Making Test B. (A partir de los trabajos de Loewenstein et al., 2016, 2018; Rentz et al., 2013)

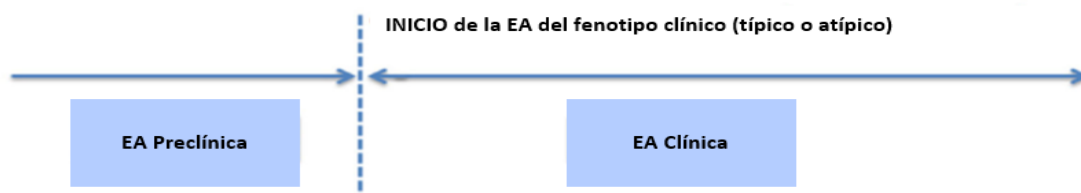
De forma paralela al NIA-AA, el IWG propone y define el concepto de EA preclínica con algunos matices que lo diferencian respecto a la propuesta de Sperling y cols. (Dubois et al., 2007, 2010). Dubois y cols. han definido dos tipos de EA preclínica: la EA presintomática y el estado de riesgo asintomático. La EA presintomática hace referencia a la categoría que englobaría a todas aquellas personas portadoras de mutaciones autosómicas dominantes (APP, PSEN1 y PSEN2) y que potencialmente desarrollarán la EA clínica en un futuro. Por otra parte, el estado asintomático en riesgo se refiere a aquellas personas sin evidencia de fenotipo clínico compatible con síndrome amnésico

hipocámpico y que presentan positividad para al menos un biomarcador patofisiológico de EA: descenso de $A\beta_{42}$ junto a un aumento de las concentraciones p-tau o t-tau en LCR o aumento de acumulación de amiloide constatada a través de PET (Dubois et al., 2014).

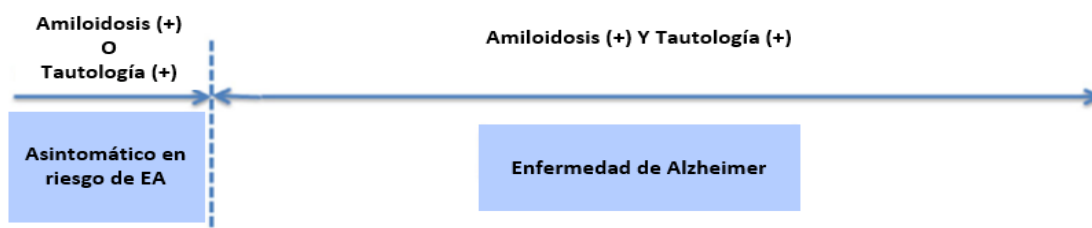
En 2016, el IWG se reúne y refina sus propios criterios para el diagnóstico de la EA preclínica. Proponen que la EA preclínica comenzaría en personas sin fenotipo clínico con evidencia de patología $A\beta$ (+) y tau (+). En cambio, si una persona en ausencia de fenotipo clínico presenta positividad $A\beta$ o en tau se consideraría asintomático en riesgo de EA (ver **Figura 7**).

Figura 7. Propuesta del IWG para la unificación de léxico en la EA preclínica

De acuerdo a la etapa



De acuerdo al estado



Nota. EA = Enfermedad de Alzheimer. Adaptado de "Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria". Dubois et al., 2016, *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 12, p. 51. Derechos reservados [2016] Alzheimer's Dement.

Este cambio supone equiparar la etapa 2 de los criterios NIA-AA (**Figura 6**) con la fase más temprana de detección en los criterios IWG (Dubois et al., 2016). Los autores asumen que este cambio disminuye la sensibilidad de la definición, aumentando la precisión diagnóstica al enfatizar la necesidad de evidenciar un proceso neurodegenerativo en caso de EA (ver **Tabla 13**).

Tabla 13. Comparación de criterios para el diagnóstico de la EA preclínica

Definición	NIA-AA (Sperling et al. 2011)	IWG (Dubois et al., 2016)
Comienzo de la EA: -Con la primera lesión cerebral -Cuando hay evidencia de A β y tau	+	+
EA preclínica puede detectarse en personas asintomáticas: -Evidencia de A β -Evidencia de A β y tau	+ (etapa 1) + (etapa 2)	+
Asintomáticos en riesgo de EA se pueden detectar en personas cognitivamente normales: - Cuando hay evidencia de patología A β o evidencia de patología tau		+

Nota. NIA-AA = National Institute of Aging and Alzheimer's Association; IWG = *International Working Group*; EA = Enfermedad de Alzheimer; A β = proteína amiloide; + = presente. Adaptado de "Nuevos criterios diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer", Monge, 2018, p. 33. Derechos reservados [2018] Sociedad Española de Neurología.

En cuanto a la evaluación neuropsicológica, Dubois y cols. (2016) señalan el desarrollo prometedor de pruebas con capacidad para detección de personas con A β (+) como el *Memory Binding Test*, el *Face Name Associative Memory Exam* (Amariglio et al., 2012; Rentz et al., 2011) o el *Behavioral Pattern Separation-Object* (Stark et al., 2013). También señalan el uso de medidas cognitivas compuestas como el *Preclinical Alzheimer Cognitive Composite*. Esta medida se compone del resultado de recuerdo total de la prueba *Free Cued Selective Remember Test* (en adelante, FCSRT), recuerdo demorado de la prueba Memoria Lógica II, el test de Sustitución de Dígitos y Símbolos y el *Mini-Mental State Examination* (en adelante, MMSE) (Ferris et al., 2006).

Finalmente, en 2018 se publica el RF amparado por el NIA-AA y la *Food and Drug Administration* como una unificación de los criterios publicados en 2011 y un intento de crear un esquema de estadiaje de la EA (Jack et al., 2018). Desde esta visión la EA es una

entidad puramente biológica, con un sustrato específico determinado por la presencia de biomarcadores con independencia de los síntomas clínicos. Como los propios autores señalan, el marco conceptual propuesto implica un cambio conceptual al moverse desde una visión clínico-patológica a una concepción biológica de la EA con independencia del fenotipo clínico. Para la definición del *continuum* de la EA, Jack et al. (2018) proponen un sistema clasificatorio de biomarcadores llamado A/T/(N), haciendo referencia a amiloidosis, patología tau y neurodegeneración, respectivamente. Este sistema clasificatorio puede obtener dos valores excluyentes; valores anormales y por tanto positividad o valores normales y en consecuencia negatividad. La combinación de positividad y negatividad en los diferentes biomarcadores daría lugar a ocho perfiles diferentes A/T/(N) (ver **Tabla 14**).

Tabla 14. Perfiles de biomarcadores y categorías según el esquema A/T/(N)

Perfiles AT(N)	Categoría de biomarcadores	
A-T-(N)-	Normalidad para biomarcadores EA	
A+T-(N)-	Cambio Patológico EA	<i>Continuum</i> Alzheimer
A+T+(N)-	EA	
A+T+(N)+	EA	
A+T-(N)+	EA y sospecha de cambio patológico no asociado a la EA	
A-T+(N)-	Cambio Patológico No Asociado a la EA	
A-T-(N)+	Cambio Patológico No Asociado a la EA	
A-T+(N)+	Cambio Patológico No Asociado a la EA	

Nota. A = Amiloidosis; T = Patología tau; N = Neurodegeneración; + = valores anormales presentes; - = valores normales presentes; EA = Enfermedad de Alzheimer. Adaptado de "NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease", Jack et al., 2018, *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 14, p. 49. Derechos reservados [2018] por Alzheimer's Dement.

En base a la clasificación por presencia y ausencia de biomarcadores, la amiloidosis constituiría el biomarcador esencial desde el que clasificar los hallazgos como pertenecientes al *Continuum Alzheimer*.

Desde el punto de vista de la EA preclínica y siguiendo el esquema clasificatorio propuesto en RF, existirían tres tipos de perfiles de biomarcadores. Un primer perfil A+/T-(N)- que representaría un cambio patológico asociado al Alzheimer, y A+/T+(N)- y A+/T+(N)+ que implicarían EA preclínica. En los tres casos, los perfiles de biomarcadores tendrían lugar en personas cognitivamente sanas (ver **Tabla 15**). La comparación entre criterios IWG y NIA-AA ponen de manifiesto algunas diferencias en torno al término riesgo. Mientras en IWG se hace uso del perfil preclínico asintomático en riesgo para perfiles A+T- y A-T+, para el RF el perfil A+T- hace referencia a un cambio patológico EA y A-T+ sería un cambio patológico no asociado a la EA. También existe un punto de convergencia entre ambos criterios en cuanto a la definición de EA con presencia tanto de A+ como T+.

Tabla 15. Perfiles de biomarcadores en personas cognitivamente sanas

		Estado cognitivo: Cognitivamente Sanos
Perfiles AT(N)	A-T-(N)-	Normalidad para biomarcadores EA. Cognitivamente sanos
	A+T-(N)-	Cambio Patológico EA Preclínico
	A+T+(N)-	EA preclínica
	A+T+(N)+	EA preclínica
	A+T-(N)+	Cambio Patológico Asociado a Alzheimer concomitante con sospecha de Cambio Patológico No Asociado a la EA
	A-T+(N)-	Cambio Patológico No Asociado a la EA
	A-T-(N)+	
	A-T+(N)+	

Nota. A = Amiloidosis; T = Patología tau; N = Neurodegeneración; + = valores anormales presentes; - = valores normales presentes; EA = Enfermedad de Alzheimer. Adaptado de "NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease", Jack et al., 2018, *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 14, p. 51. Derechos reservados [2018] por Alzheimer's Dement

En síntesis, el avance tecnológico y de conocimiento de la EA está permitiendo evidenciar la presencia de procesos patofisiológicos *ante mortem* en personas cognitivamente

sanas o sin manifestación de fenotipos clínicos. A pesar de que tanto la propuesta del NIA-AA como del IWG tienen propósitos de investigación de la EA preclínica, existen numerosos estudios prospectivos diseñados para comprobar la validez de los criterios expuestos y quizá su uso clínico en un futuro. De forma paralela a la investigación de la EA preclínica con biomarcadores, existe un creciente campo de investigación en referencia al desarrollo de nuevas pruebas neuropsicológicas que permitan detectar cambios cognitivos sutiles y específicos.

2.2.2 EA clínica

2.2.2.1 Criterios NIA-AA (2011)

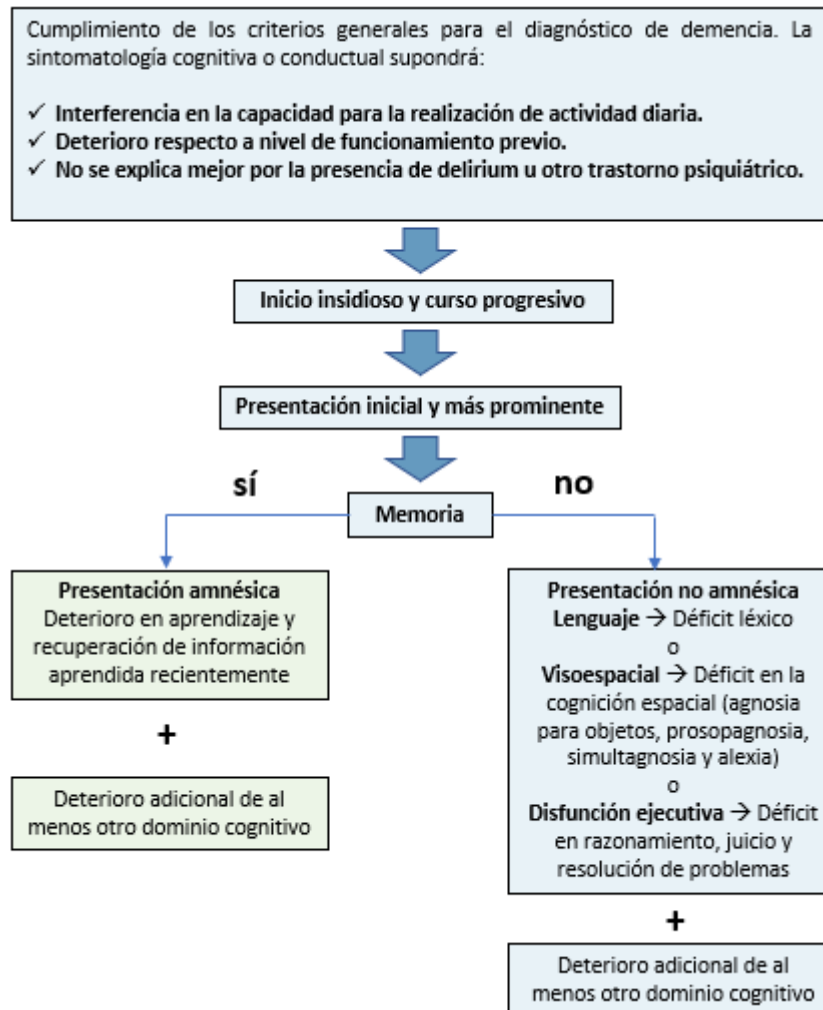
A pesar del éxito de los criterios para el diagnóstico de la EA publicados en 1984, el aumento del conocimiento clínico y biológico de la enfermedad genera un contexto propicio para su actualización. Además, la publicación de unos nuevos criterios busca que puedan ser operativos tanto en niveles asistenciales no especializados como por investigadores (McKhann et al., 2011).

El documento de consenso de McKhann y cols. (2011) establece una serie de cambios que modifican tanto los criterios para cualquier causa de demencia como para la demencia por EA. Así, todo diagnóstico de demencia se realizará en base a si los síntomas cognitivos o conductuales cumplen una serie de características relacionadas con el nivel de interferencia para realizar actividades cotidianas, declive respecto a un nivel previo y que no se expliquen mejor por la presencia de delirium o trastorno psiquiátrico. Además, el deterioro cognitivo se detectará y diagnosticará mediante la combinación de historia clínica del paciente corroborada por un informador y evaluación cognitiva objetiva bien por examen del estado mental/escala de cribado o a través de evaluación neuropsicológica, siendo esta última recomendable cuando ni la historia clínica ni el examen del estado mental logren un diagnóstico de certeza. Finalmente, el deterioro cognitivo o conductual será al menos en dos de los siguientes dominios: memoria, lenguaje, habilidades visoespaciales, funciones ejecutivas, percepción y cognición social (McKhann et al., 2011).

La clasificación propuesta para demencia causada por EA es la siguiente: demencia por EA probable, demencia por EA posible y probable o posible demencia por EA con evidencia de procesos patofisiológicos (McKhann et al., 2011). Mientras que la demencia por EA probable y la demencia por EA posible son entidades dirigidas a contextos clínicos, la probable o posible demencia por EA con evidencia de procesos patofisiológicos es una entidad circunscrita a contextos de investigación.

Los criterios para el diagnóstico de la demencia por EA probable implican cumplir los criterios generales para la presencia de demencia: sintomatología cognitiva o conductual que supone un deterioro respecto un nivel previo, que interfiere en la capacidad para la realización de actividades cotidianas y que no se explica mejor por la presencia de trastorno psiquiátrico o delirium. Si se cumplen estos criterios, debe cumplirse inicio insidioso y progresivo de los síntomas, presentación inicial y más prominente de déficits cognitivos evidentes en historia clínica y evaluación para las siguientes categorías: Amnésica (presentación sindrómica más común de la demencia por EA que concurre con alteración en otro dominio cognitivo) o no amnésica (lingüística, visoespacial, disfunción ejecutiva). Finalmente, el diagnóstico de demencia por EA probable no debería hacerse si: existe presencia de ACV, que converge en el tiempo con el inicio de los síntomas, presencia de prominente de otras formas de demencia (ver **Figura 8**).

Figura 8. Representación gráfica del proceso diagnóstico de la demencia por EA probable en su presentación amnésica y no amnésica



Nota. A partir de "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", McKhann et al., 2011, *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7, p. 4. Derechos reservados [2011] Alzheimer's Dement.

Una vez cumplidos los criterios señalados, la EA probable puede alcanzar un nivel de certeza incrementado si se documenta un deterioro cognitivo progresivo en evaluaciones posteriores. Este hito aumentaría la certeza de la existencia de un proceso patológico activo y en evolución, sin embargo, no aumentaría la certeza de que el proceso subyacente sea por la fisiopatología de la EA. Alcanzar un mayor nivel de certeza requiere la presencia de valoración cognitiva longitudinal con evidencia de declive a

través de pruebas cognitivas e informador fiable o constatar la presencia de mutación genética (ver **Tabla 16**).

Tabla 16. Procedimiento diagnóstico de la EA clínica. Fase clínica y etiológica

Fase	Hito	Acción
<i>Clínica</i>	<ul style="list-style-type: none"> Entrevista clínica con paciente e informador fiable Constatación objetiva de presencia de deterioro cognitivo Valoración del estado funcional Cumplimiento de criterios clínicos EA probable 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Tomar historia clínica. Anamnesis detallada ✓ Cribado. Evaluación Neuropsicológica si no se logra diagnóstico con suficiente nivel de confianza ✓ Entrevista. Uso de escalas ✓ Juicio Clínico
<i>Etiológica</i>	<ul style="list-style-type: none"> Aumentar nivel certeza de proceso fisiopatológico de la EA 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Valoración cognitiva longitudinal con constatación de declive a través de pruebas cognitivas (evaluación neuropsicológica o examen del estado mental) e informadores ✓ Evidencia de mutación genética causal (APP, PSEN1 o PSEN2)

Nota. APP = Proteína precursora amiloidea; PSEN1 = gen de la presenilina 1; PSEN2 = gen de la presenilina 2. A partir de "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", McKhann et al., 2011, *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7, p. 6. Derechos reservados [2011] Alzheimer's Dement.

En algunos casos existe sospecha de existencia de EA, pero el inicio es repentino o no se ha documentado de forma adecuada una progresión objetiva y continua. También es posible que en algunos casos exista impresión compatible con EA, cumpliendo los criterios esenciales para el diagnóstico, pero existe evidencia concurrente de otras enfermedades (ACV, sintomatología predominante de otras formas de demencia u otra

enfermedad neurológica o no neurológica) o el uso de medicamentos que afectan significativamente al funcionamiento cognitivo. Para estos ejemplos, McKhann y cols., recomiendan utilizar el término demencia por EA posible (McKhann et al., 2011).

Finalmente, el uso de biomarcadores para mejorar la certeza de la presencia de proceso fisiopatológico de la EA podría ser útil en tres circunstancias: estudios de investigación, ensayos clínicos y como herramientas clínicas opcionales cuando estén disponibles y el clínico lo considere apropiado. Los autores señalan diversas razones por las que no se recomiendan el uso de biomarcadores en la práctica clínica de rutina: 1. Los criterios clínicos expuestos presentan una excelente precisión diagnóstica y son útiles en la gran mayoría de pacientes. 2. Es necesaria más investigación para asegurar que los criterios que incluyen el uso de biomarcadores se han diseñado adecuadamente. 3. La estandarización disponible de los biomarcadores es limitada y no está generalizada entre contextos. 4. Acceso a biomarcadores limitado.

Los resultados del uso de biomarcadores pueden clasificarse en tres categorías: claramente positivos, claramente negativos e indeterminados. De esta forma, ante un caso de EA probable (se cumplen criterios clínicos) podrían darse tres niveles de certeza en función de los resultados de los biomarcadores A β (PET o LCR) y lesión neuronal (tau en LCR, ^{18}F -FDG-PET y MRI). Los mayores niveles de certeza para la EA probable tendrían lugar cuando se obtenga positividad tanto para biomarcadores A β como de lesión neuronal. En caso de que una de las dos categorías de biomarcadores no esté disponible o el resultado sea indeterminado, el nivel de certeza sería intermedio. Finalmente, si no es posible el uso de biomarcadores o estos ofrecen resultados conflictivos o indeterminados, la probabilidad de etiología EA se calificaría como no informativa. Por otra parte, la EA posible (presentación incompleta o atípica) presentaría tres niveles de certeza: no informativo, cuando los biomarcadores no están disponibles u ofrecen resultados conflictivos; bajo, cuando concurre negatividad para ambos tipos de biomarcadores y alto, pero sin exclusión de causas secundarias potencialmente explicativas cuando hay evidencia de positividad en ambos tipos de biomarcadores (ver **Tabla 17**).

Tabla 17. Criterios de demencia por EA con la incorporación de biomarcadores

Categoría diagnóstica	Probabilidad de la etiología EA basada en biomarcadores	Aβ (PET o LCR)	Lesión neuronal (tau en LCR, ¹⁸F-FDG-PET, RM estructural)
EA Probable	No informativa	No disponible, resultados conflictivos o indeterminados	No disponible, resultados conflictivos o indeterminados
<i>Basada en criterios clínicos</i>			
<i>Tres niveles de evidencia basados en los procesos patofisiológicos de la EA</i>	Intermedia	No disponible o indeterminado	+
	Intermedia	+	No disponible o indeterminado
	Alta	+	+
EA Posible	No informativa	No disponible, resultados conflictivos o indeterminados	No disponible, resultados conflictivos o indeterminados
Evidencia de proceso patofisiológico de la EA	Alto, pero sin exclusión de etiología secundaria	+	+
Demencia improbable por EA	Baja	-	-

Nota. A β = proteína beta amiloide; PET = Tomografía por Emisión de Positrones; LCR = Líquido Cefalorraquídeo; ¹⁸F-FDG-PET = Tomografía por Emisión de Positrones con Fluorodesoxiglucosa; RM = Resonancia Magnética; EA = Enfermedad de Alzheimer; + = positividad para biomarcador; - = negatividad para biomarcador. A partir de "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", McKhann et al., 2011, *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7, p. 11. Derechos reservados [2011] Alzheimer's Dement.

2.2.2.2 DSM-5

Como se pudo leer en el apartado 1.2.2, las últimas versiones del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales han aportado novedades conceptuales y metodológicas sobre los déficits cognitivos, y han dado lugar a una nueva sección llamada Trastornos Neurocognitivos donde se aglutinan los siguientes trastornos: delirium, TNL, TNM, con 13 subtipos etiológicos, y Trastorno Neurocognitivo No Especificado. El término demencia queda sustituido por TNM, aunque se reconoce su uso generalizado en contextos clínicos donde se atienden a personas con demencias degenerativas y puede aceptarse su continuidad dada la familiaridad con del término (APA, 2013, 2022).

El diagnóstico de la EA se producirá de una forma secuencial siendo necesario cumplir los criterios para TNM para especificar después si se debe a la EA. Como puede observarse en la **Tabla 18**, para el diagnóstico del TNM debe evidenciarse la presencia de declive cognitivo en comparación con un nivel premórbido en uno o más dominios cognitivos. EL declive cognitivo se basará en la preocupación de la persona, en un informante fiable o en el juicio del clínico, por la presencia de declive significativo en una función cognitiva (criterio A1) y deterioro sustancial del rendimiento cognitivo, objetivado a través de test neuropsicológicos estandarizados (puntuaciones por debajo de 2.00DE) o en su defecto a través de otras formas de evaluación cuantitativa (criterio A2). Se requiere de la presencia de ambos criterios (A1 y A2) debido a que un enfoque basado únicamente en pruebas objetivas, el trastorno podría quedar sin diagnóstico en personas con rendimiento “normal” actual cuando en realidad represente un declive sustancial de capacidades, o podría diagnosticarse en las personas cuyo “bajo” rendimiento actual no suponga un cambio respecto a su nivel previo o se deba al resultado de factores externos como una enfermedad transitoria o las condiciones de administración de un test. Por otra parte, centrarse exclusivamente en los síntomas subjetivos podría no llegar a realizarse el diagnóstico en personas con enfermedad y bajo nivel de introspección, en casos donde informadores niegan o no advierten los síntomas e incluso incurrir en un diagnóstico demasiado sensible ante perfiles de personas altamente preocupadas pero sanas desde un punto de vista cognitivo. Los déficits cognitivos interfieren en la capacidad de autonomía del individuo para el desempeño de

las actividades cotidianas (al menos necesita ayuda externa para la realización de actividades instrumentales complejas) (criterio B).

Los déficits cognitivos no concurren exclusivamente en el contexto de un síndrome confusional (criterio C) y no se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental (criterio D) (ver **Tabla 18**).

Tabla 18. Criterios diagnósticos para el Trastorno Neurocognitivo Mayor

Criterios
<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) basadas en:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 2. Un deterioro sustancial del rendimiento cognitivo, preferentemente documentado por un test neuropsicológico estandarizado o, en su defecto, por otra evaluación clínica cuantitativa.
<p>B. Los déficits cognitivos interfieren en la capacidad de independencia en las actividades cotidianas (p. ej., necesita ayuda o asistencia para realizar actividades instrumentales de la vida diaria, pagar facturas o cumplir tratamientos).</p>
<p>C. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un delirium.</p>
<p>D. Los déficits cognitivos no se explican mejor por otro trastorno mental (p. ej., trastorno depresivo mayor, esquizofrenia).</p>
<p>Especificar si debido a:</p> <p>Enfermedad de Alzheimer; Degeneración del lóbulo frontotemporal; Enfermedad por cuerpos de Lewy; Enfermedad vascular; Traumatismo cerebral; Consumo de sustancia o</p>

(continuación)

Tabla 18. Criterios diagnósticos para el Trastorno Neurocognitivo Mayor (continuación)

medicamento; Infección por VIH; Enfermedad por priones; Enfermedad de Parkinson; Enfermedad de Huntington; Otra afección médica; Etiologías múltiples; No especificado.

Especificar:

Sin alteración del comportamiento: Si el trastorno cognitivo no va acompañado de ninguna alteración del comportamiento clínicamente significativa.

Con alteración del comportamiento (especificar la alteración): Si el trastorno cognitivo va acompañado de una alteración del comportamiento clínicamente significativa (p. ej., síntomas psicóticos, alteración del estado de ánimo, agitación, apatía u otros síntomas comportamentales).

Nota. Adaptado de Adaptado de “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders”, APA (2013), pp. 602-603. Derechos reservados [2013] por American Psychiatric Association.

Finalmente, el diagnóstico de TNM cuenta con tres especificadores. El primero es relativo a la presencia o no de alteración de comportamiento y el segundo hace referencia a la gravedad. La gravedad quedaría representada en un estadiaje que discurriría desde nivel leve, donde se hace referencia a dificultades en actividades instrumentales, a nivel grave, donde la persona es totalmente dependiente. El tercer especificador señala la posible etiología subyacente entre 13 causas diferentes.

Si los criterios esenciales para el TNM se cumplen (criterios A y B), se continuará el proceso diagnóstico para determinar la presencia de EA probable o EA posible (criterio C). Se debe cumplir el criterio de inicio y evolución prototípica de la EA; inicio insidioso y curso progresivo del deterioro cognitivo (criterio B). Se realizará el diagnóstico de EA probable si se obtiene evidencia de una mutación genética con implicación causal en la EA en los antecedentes familiares o en pruebas genéticas (criterio C1). Además, debe existir evidencia clara de un declive de la memoria y aprendizaje, y al menos otro dominio cognitivo, a través de anamnesis detallada o pruebas neuropsicológicas seriales (criterio C2a). Presencia de declive progresivo, gradual y constante en el tiempo de la capacidad cognitiva en ausencia de periodos o mesetas prolongadas (criterio C2b). Sin evidencia de una etiología mixta que pudiera contribuir al declive cognitivo (ACV, otras enfermedades neurodegenerativas, otras enfermedades neurológicas, mentales o sistémicas) (Criterio C2c). En caso de no obtenerse evidencia de los criterios señalados

y, por tanto, el grado de certeza diagnóstica alcanzado es menor, se optaría por el diagnóstico de EA posible (ver **Tabla 19**).

Tabla 19. Criterios diagnósticos para el Trastorno Neurocognitivo Mayor debido a la enfermedad de Alzheimer

Criterios
A. Se cumplen los criterios de un trastorno neurocognitivo mayor o leve.
B. Presenta un inicio insidioso y una progresión gradual del trastorno en uno o más dominios cognitivos (en el trastorno neurocognitivo mayor tienen que estar afectados por lo menos dos dominios).
C. Se cumplen los criterios de la enfermedad de Alzheimer probable o posible, como sigue: Para el trastorno neurocognitivo mayor: Se diagnostica la enfermedad de Alzheimer probable si aparece algo de lo siguiente; en caso contrario, debe diagnosticarse la enfermedad de Alzheimer posible . 1. Evidencias de una mutación genética causante de la enfermedad de Alzheimer en los antecedentes familiares o en pruebas genéticas. 2. Aparecen los tres siguientes: a. Evidencias claras de un declive de la memoria y del aprendizaje, y por lo menos de otro dominio cognitivo (basada en una anamnesis detallada o en pruebas neuropsicológicas seriadas). b. Declive progresivo, gradual y constante de la capacidad cognitiva sin mesetas prolongadas. c. Sin evidencias de una etiología mixta (es decir, ausencia de cualquier otra enfermedad neurodegenerativa o cerebrovascular, otra enfermedad neurológica, mental o sistémica, o cualquier otra afección con probabilidades de contribuir al declive cognitivo).

Nota. Adaptado de “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders”, APA (2013), pp. 611-612. Derechos reservados [2013] por American Psychiatric Association.

Los criterios DSM-5 para el diagnóstico del TNM debido a EA no recomiendan pruebas neuropsicológicas concretas. Se señala que idealmente todas las personas serán remitidas para evaluación neuropsicológica formal, sin embargo, esta no siempre estaría disponible, ofreciéndose descripciones informativas de cada dominio cognitivo como alternativa. También se hace referencia al uso de pruebas de cribado, aunque se alerta que podrían resultar poco o demasiado sensibles en función de la capacidad previa de la persona evaluada.

Para concluir, el DSM-5 hace referencia a los marcadores diagnósticos. Afirma que los hallazgos por examen histopatológico *post mortem* que corroboran la presencia de placas neuríticas (en adelante, PN) y ONF son aspectos distintivos para el diagnóstico patológico de la EA. A su vez, se afirma que el valor preliminar de los biomarcadores en vivo es prometedor, pero dado que no se encuentran totalmente validados y únicamente disponibles en recursos asistenciales de tercer nivel se recomienda posponer su uso para la práctica clínica.

2.2.2.3 IWG-2

En 2007, el IWG publica unos nuevos criterios para el diagnóstico de la EA que supondrían una actualización y avance respecto a los criterios más utilizados hasta el momento, los criterios *Nacional Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (McKhann et al., 1984). Estos criterios introducen por primera vez manifestaciones de apoyo (RM, LCR, PET o genética) como elemento diagnóstico que acompañe al deterioro de la memoria episódica, junto con una nueva nomenclatura como EA preclínica y la EA prodrómica (Dubois et al., 2007).

En 2011, con la publicación de los criterios NIA-AA, concurrían dos conjuntos de criterios diagnósticos para la EA con diferencias terminológicas y discrepancias en el uso de marcadores cognitivos y biomarcadores (Morris et al., 2014; Visser et al., 2012) (ver **Tabla 20**).

Tabla 20. Comparación de los criterios del International Working Group y los criterios NIA-AA para el diagnóstico de la EA

Similitudes	
Incorporación de biomarcadores para el proceso diagnóstico	
Avance hacia un diagnóstico etiológico del DCL	
<ul style="list-style-type: none"> • EA Prodrómica [IWG] • DCL debido a EA [NIA-AA] 	
Diferencias	
IWG	NIA-AA
<ul style="list-style-type: none"> ▪ EA se refiere únicamente a una etapa sintomática 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ EA se refiere a un proceso patológico, tanto si es sintomático como asintomático
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se reemplaza DCL por EA prodrómica 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se mantiene DCL
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se requiere alteración objetiva en memoria 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alteración objetiva y/o subjetiva de memoria y otros dominios no amnésicos
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se requiere positividad en biomarcadores 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Positividad en biomarcadores apoya el diagnóstico, pero no se requiere

Nota. IWG = International Working Group; NIA-AA = National Institute of Aging and Alzheimer's Association. Adaptado de "Harmonized diagnostic criteria for Alzheimer's disease: recommendations", Morris et al., 2014, *Journal of Internal Medicine*, 275, p. 208. Derechos reservados [2014] The Association for the Publication of the Journal of Internal Medicine.

Por ello, en 2014 se reuniría el IWG (IWG-2) para publicar una versión mejorada de sus propios criterios y proponer avances para el diagnóstico de la EA. De acuerdo con Dubois et al. (2014), el diagnóstico de la EA requeriría de un fenotipo clínico típico (presentación amnésica) o atípico (presentación no amnésica) y de la presencia de un biomarcador que constatare la presencia fisiopatológica de la enfermedad.

A diferencia del NIA-AA, el IWG-2 propone pruebas neuropsicológicas como el FCSRT para constatar la presencia de síndrome amnésico de características hipocampales como

criterio nuclear para el diagnóstico de la EA típica. Esta alteración debe ser persistente en los últimos seis meses y ser comunicada por paciente o informador fiable (criterio A). Además, debe acompañarse de la presencia de patofisiología EA, evidenciada a través de LCR (disminución de niveles de $A\beta_{42}$, junto con un aumento de t-tau o p-tau) o aumento de acumulación de $A\beta$ constatada mediante PET o presencia de mutación genética con implicación causal en el desarrollo de la EA (PSEN1, PSEN2 o APP) (Criterio B). En el caso de las presentaciones atípicas de la EA, el proceso diagnóstico es similar al expuesto. Se debe cumplir la presencia de un fenotipo clínico característico (criterio A) acompañado de evidencia de patofisiología de la EA (criterio B) (ver **Tabla 21**).

Tabla 21. Comparación de los criterios para el diagnóstico de la EA típica y atípica según los criterios propuestos por el International Working Group-2

Criterios IWG-2 para la EA típica (A+B en cualquier etapa)	Criterios IWG-2 para la EA atípica (A+B en cualquier etapa)
<p>A. Presencia de fenotipo clínico afectación de la memoria episódica temprana y significativa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • que es progresiva durante más de 6 meses y es comunicada por paciente o informador • objetivada mediante un test específico para EA 	<p>A. Presencia de fenotipo clínico específico (uno de los siguientes):</p> <ul style="list-style-type: none"> • variantes posteriores (occipitotemporal o biparietal), • variante logopénica, • variante frontal • variante del síndrome de Down
<p>B. Evidencia “in vivo” de la patología de EA (una de las siguientes):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Descenso de los niveles de proteína $A\beta_{1-42}$, junto con un aumento de T-tau o P-tau en LCR • Aumento de acumulación de trazador en PET amiloide • Presencia de mutación autosómica dominante de EA (en PSEN1, PSEN2 o APP). 	<p>B. Evidencia “in vivo” de la patología de EA (una de las siguientes):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Descenso de los niveles de proteína $A\beta_{1-42}$, junto con un aumento de T-tau o P-tau en LCR • Aumento de acumulación de trazador en PET amiloide • Presencia de una mutación autosómica dominante de EA (en PSEN1, PSEN2 o APP).

(continuación)

Tabla 21. Comparación de los criterios para el diagnóstico de la EA típica y atípica según los criterios propuestos por la International Working Group-2 (continuación)

Criterios IWG-2 para la EA típica (A+B en cualquier etapa)	Criterios IWG-2 para la EA atípica (A+B en cualquier etapa)
<p>C. Se añaden una serie de criterios de exclusión</p> <p>Historia Clínica: Inicio súbito, presencia temprana de sintomatología atípica en la EA.</p> <p>Presencia de otras enfermedades que pueden explicar por sí mismas las alteraciones de la memoria y síntomas relacionados.</p>	<p>C. Se añaden una serie de criterios de exclusión para la EA atípica</p> <p>Historia clínica: Inicio súbito, presencia de trastornos prevalentes de memoria episódica.</p> <p>Presencia de otras enfermedades que pueden explicar por sí mismas las alteraciones.</p>

Nota. IWG = International Working Group; EA = Enfermedad de Alzheimer; PET = Positron Emission Tomography; APP = Proteína precursora amiloidea; PSEN1 = gen de la presenilina 1; PSEN2 = gen de la presenilina 2. Adaptado de "Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria", Dubois et al. 2014, *The Lancet. Neurology*, 13, p. 620. Derechos reservados [2014] Elsevier.

Los autores proponen la presencia de EA mixta, donde cumpliéndose los criterios A y B, se acepta la presencia de enfermedad cerebrovascular constatada por historia documentada de ictus, o rasgos neurológicos focales, o ambos. Evidencia en MRI de uno o más de los siguientes hallazgos de interés: lesiones vasculares, enfermedad de pequeño vaso, infartos lacunares estratégicos o hemorragias cerebrales.

En síntesis, el IWG ha propuesto una serie de criterios para el diagnóstico de la EA típica y atípica en base a unos criterios clínicos-biológicos donde es necesaria la convergencia de fenotipos clínicos y evidencia de presencia de fisiopatología EA para alcanzar un diagnóstico de certeza.

2.2.2.4 Research Framework para la EA

Desde la perspectiva de la NIA-AA 2018, la EA es un constructo biológico definido por la presencia de biomarcadores que deben ser específicos de la proteinopatías que la definen (Jack et al., 2018). El RF constituye un cambio de paradigma al invitar a

conceptualizar la EA como una entidad biológica en detrimento de una entidad clínico-patológica. Los autores alertan que durante mucho tiempo la investigación de la EA se ha visto condicionada al asociar demencia amnésica multidominio a cambios propios de EA sin comprobación neuropatológica, cuando la lógica es que los síndromes no son causas sino consecuencias de una etiología. Desde esta perspectiva, se aboga por abandonar el síndrome como aspecto definitorio de la EA para que sea la alteración en diferentes biomarcadores el aspecto definitorio y etiológico de la enfermedad.

El sistema A/T/(N) es la metodología propuesta por el NIA-AA para representar la presencia de biomarcadores y en consecuencia la etiología subyacente. A/T/(N) significa respectivamente amiloidosis, patología tau y neurodegeneración. Para cada biomarcador los resultados pueden ser valores anormales (+) o valores dentro de los límites normales (-). La combinación de biomarcadores y resultados dan lugar a ocho perfiles de biomarcadores (ver **Tabla 22**). Desde un punto de vista etiológico, la EA con demencia quedaría establecida si se dan alguno de estos perfiles de biomarcadores: A+T+(N)- o A+T+(N)+.

Tabla 22. Perfiles de biomarcadores en personas con demencia

		Estado cognitivo: Demencia
Perfiles AT(N)	A-T-(N)-	Normalidad para biomarcadores EA con demencia
	A+T-(N)-	Cambio Patológico Asociado a Alzheimer con demencia
	A+T+(N)-	EA con demencia
	A+T+(N)+	EA con demencia
	A+T-(N)+	Cambio Patológico Asociado a Alzheimer concomitante con sospecha de Cambio Patológico No Asociado a la EA
	A-T+(N)-	Cambio Patológico No Asociado a la EA
	A-T-(N)+	
	A-T+(N)+	
A-T+(N)+		

Nota. A = Amiloidosis; T = Patología tau; N = Neurodegeneración; + = valores anormales presentes; - = valores normales presentes; EA = Enfermedad de Alzheimer. Adaptado de "NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease", Jack et al., 2018, *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 14, p.51. Derechos reservados [2018] por Alzheimer's Dement

Respecto a los criterios propuestos por IWG-2 (Dubois et al., 2014), existen aspectos coincidentes con la revisión NIA-AA (2018). El principal punto de convergencia es la necesidad de constatar la presencia de A+/T+ para definir la EA como presente. Otro punto en común entre ambos criterios es la inespecificidad que otorgan tanto al hipometabolismo como a la atrofia cortical y por tanto su no idoneidad para apoyar el diagnóstico clínico de la EA. A pesar del acercamiento manifiesto existen diferencias entre IWG-2 y el RF. La posición que mantiene la IWG-2 sobre la EA como entidad sigue siendo compatible con una definición clínico-patológica, con un requerimiento de fenotipo clínico y existencia de positividad para biomarcadores de amiloide y patología tau. Por el contrario, el NIA-AA inicia un cambio de paradigma al instar a realizar un diagnóstico en base exclusivamente a la positividad de biomarcadores A+/T+, sin necesidad de presentar un fenotipo clínico específico y la presencia de DCL o demencia únicamente informa de grado de severidad del deterioro cognitivo a consecuencia de la neuropatología subyacente.

2.3 Neuropatología

Durante mucho tiempo la función principal del examen neuropatológico ha sido confirmar o refutar el diagnóstico clínico de la EA a través de autopsia. Sin embargo, en 2012 el NIA-AA actualiza las guías para el diagnóstico neuropatológico de la EA y se asume que los procesos patofisiológicos de la enfermedad comienzan décadas antes de la aparición de los síntomas clínicos (Hyman et al., 2012; Montine et al., 2012). En dicha actualización se define que la carga patológica de la EA se basa en la presencia y extensión de las placas A β , ONF y PN. Con el propósito de aunar criterios, los autores proponen un sistema de estadiaje de los tres rasgos patológicos distintivos de la EA que se evaluarían individualmente en un sistema de estadiaje de tres niveles (Sistema ABC), para asignar la probabilidad con la que los cambios patológicos subyacentes observados correlacionan con los síntomas clínicos (ver **Tabla 23**).

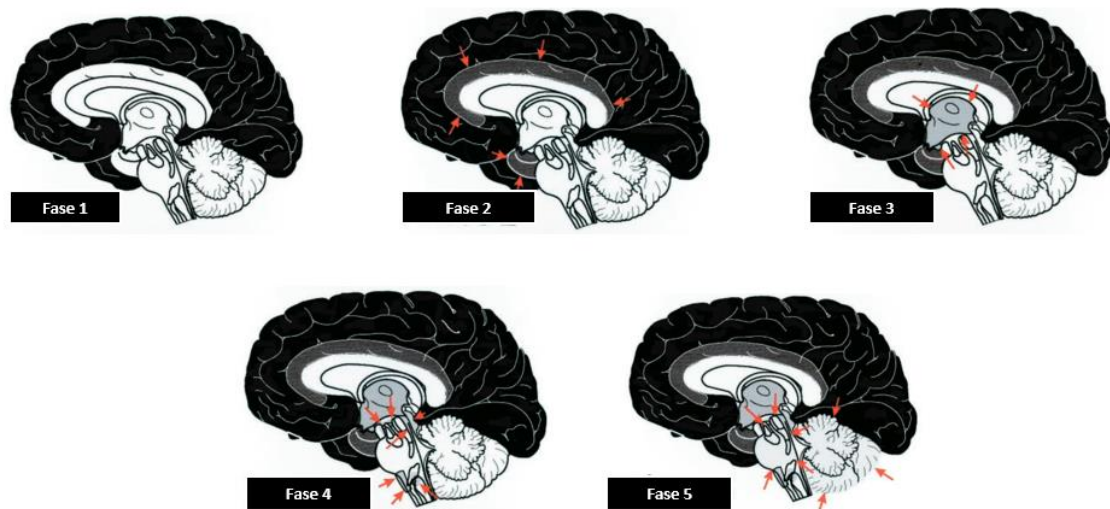
Tabla 23. Sistema de Estadiaje ABC

A – Puntuación placa Aβ (Thal)	B – Puntuación ONF (Etapas de Braak y Braak)	C – Puntuaciones de PN (CERAD)
A0 – No placa A β	B0 – No ON o filamentos	C0 – Ausencia de PN
A1 – Fase 1 o 2 de Thal	B1 – Etapa de Braak I o II	C1 – Escasas PN
A2 – Fase 3 de Thal	B2 – Etapa de Braak III o IV	C2 – Moderadas PN
A3 – Fase 4 o 5 de Thal	B3 – Etapa de Braak V o VI	C3 – Frecuentes PN

Nota. A β = proteína beta amiloide; ONF = Ovillos Neurofibrilares; PN = Placas Neuríticas; CERAD = Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. Adaptado de "National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: a practical approach", Montine et al., 2012, *Acta Neuropathologica*, 123, p. 18. Derechos reservados [2012] por Springer Link.

La hipótesis de la cascada amiloide sugiere que la acumulación de A β extracelular es el evento inicial que desencadena una serie de procesos que conducen a la neurodegeneración y a la demencia (Hampel et al., 2023; Hardy y Higgins, 1992). Se ha podido observar cómo en el cerebro de las personas con EA coexisten diferentes formas de depósito de A β , siendo las más habituales las placas seniles y las placas difusas. Thal et al. (2002) desarrollan un modelo de propagación predecible de placas de A β en cinco fases (ver **Tabla 23**). Durante la fase 1, pueden observarse depósitos tempranos en las zonas del neocórtex. En la fase 2, se constataría un aumento de placas en regiones límbicas (corteza entorrinal y subículo). En la fase 3, existiría una propagación de placas A β hacia estructuras subcorticales (ganglios basales y tálamo). En la fase 4, las placas A β se propagarían hacia el tronco cerebral (mesencéfalo, protuberancia y bulbo raquídeo). Finalmente, en la fase 5 la dispersión de las placas A β alcanzaría la corteza cerebelosa (ver **Figura 9**).

Figura 9. Representación gráfica del modelo de dispersión de placas A β de Thal y cols.



Nota. Adaptado de “Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD”, Thal et al., 2002, *Neurology*, 58, p. 1795. Derechos reservados [2002] AAN Enterprises.

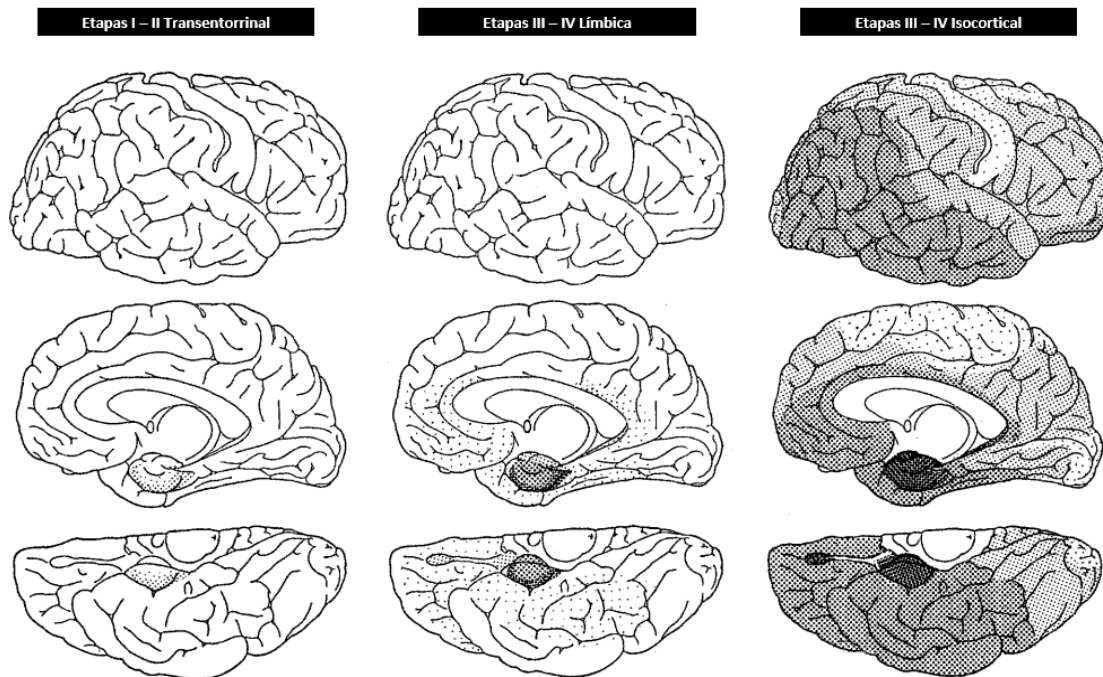
Thal y col. concluyen que las fases 1-3 corresponderían a la EA preclínica. Desde el punto de vista clínico, algunos estudios señalan que las fases del modelo no muestran relación con declive cognitivo o predicción de demencia (Tsartsalis et al., 2018; Wharton et al., 2019) y, en comparación con otros componentes del estadiaje ABC, la parte A es la que muestra una menor correlación con atrofia cortical y funcionamiento cognitivo (Malpetti et al., 2022; Qiu et al., 2018; Serrano-Pozo et al., 2016).

La proteína tau es el segundo hallazgo más importante en la EA y su presencia se puede constatar en forma de agregados de proteína que forman ONF (Grundke-Iqbal et al., 1986; Kosik et al., 1986; Rudrabhatla et al., 2011).

Braak et al. (1991b) estudiaron 83 cerebros para identificar un patrón de dispersión de los agregados de proteína tau (ver **Tabla 23**). Hallaron que la dispersión de ONF sigue un patrón específico que comienza en la región transentorrinal de la formación hipocampal (etapa I) para avanzar hasta el subículo (etapa II). Estas etapas son llamadas *transentorrinales*. Durante la etapa III, la enfermedad progresa y los ONF comienzan a estar presentes en el córtex entorrinal y en la capa de células piramidales del hipocampo. Consecuentemente, los ONF comienzan a ocupar la corteza temporal inferior. En la etapa IV, se pueden observar altas concentraciones de ONF en la corteza temporal superior y

corteza frontal. Las etapas III y IV son llamadas *límbicas*. Finalmente, en las etapas V y VI, conocidas como *isocorticales*, se produce una intensificación de los cambios en el hipocampo y un aumento de la presencia de ONF de las áreas asociativas primarias y secundarias. Durante la etapa V o periestriada, se producen cambios significativos en el córtex occipital. La expansión de ONF termina en la etapa VI o estriada (ver **Figura 10**).

Figura 10. Patrón de distribución de ONF a lo largo de las seis etapas propuestas por Braak y Braak



Nota. Adaptado de “Neuropathological staging of Alzheimer-related changes”, Braak y Braak (1991b), *Acta Neuropathologica*, 82, p. 246. Derechos reservados [1991] Springer Verlag.

Desde el punto de vista clínico, las etapas I-II corresponderían a personas cognitivamente asintomáticas o con problemas leves de memoria mientras que las etapas V-VI muestran correlación significativa con las alteraciones cognitivas en la demencia (Biel et al., 2021; Ossenkoppele et al., 2016; Therriault et al., 2022). La descripción de tautopatologías, con distribución similar en cuanto a ONF en ausencia de placas A β (Crary et al., 2014; Lowe et al., 2018), con un efecto inocuo sobre la cognición (Walker et al., 2021; Walker et al., 2021), ha destacado la importancia de la sinergia entre A β y proteína tau, pues ni las placas A β (Dickson et al., 1992; Mufson et al., 2016) ni los ONF (Chen et al., 2021; Iida et al., 2021) en solitario se asocian con atrofia y deterioro cognitivo. El efecto sinérgico

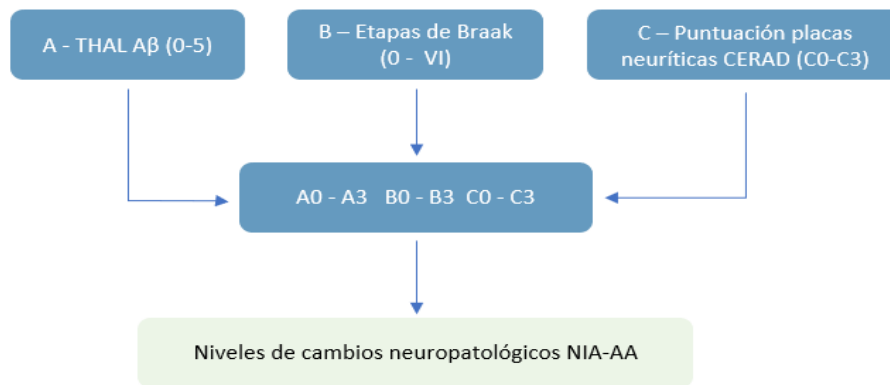
entre ambas proteínas podría suponer una comprensión más completa de la patofisiología de la EA.

Las placas neuríticas (PN) se han propuesto como un tipo específico de cambio neuropatológico asociado a la EA que podría ser clave en la interacción entre placas A β y proteína tau (Nelson et al., 2009, 2012). En 1986, el *National Institute of Aging* crea el *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* (en adelante, CERAD) para desarrollar medidas estandarizadas para pacientes con EA (Fillenbaum et al., 1997). Entre las medidas propuestas destacan la creación de una batería neuropsicológica breve (Fillenbaum y Mohs, 2023; Fillenbaum et al., 2008), un protocolo para el uso neuroimagen (Davis et al., 1992) y un protocolo de evaluación neuropatológica (Mirra et al., 1991). El esquema de estadiaje propuesto por Mirra y cols. (1991) clasifica la presencia de PN en función de la concentración de estas, siendo escasas (C1), moderadas (C2) o frecuentes (C3) (ver **Tabla 23**).

Los estudios que correlacionan cognición y la parte C del Sistema ABC son escasos. Serrano-Pozo et al. (2016) hallaron correlaciones entre la frecuencia de PN y puntuaciones más bajas en el MMSE y más altas en la *Clinical Dementia Rating* (en adelante, CDR). Qiu et al. (2018), utilizando el *Everyday Cognition Test*, hallaron correlaciones entre cantidad de PN y los subtest de memoria, lenguaje, habilidades visoespaciales, planificación y organización.

La combinación de los diferentes cambios neuropatológicos asociados a la EA da lugar a un proceso diagnóstico con diferentes niveles de certeza (ver **Figura 11**). De tal manera que el estadiaje ABC establece cuatro niveles de cuantificación neuropatológica: no presentes, bajos, intermedios y altos (Hyman et al., 2012). Por ejemplo, una comunicación neuropatológica A0, B0, C0 correspondería una exploración neuropatológica anodina o sin presencia de cambios neuropatológicos de la EA. Por el contrario, un reporte A3, B3, C3 indicaría el nivel más alto de cuantificación neuropatológica.

Figura 11. Ruta de la combinación de diferentes características patológicas que permite una clasificación de cambios neuropatológicos asociado a la EA según las directrices de la NIA-AA



Nota. A β = proteína beta amiloide; CERAD = Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. Adaptado de "Neuropathology of the Alzheimer's continuum: an update", Jellinger 2020, *Free Neuropathology*, 1, p. 16. Derechos reservados [2020] Free Neuropathology CC BY 4.0.

La propuesta de los criterios NIA-AA para el examen neuropatológico se han sometido a diferentes estudios para su validación clínica y con fines de investigación. Dichos criterios han mostrado una adecuada sensibilidad y especificidad para distinguir EA de casos no-EA, EA preclínica y controles, así como una adecuada fiabilidad interjueces (Montine et al., 2016; Thal et al., 2019; Thal et al., 2013). Este hecho ha permitido armonizar el examen neuropatológico, disminuyendo la variación en los métodos de valoración y favoreciendo la comparación de hallazgos entre cohortes.

Por otra parte, los estudios de autopsia en diferentes cohortes comunitarias han puesto de manifiesto la presencia de alta variabilidad neuropatológica, mostrando una frecuente concurrencia de patología vascular y cambios neuropatológicos más allá de las proteinopatías clásicas de la EA. Kapasi et al. (2017), tras analizar las cohortes *Religious Order Study* y *Memory Aging Project*, sitúan que la comorbilidad neuropatológica de la EA con otros hallazgos neuropatológicos o patología vascular tiene lugar en el 50% de los casos. En la mayoría de las observaciones que presentan patología mixta se ha observado la presencia de hallazgos neuropatológicos como la α -sinucleína, proteína TDP-43, granos argirófilos y tautopatologías, mientras que la patología vascular se caracteriza por la presencia de microinfartos corticales y subcorticales e infartos lacunares (Boyle et al., 2018; DeTure y Dickson, 2019; Mehta y Schneider, 2021). Se ha identificado la edad como factor relacionado directamente con la existencia de patología

mixta (Jellinger y Attems, 2015; Kapasi et al., 2017; Robinson et al., 2018). Estos hallazgos han llevado a plantear la hipótesis de que la EA no sea una enfermedad tan homogénea como se pensaba, sino un constructo que aglutina diferentes subtipos biológicos de EA con variabilidad en dimensiones ortogonales como la cantidad y grado de cambios neuropatológicos (severidad) y la forma en que esos cambios afectan a diferentes áreas cerebrales (tipicidad) (Ferreira et al., 2020; Mohanty et al., 2022).

2.4 Manifestaciones cognitivas de la EA

La distribución anatómica de los cambios neuropatológicos de la EA a lo largo del tiempo causará hipometabolismo y atrofia cerebral, dando lugar a la expresión del fenotipo clínico de la EA y a una progresiva pérdida de capacidad funcional. El perfil neuropsicológico de la EA se caracteriza por alteraciones en dominios como la memoria declarativa, la atención y funciones ejecutivas, habilidades visoespaciales, praxias y el lenguaje (Besser et al., 2019; Fredes-Roa et al., 2022; Peña-Casanova et al., 2012; Weintraub et al., 2012). A continuación, se revisan las principales alteraciones en cada dominio cognitivo que caracterizan la enfermedad desde un punto de vista cognitivo.

2.4.1 Memoria declarativa

La memoria declarativa es el sistema mnésico que permite recordar hechos y eventos. Habitualmente, se subdivide en: memoria episódica y memoria semántica. El primero englobaría la capacidad para recordar eventos en su contexto original, mientras que el segundo haría referencia a la capacidad de retener el conocimiento organizado de las palabras, significados, conocimientos y sus relaciones (Squire, 2004; Tulving, 1972). Desde la fase inicial de la EA, ambos tipos de memoria presentan diferencias cuantitativas y cualitativas respecto al deterioro cognitivo asociado a la edad, debido en gran medida a los cambios neuropatológicos que afectan a estructuras como el lóbulo temporal medial, el hipocampo, la corteza entorrinal, y las conexiones con regiones neocorticales anteriores y posteriores (Bondi et al., 2017; Braak y Braak, 1991b; Nielsen et al., 2019; Nyberg, 2017; Salmon y Bondi, 2009; Verma y Howard, 2012).

La alteración de la memoria episódica es una de las características definitorias de la EA en su presentación típica y criterio diagnóstico esencial para todas las clasificaciones diagnósticas actuales (APA, 2013, 2022; Dubois et al., 2014; McKhann et al., 2011). De acuerdo con Weintraub et al. (2012), la alteración mnésica prototípica de la EA es compatible con amnesia anterógrada, cursando con incapacidad para aprender y recordar nueva información. Dicha alteración se constata a través de múltiples pruebas neuropsicológicas como las listas de aprendizaje de palabras que permiten analizar los procesos de adquisición, consolidación y recuperación de la información (Albert et al., 2011; Dubois et al., 2010; Peña-Casanova et al., 2012). La administración de este tipo de pruebas neuropsicológicas en personas con EA ha constatado problemas de adquisición de nuevas palabras con escaso beneficio de múltiples ensayos de aprendizaje (Grenfell-Essam et al., 2018; Hammers et al., 2022; Perri et al., 2005; Ribeiro et al., 2007), efecto primacía reducido y efecto recencia preservado pero condicionado a la progresión de la enfermedad (Carlesimo et al., 1996; Moser et al., 2013; Pepin y Eslinger, 1989), olvido rápido del material aprendido (Bondi et al., 2008, 2017; Delis et al., 1991; Welsh et al., 1991), mayor número de intrusiones durante el recuerdo (Graves et al., 2019) y escaso beneficio de las pistas semánticas sobre el recuerdo (Grober et al., 2010; Sarazin et al., 2007). Por todo ello, diferentes grupos de investigación han constatado la existencia un déficit mnésico en la EA que abarcaría los procesos de adquisición, consolidación y recuperación de la información (Bussè et al., 2017; Genon et al., 2013; Koen y Yonelinas, 2014; Perri et al., 2005).

De forma análoga, la memoria episódica visual presenta déficits en la EA detectables a través de un amplio conjunto de pruebas neuropsicológicas. De hecho, los grupos con EA obtienen un rendimiento disminuido en recuerdo demorado respecto a adultos sanos y grupos con DCL en pruebas como la Figura Compleja de Rey (Hirni et al., 2013), Test de Retención Visual de Benton (Han et al., 2015), Test Conductual de Memoria de Rivermead (Bolló-Gasol et al., 2014), Test Breve de Memoria Visuoespacial Revisado (Hammers et al., 2022), Test de los Paisajes (Valls-Pedret et al., 2011) o Test Visoconstructivo de Viena (Knechtel y Lehrner, 2023). Mediante estudios con MRI estructural se ha obtenido evidencia de correlación entre peor rendimiento en pruebas

neuropsicológicas que evalúan memoria episódica visual y menor volumen de las regiones hipocampales CA1 y subículo (Huang et al., 2020; Zammit et al., 2017).

La memoria semántica muestra un funcionamiento deficitario desde las fases más tempranas de la EA tanto por la exposición a cambios neuropatológicos en áreas cerebrales críticas como por la afectación de otros dominios cognitivos necesarios para su implementación. La exploración de la memoria semántica se realiza a través de pruebas neuropsicológicas que permiten analizar el acceso léxico-semántico como tareas de fluencia verbal semántica, reconocimiento de personas famosas o tareas de denominación por confrontación visual. Las personas con EA muestran menor rendimiento en tareas de denominación por confrontación visual y obtienen menos ventaja de pistas semánticas que los grupos DCL y adultos sanos (Balthazar et al., 2008; Lehrner et al., 2017; Vogel et al., 2014). Respecto a pruebas que solicitan el nombre de personas famosas se ha hallado menor rendimiento en grupos EA que en adultos mayores sanos, pero no respecto a DCL, tanto en pruebas verbales como visuales para los mismos ítems (Joubert et al., 2010). Las personas con EA obtienen menor número de palabras correctas en pruebas de fluencia verbal semántica tanto en comparación con adultos mayores sanos (Fagundo et al., 2008; Raoux et al., 2008; Saranpää et al., 2022; Troyer et al., 1998) como con DCL (Alegret et al., 2018; Carter et al., 2012; Drummond et al., 2015, 2019; García-Herranz et al., 2020; Maseda et al., 2014; Mirandez et al., 2017; Paula et al., 2018). Por todo ello, el acceso e integridad del conocimiento semántico se encuentra comprometido en la EA.

2.4.2 Atención y Funciones ejecutivas

Hasta hace 20 años los déficits en las funciones ejecutivas no se consideraban una afectación característica de las etapas iniciales de la EA, sin embargo, las investigaciones realizadas en los últimos años han ido cambiando esta visión al constatar la existencia de alteraciones tempranas a través de diferentes pruebas y tareas cognitivas (Allain et al., 2013; Guarino et al., 2019; Kaiser et al., 2018). Actualmente, se considera que la disfunción atencional y ejecutiva en las personas con EA se sitúa entre el 64-87% de los casos en las etapas leve y moderada (D'Onofrio et al., 2018; Godefroy et al., 2016;

Swanberg et al., 2004). De hecho, las disfunciones atencionales y ejecutivas en personas con EA se han asociado a mayor interferencia en la realización de actividades de la vida diaria, empeorando su calidad de vida, estado neuropsiquiátrico y aumentando la sobrecarga del cuidador (Godefroy et al., 2016; Guarino et al., 2019; Poulin et al., 2017; Rouch et al., 2020).

De acuerdo con Diamond (2013), las pruebas de evaluación neuropsicológica más utilizadas para la evaluación de las funciones ejecutivas son el Test de Stroop, el Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin, las tareas Go/No-Go y la Tarea de Flancos.

El uso del Test de Stroop y el análisis de la precisión en las respuestas, tiempo de reacción y sensibilidad a la interferencia han puesto de manifiesto la existencia de diferencias entre pacientes con EA y adultos cognitivamente sanos. Los grupos de personas con EA tienden a presentar menor número de respuestas correctas (Chen et al., 2013; Huang et al., 2017; Peltsch et al., 2014; Sánchez-Benavides et al., 2014), mayores tiempos de reacción (Bélanger et al., 2010; Hutchison et al., 2010; Tse et al., 2010) y mayor sensibilidad a la interferencia (Li et al., 2009; Stawarczyk et al., 2012; Tse et al., 2010; Yun et al., 2011) que los adultos mayores cognitivamente sanos. Por todo ello, parece que las personas con EA tendrían mayor dificultad para inhibir respuestas automáticas a estímulos irrelevantes.

Los estudios que utilizan el Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin para evaluar la flexibilidad cognitiva se centran en el análisis del número de categorías completadas, número de errores perseverativos, número de errores no perseverativos y número total de errores. Los resultados obtenidos a través de diversos estudios son heterogéneos en la comparación de rendimientos entre la EA y adultos mayores sin envejecimiento patológico. Se han comunicado resultados que señalan tanto la existencia de un menor número de categorías completadas por personas con EA (Chen et al., 2009; Chiu et al., 2014) como la ausencia de diferencias cuando se comparan con adultos mayores cognitivamente sanos (Huang et al., 2017; Peltsch et al., 2014). Estas discrepancias también se han obtenido en la comparación entre grupos y errores perseverativos; encontrando mayor número de errores en las personas con EA (Bhutani et al., 1992; Chen et al., 2009; Redondo et al., 2016) y ausencia de diferencias (Chiu et al., 2014;

Huang et al., 2017; Peltsch et al., 2014). Algunos estudios han hallado un ligero número mayor de errores no perseverativos en las personas con EA respecto a los cometidos por adultos sanos (Bhutani et al., 1992; Nagahama et al., 2003).

La evaluación de la inhibición de respuestas motoras mediante las tareas Go/No-Go ha determinado la existencia de diferencias de rendimiento entre personas con EA y cognitivamente sanas cuando se comparan la precisión de las respuestas y los tiempos de reacción. Así, cuando se analizan los errores de precisión con la comisión de falsas alarmas se han obtenido resultados indicativos de mayor número de este tipo de respuestas en el grupo EA (Rochat et al., 2013), aunque en otros estudios no se han hallado diferencias (Amieva et al., 2002; Collette et al., 2007; Stawarczyk et al., 2012). Los resultados obtenidos en los análisis de los tiempos de reacción muestran una inconsistencia similar a la hallada en la precisión de las respuestas. Algunos estudios han señalado la existencia de mayores tiempos de reacción en personas con EA en comparación adultos mayores (Amieva et al., 2002; Collette et al., 2007) y otros estudios no hallaron diferencias (Rochat et al., 2013; Stawarczyk et al., 2012).

Finalmente, el uso de la Tarea de Flancos de Eriksen y Eriksen (1974) permite medir la atención selectiva y la habilidad para controlar o ignorar la información conflictiva. El análisis del rendimiento en esta tarea se basa en las medidas de tiempos de reacción y la precisión de las respuestas. Como se ha señalado en otras pruebas, algunos estudios han hallado diferencias entre personas con EA y cognitivamente sanas obteniendo tiempos de reacción mayores en las personas con demencia (Chen et al., 2017; Sanders et al., 2018; Wang et al., 2013), pero no en otros estudios (Collette et al., 2007; Stawarczyk et al., 2012). En relación con las respuestas erróneas, el grupo de Wang et al. (2013) halló que los pacientes con EA mostraron un mayor número de errores que el grupo de personas sanas.

En síntesis, puede afirmarse la existencia de una amplia disfunción ejecutiva que abarca diferentes procesos de alto nivel en la EA. Probablemente la integridad de los procesos inhibitorios a través del Test de Stroop sea el proceso donde la evidencia de la disfunción es más sólida. Sin embargo, también se ha podido constatar la presencia de discrepancias entre estudios para otros procesos ejecutivos como la flexibilidad

cognitiva, inhibición de la respuesta motora y atención selectiva. Algunos autores han señalado la dificultad intrínseca de algunas pruebas como el Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin, dificultades en la comprensión o memorización de las instrucciones de la prueba, diferencias en el nivel de deterioro de las personas participantes con EA entre estudios o el impacto que tienen procesos de bajo nivel como los componentes más básicos de la atención o la velocidad de procesamiento en la ejecución de pruebas cognitivamente demandantes (Guarino et al., 2019; Kaiser et al., 2018; Sanders et al., 2018).

A nivel cerebral, la alteración de las funciones ejecutivas en la etapa inicial de la EA vendría determinada por el nivel de atrofia en el córtex prefrontal. Por ello, la exposición a los cambios neuropatológicos y la consecuente atrofia provocaría la alteración de procesos inhibitorios y atencionales como la atención dividida y sostenida (Amieva et al., 2004; Bélanger et al., 2010; Hutchison et al., 2010).

2.4.3 Habilidades visoespaciales

De acuerdo con Lenoir y Siéhoff (2019), la percepción visual es la principal forma en la que los seres humanos reúnen información sobre el mundo circundante a través de los ojos y su alteración puede afectar negativamente a la calidad de vida de las personas con EA. Se ha señalado que las alteraciones visoespaciales causarían dificultades en la percepción de rostros (Lavallée et al., 2016), para la conducción de vehículos (Hird et al., 2016; Quintas et al., 2023), en el reconocimiento de objetos (Lenoir y Siéhoff, 2019) e incrementaría el riesgo de caídas (Oki et al., 2021). Por otra parte, se ha señalado la influencia de la disfunción visoespacial en otras funciones cognitivas, distorsionando los resultados de pruebas neuropsicológicas que utilizan material visual (Lenoir y Siéhoff, 2019; Nagahama et al., 2022).

Las alteraciones visoespaciales emergen de forma temprana en el curso de la EA y afectarían al 20-43% de los pacientes (Pal et al., 2016; Quental et al., 2013; Salimi et al., 2018). Se han descrito alteraciones visoespaciales asociadas a red occitotemporal o vía del “*qué*”, en el Test de los 15-O (Alegret et al., 2009, 2012) y VOSP (Huang et al., 2019; Nordlund et al., 2005; Quental et al., 2013). Por otra parte, se han hallado alteraciones

visoespaciales en la vía del dónde asociada a la red occipitoparietal en el que los grupos EA muestran rendimientos deficitarios en pruebas como el JLO (Han et al., 2015; Huang et al., 2019).

Se ha señalado que la valoración visoespacial podría representar un marcador de progresión del deterioro cognitivo en la EA dado su declive lineal a lo largo del curso de la enfermedad (Berente et al., 2022; Salimi et al., 2018).

2.4.4 Praxias

Las praxias representan una función cognitiva esencial para el funcionamiento de la persona con EA debido a que su alteración puede condicionar el uso de objetos cotidianos, la realización de actividades de la vida diaria e interferir en la realización de gestos con intención comunicativa. A pesar de su importancia y su alteración en etapas iniciales de la enfermedad, su valoración se encuentra infrarrepresentada en comparación con otras funciones cognitivas (Vakkila y Jehkonen, 2023). Además, la presencia de apraxia se ha mostrado útil en el diagnóstico diferencial entre la EA y la demencia frontotemporal (Ahmed et al., 2016; Chandra et al., 2015; Johnen et al., 2018; Reul et al., 2017), la demencia vascular subcortical (Ozkan et al., 2013), la degeneración corticobasal (Chandra et al., 2015) y otras causas psiquiátricas que cursan con deterioro cognitivo (Yliranta et al., 2023).

La apraxia en la EA es una afectación cognitiva altamente prevalente y la comparación entre estudios ha señalado la existencia de resultados variables en función de los subtipos y gravedad de la demencia. Así, la apraxia ideomotora se ha mostrado como el subtipo de apraxia más prevalente (100% de los casos) (Derouesné et al., 2000), seguido por la apraxia ideatoria (32-84%) (Ahmed et al., 2016; Reul et al., 2017), orofacial (40-88%) (Cera et al., 2013) y constructiva (37-80%) (Chandra et al., 2015; Reul et al., 2017). Se ha observado la asociación entre apraxia y EA en todas las etapas de la enfermedad y un aumento de la prevalencia en función de la gravedad, siendo la apraxia ideomotora, para vestir y constructiva los tipos más tempranos en emerger en el curso evolutivo, mientras que la apraxia bucofaríngea y de la marcha aparecerían en fases más avanzadas

de la enfermedad (Chandra et al., 2015; Lesourd et al., 2013; Pelegrín-Valero y Olivera-Pueyo, 2008; Smits et al., 2014; Vakkila y Jehkonen, 2023).

Desde un punto de vista anatómico cerebral, la praxia requiere la participación de diferentes áreas cerebrales formando una red distribuida fronto-parieto-temporal (Niessen et al., 2014; Spunt et al., 2011; Spunt y Lieberman, 2012; Osiurak et al., 2021; Van der Stigchel et al., 2018; Van Overwalle y Baetens 2009). Por ello, la afectación de áreas temporoparietales durante las etapas iniciales de la EA provocaría alteraciones prácticas, siendo frecuentes la apraxia ideomotora e ideatoria (Cecato et al., 2018; Johnen et al., 2016; Li et al., 2016) y la apraxia constructiva (Cecato et al., 2018; Van der Stigchel et al., 2018). Posteriormente, la afectación de la ínsula izquierda provocaría apraxia bucofaríngea (Cera et al., 2013; Kusch et al., 2018) y la afectación de áreas frontales mesiales causaría la aparición de apraxia de la marcha (Pereira et al., 2016).

2.4.5 Lenguaje

A pesar de que el deterioro de la memoria episódica se considera una característica nuclear de la EA, el lenguaje constituye un dominio que presenta una alteración precoz durante la fase prodrómica con empeoramiento progresivo durante la fase clínica de la demencia (Bastin y Salmon, 2014; Pereira et al., 2018; Szatlóczy et al., 2015). Las personas con EA mantienen un discurso fluido en las etapas tempranas de la enfermedad que contrasta con la existencia de dificultades para encontrar la palabra correcta, con intentos de compensación a través del uso de parafasias y circunlocuciones. En etapas intermedias la persona con EA comienza a presentar dificultades para expresar sus pensamientos con palabras lo cual dificulta su comunicación con otros y que clásicamente se ha denominado "*habla vacía*" (Nicholas et al., 1985). Posteriormente, en las últimas etapas de la EA, acontecen la disartria, ecolalia y falta de coherencia, hasta llegar a presentar mutismo y déficit severo de comprensión, incapacitando la interacción con otras personas (Klimova et al., 2015; Martínez-Nicolás et al., 2019; Szatlóczy et al., 2015).

Una de las alteraciones más frecuentes en la EA es el acceso léxico-semántico que permite encontrar el nombre de un concepto, activar los candidatos fonológicos y

selección del ejemplar adecuado. En personas con EA, esta alteración se pone de manifiesto presentando mayor tiempo de respuesta o dificultades para encontrar la palabra (Szatlóczki et al., 2015). La exploración del acceso léxico-semántico se realiza a través de pruebas fluencia verbal y tareas de denominación por confrontación visual.

El uso de pruebas de fluencia verbal semántica ha permitido probar una mayor alteración en el rendimiento de pruebas de fluencia verbal semántica respecto a fonéticas en personas con EA (Chasles et al., 2019; Clark et al., 2009; Haugrud et al., 2011; Henry et al., 2004; Weakley y Schmitter-Edgecombe, 2014; Wright, 2022). Las personas EA obtienen menor número de palabras correctas que los adultos mayores sanos (Fagundo et al., 2008; Raoux et al., 2008; Saranpää et al., 2022; Troyer et al., 1998). Además del número de aciertos, Troyer et al. (1998) crearon un método de evaluación donde se consideraba el número de ítems en una subcategoría (p. ej. número de animales ovíparos), que se relacionaría con la integridad del almacén semántico y dependería del lóbulo temporal, y el número de cambios de subcategoría (p. ej. de pájaros a peces), relacionado con procesos de control ejecutivo con mayor representación en áreas frontales. En comparación con adultos mayores sanos, el grupo EA tiende a manifestar un menor número de subcategorías (Fagundo et al., 2008; Troyer et al., 1998) y de cambios de subcategoría (Chi et al., 2014; Haugrud et al., 2011; Saranpää et al., 2022). Además, Saranpää et al. (2022), encuentran que el grupo EA regresa con menor frecuencia a una subcategoría ya utilizada en comparación con los grupos adultos sanos y DCLa. Las autoras de este estudio concluyen que la frecuencia con la que se regresa a una subcategoría puede tener utilidad para comprender las diferencias entre personas sanas y con deterioro cognitivo. En esta línea, García-Herranz et al. (2020), subrayan la capacidad de diferenciación cognitiva de la categoría animal para distinguir a las personas cognitivamente sanas de las personas con DCL y EA temprana, logrando una tasa de precisión del 98.1% y el 98.5%, respectivamente. Además, la categoría animales superó a otras categorías, como la fluidez fonética verbal de la letra P, plantas, prendas de vestir y medios de transporte, a la hora de discriminar entre los perfiles cognitivos.

La administración de tareas de denominación por confrontación visual ha permitido la detección tanto de alteraciones anómicas como de la producción del lenguaje oral y

escrito a pesar de la preservación de la sintaxis en la fase temprana de la EA. Silagi et al. (2015), tras administrar el Test de Denominación de Boston, hallan un rendimiento inferior de los grupos EA leve y moderado en comparación con el grupo de adultos mayores sanos. Además, la capacidad de denominación empeora con la progresión de la enfermedad produciéndose mayor número de parafasias semánticas y de errores sin respuesta (anomia pura). Los autores concluyen que, además de las disfunciones léxico-semánticas, la afectación de las habilidades visoespaciales puede ser un factor condicionante de algunos errores cometidos por las personas con EA más avanzada.

Las tareas de producción del lenguaje oral y escrito se basan en la descripción de imágenes para evaluar el lenguaje conectivo. De acuerdo con Mueller et al. (2018), la gravedad del deterioro cognitivo correlaciona con descripciones más imprecisas del significado de la imagen. Estas medidas, como la *lámina del robo de galletas* (Goodglass et al., 2005), discriminan entre adultos sanos y personas con EA, y no correlaciona con tareas de fluencia verbal o de denominación de nombres. Los autores sugieren que la ejecución de tareas de lenguaje conectivo requeriría la implicación de procesos cognitivos que irían más allá de los pertinentes para el desempeño en tareas de fluencia verbal y de denominación.

Si las alteraciones lingüísticas observadas en la EA se deben a una degradación léxica o a un problema de acceso a una red semántica preservada es una cuestión que se debate en la actualidad. Algunos autores han señalado que existe una degradación semántica (Hodges et al., 1992; Ivanova et al., 2013; Joubert et al., 2010) mientras que otros señalan la existencia de un problema de acceso (Balthazar et al., 2008; Lin et al., 2014). El principal apoyo a la hipótesis de degradación semántica es la consistencia de deficiencias en la organización semántica que se encuentran en diferentes tareas (denominación y fluencia verbal) (Martínez-Nicolás et al., 2019). La hipótesis de un problema de acceso ha obtenido apoyo a través de estudios donde los pacientes con EA muestran mejoras en su rendimiento mediante el uso de pistas fonéticas, señalando que la red semántica seguiría intacta. En contra de esta hipótesis se han hallado resultados que indican que tanto adultos sanos como personas con EA leve y moderada presentan dificultades en el acceso conceptual y fonológico, sin embargo, únicamente obtienen mayor aprovechamiento de las pistas fonéticas las personas con EA leve y con mayor

nivel premórbido de educación (Cerbone et al., 2020; Moayedfar et al., 2021). Ante la falta de consenso, han surgido visiones integradoras en las que se propone que en las fases iniciales de la EA existirían problemas de recuperación léxica y según avanza la enfermedad se producirían alteraciones en el conocimiento conceptual (Salehi et al., 2017).

Finalmente, el uso de técnicas de análisis de la voz y el habla está permitiendo explorar la producción oral del discurso de las personas con EA. Algunos estudios señalan que el habla en la EA se caracteriza por un mayor número de pausas y mayor tiempo de fonación, así como por la presencia de alteraciones en el ritmo y tono (De Looze et al., 2021; De Looze et al., 2018; Pastoriza-Domínguez et al., 2022). Se ha hallado relación entre la existencia de alteraciones en los parámetros acústicos y pruebas de fluencia verbal, señalándose la alteración de acceso al léxico como causa subyacente (Meilan et al., 2018), aunque también se ha relacionado al funcionamiento ejecutivo, visoespacial y episódico (De Looze et al., 2021). El análisis de los parámetros orales del habla permitiría distinguir a adultos mayores sanos de personas con EA, siendo una herramienta de diagnóstico en el futuro (Chen et al., 2021; Martinc et al., 2021; Meilan et al., 2018; Pastoriza-Domínguez et al., 2022).

En resumen, el lenguaje constituye una de las primeras alteraciones en la EA presentando déficits que afectan a la totalidad del sistema lingüístico, siendo la gravedad del deterioro cognitivo y la interacción con procesos como la memoria semántica o la función ejecutiva, las variables que contribuyen a su degradación. La distribución cerebral del lenguaje a través de redes neuronales amplias, la presencia de cambios neuropatológicos de la EA en el área temporal, provocan la aparición de los déficits lingüísticos desde fases tempranas de la enfermedad.

2.5 Biomarcadores en la EA clínica

2.5.1 Biomarcadores basados en A β

Los primeros estudios realizados para analizar los biomarcadores en vivo se centran en la extracción y análisis de LCR en pacientes con diagnóstico clínico de EA. En el LCR se puede observar la disminución de concentración de A β ₄₂ a consecuencia de la

acumulación de amiloide cerebral (Seppälä et al., 2012; Tapiola et al., 2009). En un metaanálisis de 231 estudios se concluye que $A\beta_{42}$, t-tau y p-tau son biomarcadores que discriminan de forma sólida a los pacientes con EA de los controles sanos (Olsson et al., 2016).

Tras el descubrimiento de $A\beta_{42}$, se halló el péptido $A\beta_{40}$, el cual es 10 veces más abundante en LCR (Portelius et al., 2006, 2007). Este hallazgo suscita el interés por conocer cómo se relacionan ambos péptidos, dando lugar a la ratio $A\beta_{42}:A\beta_{40}$. El péptido $A\beta_{40}$ parece mantenerse en unos niveles constantes y la ratio $A\beta_{42}:A\beta_{40}$ muestra un alto rendimiento en la identificación de casos con demencia EA (Blennow et al., 2019; Hansson et al., 2007; Lewczuk et al., 2016; Wiltfang et al., 2007). Algunos estudios realizados en contextos clínicos han señalado que la ratio podría tener valor diagnóstico (Leitão et al., 2019; Niemantsverdriet et al., 2017). Sin embargo, se desconoce la razón por la que la ratio $A\beta_{42}:A\beta_{40}$ mejora el diagnóstico respecto a cualquiera de los dos péptidos de forma independiente. Una posible hipótesis explicativa propuesta por Lewczuk y cols. (2014), alude a la $A\beta_{40}$ como medida de la cantidad total de $A\beta$ en LCR, mientras que la disminución de concentración $A\beta_{42}$ se relacionaría con la producción de cantidad total de $A\beta$.

El desarrollo de radioligandos como el ^{11}C -PiB (Klunk et al., 2004) o los subsiguientes radiotrazadores fluorados (Barthel et al., 2011; Hatashita et al., 2014; Landau et al., 2013), permiten la detección de depósitos cerebrales de $A\beta$ a través de PET en tiempo real. En personas con EA se ha hallado aumento de captación de radiotrazador ^{11}C -PiB en la corteza frontal, parietal y temporal, así como en el giro cingulado, precúneo y estriado, con posterior corroboración neuropatológica *post mortem* (Klunk et al., 2004; Niedowicz et al., 2012; Rowe et al., 2007). Tanto ^{18}F florbetapir como ^{18}F florbetaben han mostrado una alta afinidad con $A\beta$ y un patrón topográfico similar al mostrado por ^{11}C -PiB (Barthel et al., 2011; Byun et al., 2017; Landau et al., 2013; Wolk et al., 2012). La sensibilidad y especificidad mostrada por los diferentes radiotrazadores fluorados para discriminar entre EA y adultos cognitivamente sanos es superior al 80% en PET (+) con ^{18}F florbetapir (Clark et al., 2012), ^{18}F florbetaben (Barthel et al., 2011; Barthel et al., 2011) y ^{18}F Flutematol (Hatashita et al., 2014). El ^{18}F florbetaben ha mostrado

sensibilidad y especificidad adecuada para discriminar EA y otras formas de demencia neurodegenerativa (Catafau y Bullich, 2015; Villemagne et al., 2011).

El descubrimiento de la alta afinidad de los radiotrazadores con la A β en personas con EA, lleva a desarrollar estudios para analizar la concordancia entre A β ₄₂ y PET amiloide. Diversos estudios hallan alta concordancia entre péptido A β ₄₂ en LCR y A β cerebral mediante PET (Blennow et al., 2015; Hansson et al., 2018; Lee et al., 2020). En algunos estudios se ha detectado discordancia entre bajos niveles de A β ₄₂ y PET amiloide (-) principalmente en adultos cognitivamente sanos y en casos de EA temprana, mientras que en casos de demencia EA establecida tiende a ser inusual (Mattsson et al., 2015; Reimand et al., 2019). Algunos autores han sugerido que los niveles disminuidos de A β ₄₂ en LCR podrían ser considerados un biomarcador más temprano de amiloidosis que el PET(+) aunque a nivel clínico podrían considerarse intercambiables (Blennow y Zetterberg, 2018; Hansson et al., 2019; Sala et al., 2020).

En los últimos años se está produciendo un avance desde la extracción de LCR al análisis del plasma sanguíneo para detectar de forma menos invasiva la presencia de A β , proteína tau y otros marcadores de neurodegeneración. Brand et al. (2022), en una revisión de 21 estudios sobre la detección de A β en plasma, concluyen que la ratio A β ₄₂:A β ₄₀ podría constituir una opción diagnóstica, pero no recomendable en ausencia de tratamientos o medidas preventivas. Sin embargo, otros autores han señalado la necesidad de ser cautelosos en el uso de análisis de A β en plasma debido a la tendencia a mostrar prevalencia de amiloidosis positiva a mayor edad incluso en personas que nunca llegarán a desarrollar EA (Alawode et al., 2021), solapamiento en los niveles de A β ₄₂ entre personas con EA y adultos mayores cognitivamente sanos (Zou et al., 2020) o debido a la difícil comparación entre estudios debido a la heterogeneidad sobre contexto de uso y diferencias en la procedencia de muestras (Delaby et al., 2023). A pesar del avance incesante en los últimos años, parece que el estudio del A β en plasma sanguíneo se encuentra en pleno proceso de determinar su validez clínica, a expensas de replicar resultados de estudios previos y desarrollar estudios mejor diseñados metodológicamente (Ashton et al., 2021; Cummings y Kinney, 2022).

2.5.2 Biomarcadores basados en la proteína tau

A mediados de la década de los 90 del siglo pasado tiene lugar la primera cuantificación de proteína tau en LCR (t-tau) y se reconoce la existencia de seis isoformas de la proteína tau independientemente de su presentación fosforilizada (Blennow et al., 1995; Vandermeeren et al., 1993). Además, se constata el aumento de concentración tanto de t-tau producido por la pérdida neuronal cortical, como de p-tau a consecuencia de la formación de ONF (de Souza et al., 2012; Hesse et al., 2001). Desde entonces existe una amplia evidencia que apunta a un incremento marcado de t-tau en pacientes con demencia EA (Olsson et al., 2016). La t-tau en LCR se ha propuesto como un marcador de estado, al reflejar la intensidad de la neurodegeneración y severidad del daño neuronal (Blennow y Hampel, 2003; Blennow et al., 2014; Eckerström et al., 2020).

Se ha detectado aumentos en la concentración de p-tau en LCR de pacientes con EA (Blennow et al., 1995). Este hallazgo ha sido replicado en diferentes aminoácidos de p-tau 181 (Vanmechelen et al., 2000), 231, 235 y 199 (Ishiguro et al., 1999), 231 (Kohnken et al., 2000) y también en residuos 396 y 404 (Hu et al., 2002). Algunos estudios han comparado la relación entre niveles de tau en LCR y medidas neuropatológicas de tau. Existe evidencia de correlación entre niveles de p-tau en LCR y la cuantificación de ONF (Buerger et al., 2006; Seppälä et al., 2012). Algunos estudios han encontrado correlaciones entre p-tau, t-tau y PN (Chiaravalloti et al., 2015; Ottoy et al., 2019; Tapiola et al., 2009). Se ha constatado como un incremento de t-tau y p-tau predice una progresión clínica rápida, apoyando que la t-tau es un biomarcador de intensidad de la neurodegeneración (Hansson et al., 2018; Hertze et al., 2010; Tapiola et al., 2009).

El desarrollo de radiotrazadores para la captación de tau cerebral no ha sido tan precoz como el desarrollo de compuestos para la detección de la A β , debido a que la concentración de proteína tau es entre cuatro y diez veces menor que la A β y la dificultad de atravesar la membrana celular para asociarse a los ONF intracelulares (Bischof et al., 2017; Villemagne y Okamura, 2014). El uso de radiotrazadores fluorados en PET ha mostrado buena asociación con la proteína tau en comparación con la A β . Así, se ha podido constatar alta recaptación de tau en áreas orbitofrontales, parietales y temporales utilizando el [^{18}F] THK523 (Fodero-Tavoletti et al., 2011; Villemagne et al.,

2015), en hipocampo y lóbulo temporal medial a través del [^{18}F] THK5105 y [^{18}F] THK5117 (Okamura et al., 2013, 2014). La asociación de radiotrazadores con la proteína tau cerebral ha mostrado correlación tanto con la severidad de la EA como con el deterioro cognitivo (Fodero-Tavoletti et al., 2011; Fu et al., 2022; Hall et al., 2017; Okamura et al., 2014; Okamura et al., 2013).

Los grupos EA han mostrado mayor retención de radiotrazadores para la proteína tau que otros grupos con menor nivel de deterioro cognitivo. Diferentes estudios han mostrado mayor presencia de tau cerebral en personas con EA que en personas con DCL y adultos cognitivamente sanos mediante [^{18}F] THK5117 (Harada et al., 2015; Lemoine et al., 2015), [^{18}F] THK5331 (Chanisa et al., 2021; Lockhart et al., 2016) y más recientemente [^{18}F -AV-1451] (Mintun et al., 2013; Pontecorvo et al., 2019; Pontecorvo et al., 2017). El uso de [^{18}F -AV-1451] muestra correlación con las etapas de Braak (Chien et al., 2013, 2014). Estos resultados refrendan la relación entre la presencia de proteína tau en forma de ONF y la atrofia cerebral, y en consecuencia la aparición de deterioro cognitivo en diferentes grados de severidad.

Como sucediese con la A β , existe interés en conocer la correlación entre la presencia de proteína tau en líquido y la presencia de ONF a través de PET. Algunos estudios que analizan la relación entre la concentración de proteína tau en LCR y la presencia de ONF mediante PET tau han encontrado correlaciones débiles (Blennow et al., 2019; Chhatwal et al., 2016; Gordon et al., 2016) e incluso ausencia de correlación sugiriendo que ambos métodos son independientes (Ossenkoppele et al., 2021). La correlación es alta entre los coeficientes en LCR y en PET cuando se incluyen controles y EA (La Joie et al., 2018), aparentemente debido a la gran diferencia entre grupos. Se ha examinado las relaciones entre t-tau en LCR, atrofia en MRI y tau en PET. Mientras que la presencia de tau en PET (+) correlaciona con la atrofia en MRI y la severidad del deterioro cognitivo, t-tau y p-tau en LCR estuvieron altamente correlacionadas con altos niveles incluso en la EA preclínica a pesar de PET tau (-) (Mattsson et al., 2017). Estos resultados apoyan la noción de que t-tau y p-tau son principalmente biomarcadores de estado, neurodegeneración y estado de fosforilización de tau, los cuales se pueden encontrar incrementados en etapas tempranas, antes de ser identificados en PET. Por el contrario, PET tau representaría un

biomarcador de etapa de la enfermedad al correlacionar con la atrofia y severidad del deterioro cognitivo (Blennow y Zetterberg, 2018; Leuzy et al., 2021).

^{18}F -FDG-PET proporciona una medida de metabolismo cerebral de la glucosa y representa una medida de neurodegeneración. Actualmente, no representa la primera opción de estudio por imagen si hay disponibilidad PET A β ante sospecha de EA dada su mayor especificidad, pero puede resultar útil en caso de resultado poco concluyente de este, en presencia de patologías concomitantes, ausencia de diagnóstico de certeza o si se requiere etapa de disfunción neuronal (Chételat et al., 2020). Existe evidencia sólida que señala presencia de mayor hipometabolismo en áreas temporoparietales, cíngulo anterior y precúneo en personas con EA respecto a los grupos DCL y adultos cognitivamente sanos (Bailly et al., 2015; Hohman et al., 2017; Nasrallah y Wolk, 2014). También se han descrito ciertos solapamientos topográficos con otras formas de demencia neurodegenerativa (Ishii, 2014; Lau et al., 2021); en un caso de EAIT donde el uso de ^{18}F -FDG-PET no permitió apoyar el diagnóstico de sospecha (Yoo et al., 2023).

El análisis de biomarcadores p-tau en plasma sanguíneo han logrado mayores avances que el análisis de A β . Este hecho se debe principalmente a la obtención de mayor evidencia por réplica de estudios para la discriminación entre diferentes grados de deterioro cognitivo y adultos cognitivamente sanos y correlación *ante mortem* y autopsia (Ashton et al., 2021). Sin embargo, todavía no hay evidencia de rendimiento o coste-beneficio en contexto clínico como parte de práctica clínica rutinaria.

2.5.3 Estado de la cuestión y límites actuales del uso biomarcadores en la EA

En 2014 se constituye el *Geneva Task Force* (en adelante, GTF) cuyo objetivo es establecer una estrategia de investigación para promover la validación efectiva y eficiente de los biomarcadores para la EA y potenciar su incorporación a la práctica clínica. El panel de expertos toma un modelo de cinco fases para el desarrollo de biomarcadores en oncología como marco de trabajo para el desarrollo de biomarcadores en la EA (Boccardi et al., 2017; Pepe et al., 2001).

El GTF ha publicado sucesivas actualizaciones del estado de la investigación y avances sobre biomarcadores en la EA entre los años 2017 y 2021. En las actualizaciones más recientes ninguno de los biomarcadores ha alcanzado la fases que evalúan el rendimiento e implementación en contextos clínicos (Ashton et al., 2021; Bischof et al., 2021; Chiotis et al., 2017, 2021; Leuzy et al., 2021). A pesar de que se han logrado avances en el análisis de la validez de los biomarcadores, la ausencia de un tratamiento que reduzca la progresión de la enfermedad imposibilita valorar el impacto sobre la mortalidad, morbilidad o discapacidad asociada a la EA (Boccardi et al., 2021; Frisoni et al., 2017; Leuzy et al., 2021).

Como se ha podido apreciar a lo largo del epígrafe, el avance de los biomarcadores ha sido incesante en los últimos 30 años, logrando comprobar en vivo hallazgos prototípicos de la EA lo que ha conducido a la redefinición de la propia enfermedad y su estudio. Fruto de ello, la incorporación de biomarcadores a contextos de investigación es un hecho como se ha podido comprobar en las revisiones más actuales de los criterios diagnósticos para la EA. Sin embargo, su implementación en la práctica diaria no parece estar cercana en el tiempo. La evidencia disponible pone de relieve una validez clínica parcial para los biomarcadores a la espera de comunicación de resultados de múltiples estudios longitudinales actualmente activos. Por otra parte, no se pueden obviar los efectos secundarios tras punción lumbar e incluso la percepción negativa de este procedimiento desde la población mayor (Blazel et al., 2020; Tsvetkova et al., 2017), los costes económicos asociados a la tecnología PET (Hornberger et al., 2017; Lee et al., 2021), la disponibilidad exclusiva en recursos asistenciales de tercer nivel (Villain y Dubois, 2019), así como las dificultades de análisis de los biomarcadores en plasma sanguíneo (Ashton et al., 2021), todos ellos constituyen algunos de los escollos actuales para valorar su eficiencia y viabilidad en el contexto clínico.

De manera paralela al avance de los biomarcadores, y previsión de su implementación en la práctica rutinaria clínica, existe un creciente interés en la comunidad científica sobre el su uso ético y razonable. Así, Dubois et al. (2016) señalan: “una minoría considerable de adultos mayores cognitivamente sanos fallecerá con altos niveles de A β pero sin experimentar un deterioro cognitivo perceptible en vida” (p. 14). En una línea

similar, Brookmeyer y Abdalla (2018), argumentan que una persona de 90 años sin deterioro cognitivo es improbable que desarrolle EA clínica a lo largo de su vida (prevalencia hombres y mujeres en esta edad 12.40% y 16.90%) independientemente del estado preclínico y por ello cuestionan el uso de cribado por biomarcadores al no aportar demasiada información pronóstica adicional. Finalmente, Mark y Brehmer (2022), cuestionan la utilidad del concepto de EA preclínica desde un punto de vista ético: “¿Es ético inmiscuirse en la vida de las personas cuando, al menos desde fuera, funcionan con normalidad? ¿A quién beneficia el diagnóstico precoz y qué posibles perjuicios puede causar?” (p. 1000). Este tipo de cuestiones han llevado a algunos autores a señalar la necesidad de determinar la naturaleza probabilística de los biomarcadores para poder determinar la relación riesgo-beneficio sin olvidar las consideraciones personales de los pacientes, más si cabe, cuando no existe un tratamiento que cure la enfermedad (Festari et al., 2023; Molinuevo et al., 2016; van der Schaar et al., 2022; Whitehouse, 2019).

Indudablemente, las cuestiones propuestas por diferentes autores apuntan a la necesidad de delimitar el uso de los biomarcadores. Previsiblemente, antes de que se produzca un uso rutinario de biomarcadores en la práctica clínica será necesario un profundo debate que determine en qué personas es adecuado su uso y qué beneficio clínico se obtiene respecto a los riesgos relacionados con el sobrediagnóstico, sobretratamiento, falsos positivos y falsos negativos.

3.EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA EN EL CONTEXTO NEURODEGENERATIVO DEL CONTINUO ENVEJECIMIENTO PATOLÓGICO-DEMENCIA.

Como se ha podido advertir en las secciones anteriores, los avances tecnológicos que han tenido lugar en las últimas décadas han permitido profundizar en la comprensión, detección y redefinición del deterioro cognitivo gracias al desarrollo de campos como la genética, la neuroimagen y los biomarcadores. Ante este escenario, Smith y Bondi (2013), plantean cuál es el papel de la evaluación neuropsicológica en un contexto de progreso tecnológico y de conocimiento en las áreas de estudio del deterioro cognitivo. Los autores señalan que la evaluación neuropsicología sigue teniendo un papel crucial en la evaluación preclínica y clínica de la demencia en cinco aspectos: a) Como biomarcador de la enfermedad; b) Como predictor robusto del desarrollo de la EA y otras demencias; c) Para captar dinámicamente las influencias compensatorias en la trayectoria de la enfermedad; d) Indicador de importantes déficits funcionales; e) Para proporcionar información sobre los objetivos de la intervención en la demencia en fases iniciales. Centrándonos en los puntos a) y b), puesto que el resto de los puntos exceden a los objetivos del presente trabajo, la evaluación neuropsicológica se mantiene en disposición de innovar y aportar información valiosa en el proceso diagnóstico y en la toma de decisiones clínicas en personas que consultan por problemas cognitivos (Bondi y Smith, 2014).

Cabe señalar que la evaluación neuropsicológica supone un abordaje más fiable que el juicio clínico y las pruebas de cribado cognitivo en la detección del deterioro cognitivo. Creavin et al. (2022), revisan la precisión diagnóstica del juicio clínico de médicos de familia para el diagnóstico del deterioro cognitivo y la demencia. Los resultados ponen de manifiesto que el juicio clínico es más específico que sensible y señalan la necesidad de usar pruebas complementarias para confirmar el diagnóstico en cualquiera de las condiciones de deterioro cognitivo. Por otra parte, Arevalo-Rodríguez et al. (2021), señalan que el MMSE, prueba de detección breve de deterioro cognitivo más conocida y utilizada internacionalmente, carece de evidencia que apoye su uso como prueba de identificación de personas con DCL. Los resultados son similares para el uso de *Montreal Cognitive Assessment* (en adelante, MoCA) para la detección de demencia (Davis et al.,

2021). En su defecto, la AAN (Petersen et al., 2018) señala que ante un resultado positivo en pruebas de cribado toda persona debería acceder a una evaluación neuropsicológica rigurosa que permita evaluar formalmente el diagnóstico. La capacidad predictiva de demencia mejora cuando se tiene en cuenta un perfil global más allá de una puntuación concreta en un determinado test (Bondi y Smith, 2014; Petersen et al., 2018; Sala et al., 2017).

Por otra parte, la aplicación de evaluaciones neuropsicológicas permite una caracterización más precisa del DCL y su evolución longitudinal. Klekociuk et al. (2014), señalan que la aplicación de evaluaciones neuropsicológicas exhaustivas permite la clasificación correcta del 80% de los casos de DCL y una tasa de falsos positivos de 5,93%. La reclasificación neuropsicológica de la muestra de la *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (en adelante, ADNI), que caracterizó inicialmente el DCL mediante la puntuación en la prueba Memoria Lógica II de la Escala de Memoria de Wechsler, permitió reducir el número de falsos positivos y falsos negativos (Edmonds et al., 2015, 2016, 2020). Por otra parte, la aplicación de baterías neuropsicológicas exhaustivas facilita la diferenciación de subtipos de DCL susceptibles de reversión a la normalidad cognitiva de aquellos subtipos que convierten a EA (Thomas et al., 2019; Weissberger et al., 2020).

Además, la evaluación neuropsicológica representa un enfoque más accesible, sin efectos perjudiciales para la salud de la persona evaluada y más eficiente en términos coste-beneficio que los biomarcadores basados en imagen y en LCR. Dado que más del 58% de los casos de demencia tienen lugar en países subdesarrollados o en vías de desarrollo y en los países desarrollados la disponibilidad de los biomarcadores se reduce a centros de investigación o recursos asistenciales de tercer nivel, el uso de biomarcadores supone una opción minoritaria de diagnóstico en términos globales (Villain y Dubois, 2019). Se ha señalado que la evaluación neuropsicológica es un método de predicción en algunos casos alternativo al ofrecido por otros biomarcadores basados en imagen y LCR, siendo de menor coste económico al no requerir de instrumental específico para su recogida y ser más fácil de implementar, y además de estar ampliamente disponible entre los recursos asistenciales o través de videoconferencia

para acceder a lugares de difícil acceso (Belleville et al., 2017; Quaranta et al., 2018; Wadsworth et al., 2018; Watermeyer y Calia, 2019; Weissberger et al., 2017).

Existen pocos estudios cuyo objetivo haya sido analizar si la evaluación neuropsicológica puede ser de utilidad para predecir el estado de biomarcadores en imagen y en LCR en la EA. Mueller et al. (2020), hallaron a través de una medida mnésica operativizada a través de recuerdo diferido de nombres propios en una pequeña historia, la capacidad significativa de predicción del estado de A β (A+) en adultos cognitivamente sanos. Alves et al. (2021), pusieron de manifiesto que el recuerdo libre demorado de una historia corta fue la única medida neuropsicológica, de todas las estudiadas, con capacidad para predecir la presencia de A β (A+) en una muestra de personas con DCLa. Stricker et al. (2020), señalaron que el rendimiento en el recuerdo diferido de una lista de palabras diferenció a participantes con perfiles de biomarcadores A+ T+ y A+ T- de A- T-. Florean et al. (2021) constataron que la denominación por confrontación visual es una prueba capaz de discriminar los perfiles de biomarcadores EA de los A-T-N- y siendo la tasa de olvido de palabras de una prueba de aprendizaje de una lista de palabras el mejor predictor en discriminar entre perfiles del *continuum* EA (A+ T \pm N \pm) del grupo de cambio patológico no-EA (A-T+N+). Los datos de estos estudios pueden sugerir que la evaluación neuropsicológica puede actuar como predictor potencial de la presencia de diferentes biomarcadores en la EA.

Además, la aplicación de evaluaciones neuropsicológicas ha permitido comprobar cómo algunas pruebas cognitivas han mostrado datos de sensibilidad y especificidad suficientes para ser consideradas como marcadores de la EA. De acuerdo con *The Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's Association* y *NIA-AA Group on Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's Disease*, un potencial biomarcador debe mostrar una sensibilidad y especificidad mayor o igual a 80% (Growdon et al., 1998). Weissberger et al. (2017) realizaron un metaanálisis de 47 estudios donde analizaron la sensibilidad y especificidad de las pruebas de memoria episódica utilizadas en la comparación de adultos mayores sanos y personas con EA. Concluyeron que las pruebas de aprendizaje de listas de palabras presentan alta precisión diagnóstica para la identificación de personas con EA, concretamente las pruebas de aprendizaje de listas

de palabras muestran valores de sensibilidad y especificidad superiores al 80% en recuerdo inmediato y diferido. Cuando la comparación se realizó entre adultos mayores sanos y DCL ($n = 38$), los resultados indicaron menor precisión diagnóstica tanto para recuerdo inmediato (sensibilidad 72%; especificidad 81%) como para el recuerdo diferido (sensibilidad 75%; especificidad 81%). Los autores del trabajo concluyeron que las medidas de memoria tienen suficiente precisión diagnóstica para la identificación de la EA y resultan prometedoras en los casos de detección del DCL. A pesar de los valores óptimos de precisión diagnóstica mostrados, la escasa evidencia de la superioridad de unas medidas de recuerdo sobre otras y la falta de armonización para su aplicación en diferentes contextos, representan dos factores que dificultan alcanzar un consenso sobre su uso como marcadores cognitivos (Boccardi et al., 2022; Cerami et al., 2017).

Finalmente, la aplicación de baterías exhaustivas de pruebas cognitivas ha facilitado el desarrollo de métodos de evaluación neuropsicológica que permiten distinguir entre subtipos de DCL y determinar el riesgo de desarrollo de EA. Un notable ejemplo son los métodos neuropsicológicos actuariales que proponen la caracterización de los subtipos de DCL en función del cumplimiento de una serie de criterios a través de algoritmos de decisión (Bondi et al., 2014; García-Herranz et al., 2016; Jak et al., 2009; Loewenstein et al., 2009). Por otra parte, los métodos estadísticos, a través del análisis de clústeres, análisis de clases y perfiles latentes, han permitido la identificación de subtipos de DCL no incluidos en las clasificaciones tradicionales (Bangen et al., 2016; Devlin et al., 2022; Edmonds et al., 2020; Eppig et al., 2017; Machulda et al., 2019; Peraita-Adrados et al., 2015; Zammit et al., 2019). Finalmente, el método neuropsicológico basado en efectos de práctica ha mostrado capacidad para predecir declive cognitivo entre subtipos de DCL a través de dos evaluaciones neuropsicológicas en diferentes momentos temporales (Duff et al., 2011, 2014; Ihara et al., 2018; Jutten et al., 2020). A pesar de los avances significativos en el desarrollo de diferentes métodos de evaluación neuropsicológicos, si los distintos métodos distinguen con igual precisión los subtipos de DCL y su capacidad para estimar el riesgo de desarrollar EA son cuestiones que merecen investigarse de forma exhaustiva dados los escasos estudios que han abordado esta cuestión (Devlin et al., 2022).

3.1 Enfoques de la evaluación neuropsicológica

3.1.1 Antecedentes

Como se ha podido comprobar en el epígrafe anterior, la evaluación neuropsicológica constituye una fuente de información imprescindible en el ámbito la detección del deterioro cognitivo, sin embargo, su implementación en el diagnóstico del DCL se ha visto comprometida por diversos factores. A su vez, las limitaciones y disparidad de resultados obtenidos en la operativización del diagnóstico del DCL, han constituido el contexto idóneo para el surgimiento de innovaciones en la evaluación neuropsicológica con implicaciones potenciales en la caracterización, diagnóstico, evolución y pronóstico.

Partiendo de los criterios diagnósticos del DCL, la definición de deterioro cognitivo objetivo es con toda probabilidad uno de los criterios peor definidos y sujeto a una alta variabilidad entre estudios. En la literatura temprana sobre la caracterización de DCL es frecuente encontrar estudios donde el criterio para constatar el deterioro cognitivo objetivo estaba supeditado al uso del juicio clínico (Smith et al., 2006), al uso restringido de una prueba neuropsicológica igualando el resultado de un test a un dominio cognitivo (Grundman et al., 2004; Lopez et al., 2006, Petersen et al., 1999; 2001; Tuokko y McDowell, 2006), a puntos de corte identificativos de deterioro dispares como 1.00 (Busse et al., 2006), 1.50 (Tuokko y McDowell, 2006) o 1.96DE (Bickel et al., 2006) y a la focalización en el dominio de la memoria episódica en detrimento de otros dominios cognitivos (Kramer et al., 2006). Las consecuencias de la falta de consenso sobre la operacionalización de deterioro cognitivo objetivo y criterios diagnósticos del DCL han dado lugar a discrepancias en cifras de prevalencia e incidencia (Gillis et al., 2019; Petersen et al., 2018; Zhang et al., 2021), tasa de conversión a demencia (Mitchell y Shiri-Feshki, 2009; Oltra-Cucarella et al., 2018; Overton et al., 2019b) e inestabilidad diagnóstica a lo largo del tiempo (Alves et al., 2018; Hu et al., 2017; Weissberger et al., 2017). Sin olvidar la repercusión emocional a nivel individual tras recibir un diagnóstico de DCL en adultos mayores y que en muchas ocasiones puede suponer un falso positivo en función de la operacionalización el deterioro cognitivo objetivo (Ma et al., 2022; Portacolone et al., 2018).

En un contexto de discrepancia de resultados que cuestionan el DCL como un constructo válido, comienzan a emerger investigaciones donde se pone en valor la evaluación neuropsicológica como herramienta para el refinamiento diagnóstico (Bondi y Smith, 2014; Duff et al., 2007; Duff et al., 2014; Jak et al., 2009). El método neuropsicológico actuarial y el método neuropsicológico basado en efectos de práctica son dos enfoques neuropsicológicos que han generado una ingente cantidad de investigación en los últimos años y suponen un avance en la caracterización del deterioro cognitivo objetivo.

3.1.2 Métodos Neuropsicológicos Actuariales

A pesar de que los primeros antecedentes sobre los métodos actuariales pueden encontrarse antes de los años cincuenta del pasado siglo, es a partir de los trabajos de Melh y colaboradores a partir de 1954, quienes diseminan en gran medida el concepto y promueve su implementación e investigación posterior (Dawes et al., 1989). Tanto los métodos basados en el juicio clínico como los métodos actuariales son dos procesos alternativos para llevar a cabo la interpretación de datos clínicos. Así, mientras que el juicio clínico se basa en estrategias basadas en el conocimiento, reconocimiento de patrones y experiencia previa, los métodos actuariales se basan en la suspensión del juicio clínico, en el establecimiento de conclusiones a partir de las relaciones empíricas entre datos y condiciones o eventos de interés, y del prerrequisito de la existencia de casos previos en los que se conocieron los resultados (Dawes et al., 1989; Kassirer et al., 2011). En 2009, Jak y colaboradores publicaron un estudio seminal sobre la caracterización del deterioro cognitivo objetivo en una muestra comunitaria de adultos mayores diagnosticados previamente por consenso clínico, utilizando datos provenientes de neurología, neuropsicología y actividad funcional, donde aplicaron una versión preliminar del método neuropsicológico actuarial llamado criterio integral. En este estudio se compararon cinco conjuntos de criterios de deterioro cognitivo objetivo, abarcando puntos de corte laxos y estrictos, y con diferencias en el número de pruebas necesarias para establecer un dominio cognitivo como deteriorado (ver **Tabla 24**).

Tabla 24. Comparación de criterios para la definición de deterioro cognitivo objetivo

	Criterio Histórico Petersen y cols. (1999)	Criterio Típico Petersen y Morris (2005)	Criterio Integral	Criterio Liberal	Criterio Conservador
<i>Sensibilidad (DE)</i>	1,5	1,5	1	1	1,5
<i>Especificidad</i>	1 medida por dominio	1 medida por dominio	2 medidas por dominio	1 medida por dominio	2 medidas por dominio

Nota. DE = Desviación estándar. Adaptado de “Quantification of five neuropsychological approaches to defining mild cognitive Impairment”, Jak et al. 2009, *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 17, pp 3-4. Derechos reservados [2009] Elsevier.

Como resultado de la investigación, se observó como el criterio neuropsicológico integral fue el que mostró mayor equilibrio entre sensibilidad (1.00DE por debajo de la media normativa) y especificidad (al menos dos medidas por dominio) para la caracterización del deterioro cognitivo objetivo. El análisis longitudinal de 17 meses de seguimiento señaló que el 93% de los participantes presentaban estabilidad diagnóstica cuando se utilizó el esquema criterio integral (Jak et al., 2009).

Posteriormente, comienzan a realizarse una serie de estudios retrospectivos donde se reclasifican muestras de participantes a partir los criterios neuropsicológicos integrales o Jak/Bondi (en adelante, J/B) y se comparan con otros esquemas diagnósticos como el diagnóstico por consenso clínico, criterios Petersen/Winblad (en adelante, P/W) o estadísticos. El objetivo de estos estudios es comparar la caracterización del DCL a través del método J/B, basándose en la relación entre resultados de pruebas neuropsicológicas y siguiendo algoritmos de decisión, frente a otros criterios diagnósticos, y valorar las tasas de falsos positivos, falsos negativos y capacidad de predecir demencia incipiente. Como se puede ver en la **Tabla 25**, los estudios publicados se basan en las muestras de bases de datos como la ADNI, el *Framingham Heart Study*, o el *Uniform Data Set del National Alzheimer's Coordinating Center* (en adelante, NACC) entre otras.

Tabla 25. Comparación de características de métodos actuariales a través de diferentes estudios

Autores	Muestra	Método diagnóstico de referencia	Criterio actuarial	Dominios	Medidas por dominio
<i>Jak et al. (2009)</i>	Comunitaria	Consenso clínico	2 pruebas >1 DE por debajo de la media en 2 medidas en un mismo dominio	Memoria, atención, lenguaje, funcionamiento visuoespacial, funcionamiento ejecutivo	3/5
<i>Clark et al. (2013)</i>	UCSD	P/W	3 pruebas >1 DE por debajo de la media en 2 medidas dentro de un dominio	Memoria episódica, atención, lenguaje, funcionamiento ejecutivo y visoespacial	3/5
<i>Bondi et al. (2014)</i>	ADNI	P/W ADNI	>1 DE por debajo de la media en 2 medidas dentro de un dominio o en cada uno de los 3 dominios; o FAQ ≥ 9	Memoria, lenguaje, funcionamiento ejecutivo/velocidad de procesamiento	2/dominio
<i>Edmonds et al. (2016)</i>	ADNI	P/W ADNI	>1 DE por debajo de la media en 2 medidas dentro de un dominio o en cada uno de los 3 dominios; o FAQ ≥ 9	Memoria, lenguaje, funcionamiento ejecutivo/velocidad de procesamiento	2/dominio
<i>Jak et al. (2016)</i>	Framingham Heart Study	P/W	>1 DE por debajo de la media en 2 pruebas dentro del dominio	Memoria, lenguaje, funcionamiento ejecutivo/velocidad de procesamiento	2/dominio
<i>Oltra-Cucarella et al. (2018)</i>	ADNI	P/W; NIT	>1 DE en ambas medidas en un dominio, o al menos una puntuación baja en al menos 1 medida en cada uno de los 3 dominios.	Memoria verbal, atención/velocidad grafomotora, lenguaje	2/dominio
<i>Wong et al. (2018)</i>	Framingham Heart Study	P/W	>1 DE por debajo de la media en 1) dos medidas dentro de un dominio o 2) una única puntuación alterada dentro de cada uno de los 5 dominios.	Memoria, atención/velocidad de procesamiento, lenguaje, funcionamiento visoespacial, función ejecutiva	Variable en cada uno de los 5 dominios
<i>Thomas et al. (2019)</i>	ADNI	P/W	>1 DE por debajo de la media en 2 medidas dentro del mismo ámbito, o (2) >1 DE por debajo de la media en al menos 1 medida en 3 dominios, o (3) puntuación FAQ >5	Memoria, lenguaje, atención/función ejecutiva	2/dominio 3/dominio
<i>Graves et al. (2020)</i>	NACC UDS	Consenso Clínico	1) ≥ 2 puntuaciones deficiente en 1 dominio cognitivo (independientemente de las FAQ) o 2) ≥ 2 puntuaciones deficiente en > 2 dominios cognitivos + puntuación FAQ <6	Memoria verbal, lenguaje, atención, funcionamiento ejecutivo/velocidad de procesamiento	Variable en cada uno de los 4 dominios
<i>Emmert et al. (2021)</i>	Base de datos clínica	P/W	> 1 DE por debajo de la media en dos o más medidas dentro del mismo dominio	Memoria, atención/velocidad de procesamiento, lenguaje, habilidades visoespaciales, funcionamiento ejecutivo,	Al menos 2 por dominio

(continuación)

Tabla 25. Comparación de características de métodos actuariales a través de diferentes estudios (continuación)

Autores	Muestra	Método diagnóstico de referencia	Criterio actuarial	Dominios	Medidas por dominio
<i>Fountain-Zaragoza et al. (2021)</i>	Clínica ambulatoria	P/W	> 1 DE por debajo de la media en 2 medidas dentro del mismo dominio	Memoria Inmediata, memoria diferida, atención, lenguaje, visoespacial/construcción	Variable en cada uno de los 5 dominios
<i>Graves et al. (2021)</i>	NACC UDS	Consenso Clínico	1) ≥ 2 puntuaciones deficiente en 1 dominio cognitivo (independientemente de las FAQ) o 2) ≥ 2 puntuaciones deficiente en > 2 dominios cognitivos + puntuación FAQ <6	Memoria verbal, lenguaje, atención, funcionamiento ejecutivo/velocidad de procesamiento	Variable en cada uno de los 4 dominios
<i>Devlin et al. (2022)</i>	ADC	Consenso	> 1 DE por debajo de la media en dos o más medidas dentro del mismo dominio	Aprendizaje, lenguaje, memoria, construcción, atención, funcionamiento ejecutivo	Variable en cada uno de los 6 dominios
<i>Alfano et al. (2022)</i>	Comunitaria	P/W	2 pruebas >1 DE por debajo de la media en 2 medidas en un mismo dominio	Función ejecutiva, atención compleja, aprendizaje, memoria, habilidades motóricas-perceptivas	2/dominio

Nota. ADNI = Alzheimer's Disease Neuroimagine Initiative; DE = Desviación Estándar; FAQ = Functional Activities Questionnaire; P/W = Petersen/Winblad; NACC UDS = Uniform Data Set del National Alzheimer's Coordinating Center; NIT = Number of impaired Test Criteria; UCSD = University of California San Diego. Adaptado de "A Critical Review of Neuropsychological Actuarial Criteria for Mild Cognitive Impairment", Carlew et al. 2022, *Journal of Alzheimer's Disease*, 91, pp 5-7. Derechos reservados [2022] IOS Press.

La caracterización del deterioro desde el método neuropsicológico actuarial en estudios que implementan este esquema diagnóstico ha mostrado mayor consistencia en términos de sensibilidad que de especificidad. Tal y como puede verse en la **Tabla 25**, 1.00DE por debajo de la media normativa es el punto de corte utilizado de forma mayoritaria entre estudios, siguiendo el estudio seminal de Jak et al. (2009). Sin embargo, en términos de especificidad la implementación del esquema actuarial se muestra más variable. En referencia a dominios cognitivos, algunos estudios han desarrollado evaluaciones neuropsicológicas en cinco dominios cognitivos (Alfano et al., 2022; Clark et al., 2013; Devlin et al., 2022; Emmert et al., 2022; Fountain-Zaragoza et al., 2021; Jak et al., 2009; Wong et al., 2018), otros en cuatro (Graves et al., 2020, 2022) y en únicamente tres (Bondi et al., 2014; Edmonds et al., 2016; Jak et al., 2016; Oltra-Cucarella et al., 2018; Thomas et al., 2019). La caracterización de deterioro cognitivo también muestra variabilidad entre estudios pues algunos estudios determinan el criterio en la presencia de dos por debajo de 1.00DE dentro del mismo dominio cognitivo (Alfano et al., 2022; Bondi et al., 2014; Clark et al., 2013; Edmonds et al., 2016; Fountain-

Zaragoza et al., 2021; Jak et al., 2009; Jak et al., 2016; Oltra-Cucarella et al., 2018; Thomas et al., 2019; Wong et al., 2018), otros estudios además de dos medidas dentro de un mismo dominio cognitivo aceptan la presencia de una medida deficitaria en cada dominio cognitivo (Bondi et al., 2014; Edmonds et al., 2016; Oltra-Cucarella et al., 2018; Thomas et al., 2019; Wong et al., 2018) y un estudio establece dos medidas o más dentro de un mismo dominio cognitivo (Emmert et al., 2022). Finalmente, algunos estudios han añadido medidas funcionales a los algoritmos de decisión para la caracterización de la presencia de DCL a través de método neuropsicológico actuarial. En el uso mayoritario del *Functional Activities Questionnaire* (en adelante, FAQ) puede encontrarse en diferentes estudios siguiendo dos criterios para establecer la presencia de DCL: Obtener una puntuación por encima o por debajo de una puntuación en el FAQ es un criterio independiente a la alteración objetiva en los dominios cognitivos o alcanzar una puntuación en el FAQ en combinación con la alteración cognitiva objetiva. Bajo el primer criterio, algunos estudios sitúan la puntuación de FAQ en mayor o igual a nueve puntos (Bondi et al., 2014; Edmonds et al., 2016), mientras que un estudio utiliza una puntuación mayor a cinco (Thomas et al., 2019). Si se tiene en cuenta el segundo criterio, se ha propuesto una puntuación en el FAQ inferior a seis puntos en combinación con dos medidas cognitivas o más por debajo de la media normativa. Todas estas diferencias metodológicas y de implementación son aspectos a tener en cuenta en la interpretación de resultados y limitaciones del método neuropsicológico actuarial.

En términos generales la aplicación del método neuropsicológico actuarial conlleva a diagnosticar a menos personas como DCL, y evita errores de diagnóstico como falsos positivos y falsos negativos cuando se compara con los criterios P/W. Varios estudios han aplicado el método neuropsicológico actuarial en el estudio multicéntrico *ADNI*. Bondi et al. (2014), aplicaron los criterios J/B sobre una muestra de 1150 participantes detectando 401 casos de DCL y 749 personas cognitivamente sanas frente a 846 casos de DCL y 304 personas cognitivamente sanas en la aplicación de los criterios P/W. En el seguimiento longitudinal, el 1% de los casos de DCL a través de los criterios J/B revirtieron a la normalidad frente al 4.2% de los casos considerando el criterio P/W. Los autores concluyen que el método J/B comete hasta un tercio menos de errores

considerados falsos positivos. Posteriormente, Edmonds et al. (2016), analizaron 520 casos clasificados como cognitivamente normales por los criterios P/W. Tras reclasificar a los 520 participantes a través de los criterios J/B, el 7.1% presentó DCL y el 20% de los falsos negativos desarrolló DCL o EA durante el seguimiento longitudinal. Finalmente, Thomas et al. (2019), aplicaron el método neuropsicológico actuarial para comparar las tasas de reversión de DCL a cognitivamente sanos. La aplicación de los criterios P/W estableció que hasta un 2-3% de la muestra de ADNI revirtió a la normalidad desde el punto de vista cognitivo. Cuando se aplicó el criterio J/B el 15.8% de la muestra revirtió a la normalidad siendo el subtipo DCLna el más proclive a reversión. Los autores concluyen que el esquema diagnóstico actuarial disminuye el número de errores diagnósticos. Algunos autores han señalado que la aplicación de los criterios P/W podría resultar más adecuado atendiendo a la sensibilidad mientras que los criterios J/B podrían implicar una mayor especificidad dada la tasa de reversión a cognitivamente sanos (Oltra-Cucarella et al., 2018).

Dos estudios desarrollados sobre la cohorte *Framingham Heart Study* añaden evidencia en la línea de los resultados descritos; los criterios J/B identificaron a un menor número de casos de DCL a costa de menores tasas de falsos positivos. Jak et al. (2016) identificaron un 24% de casos de DCL tras la aplicación de criterios J/B mientras que un 34% cumple criterios P/W. La discrepancia entre los porcentajes diagnósticos lleva a los autores a determinar que los criterios P/W podrían resultar sobreinclusivos, determinando presencia de DCL cuando en realidad los resultados son compatibles con la normalidad si se aplican criterios J/B. Wong et al. (2018) amplían los resultados anteriores al aplicar el método neuropsicológico actuarial a un de sustrato mayor edad de la muestra. La aplicación de criterios P/W clasificó a un 58.5% de la muestra de entre 79-102 años como DCL, mientras que la aplicación de los criterios J/B clasificó al 32.6%. Durante el seguimiento, los casos de DCL diagnosticados a través de los criterios J/B mostraron menos tasas de reversión a la normalidad, lo que sugiere que la clasificación vía P/W es más vulnerable a realizar diagnósticos falsos positivos.

Otros estudios han aplicado criterios actuariales en muestras comunitarias y clínicas. Clark et al. (2013), en una muestra comunitaria de 197 adultos mayores sin demencia,

aplicaron retrospectivamente criterios actuariales y compararon el porcentaje de diagnóstico de DCL aplicando criterios J/B vs P/W. La aplicación de criterio J/B supuso que el 41% de la muestra presentaba DCL mientras que la aplicación de los criterios de investigación P/W clasificó como DCL al 68.00%. Los autores concluyen que los criterios P/W podrían resultar más susceptibles a establecer diagnósticos de falsos positivos de DCL. Alfano et al. (2022) aplicaron los criterios P/W, J/B y realizaron las clasificaciones clínicas en una muestra comunitaria de 192 personas sin demencia. La aplicación de criterios P/W clasificó como DCL al 33.80% de la muestra y de forma similar la aplicación de criterios J/B catalogó como DCL al 30.3%. Por su parte, Emmert et al. (2022), aplicaron criterios P/W y J/B a una muestra clínica de 82 pacientes con DCL diagnosticados a través del DSM-5. La aplicación de criterios J/B identificó a menos pacientes con DCL que la aplicación de criterios P/W, 70 y 82 respectivamente. Sin embargo, la diferenciación entre subtipos de DCL fue similar (P/W: DCLa: 61; DCLna: 21 y J/B: DCLa: 50; DCLna: 20). Los autores señalan que es posible que entre los diferentes esquemas diagnósticos haya mayor acuerdo clasificatorio cuando se comparan subtipos clínicos de DCL que cuando se comparan en términos dicotómicos normalidad cognitiva vs DCL. Finalmente Fountain-Zaragoza et al. (2021) aplicaron criterios P/W y J/B en una muestra clínica de adultos mayores (n = 500). Cuando se aplicaron criterios P/W, el 89.00% de la muestra fue clasificada con DCL a diferencia de un 74.00%, cuando se aplicaron los criterios J/B. Los autores señalaron la existencia de concordancia entre esquemas diagnósticos principalmente en el subtipo DCLa. Sin embargo, los criterios P/W etiquetaron erróneamente como deterioro a un mayor número de pacientes con depresión o sin diagnóstico en comparación con los criterios J/B. En la misma línea que Emmer y cols. (2022), los autores señalan que la utilidad del método actuarial podría ser más sensible en muestras en contexto de investigación que en muestras clínicas donde existe mayor variedad de severidad y etiología (Fountain-Zaragoza et al., 2021). En resumen, la evidencia acumulada señala que el criterio actuarial clasifica a menos participantes como DCL que el criterio P/W, y este último tendería a cometer más errores de diagnóstico como falsos positivos y falsos negativos principalmente en contextos de investigación. Sin embargo, cuando se analizan ambos esquemas diagnósticos en

muestras clínicas parece existir concordancia entre ambos criterios, aunque la evidencia disponible se reduce a dos estudios.

Recientemente, clínicos e investigadores han explorado el uso los criterios J/B para el diagnóstico del DCL en bases de datos de participantes que previamente habían sido diagnosticados a través de consenso de expertos o a través de métodos clínicos. Brevemente, tanto el método de consenso de expertos como el método clínico son procedimientos diagnósticos que incorporan el punto de vista de múltiples expertos como neurólogos o neuropsicólogos, y consideran todos los datos disponibles (neuroimagen, evaluación cognitiva y estado funcional) para establecer el diagnóstico de DCL. Los métodos de consenso dependerían en gran medida de las escalas subjetivas utilizadas y también del juicio clínico (Graves et al., 2022). A diferencia de los estudios que comparaban criterios J/B con P/W, las fortalezas del método actuarial cuando se compara con los métodos de consenso clínicos son menos concluyentes.

En el estudio inicial de Jak et al. (2009) compararon el criterio integral, versión preliminar de los criterios J/B, con el método de diagnóstico por consenso. Los resultados obtenidos ponen en evidencia la superioridad del método neuropsicológico actuarial. Por su parte, Graves et al. (2020) investigaron el rendimiento del criterio actuarial utilizando la base de datos NACC. El diagnóstico de consenso del DCL en esta base de datos se realizó en base a la información proveniente de diversas vías: exploración neurológica, puntuaciones en la CDR, y evaluación cognitiva. Cuando se aplicó el criterio actuarial, más de un tercio de la muestra clasificada a través de la vía de consenso como cognitivamente normales fueron diagnosticados como DCL. Además, casi una cuarta parte de las personas diagnosticadas de demencia fueron reclasificadas como DCL. Los autores concluyeron que el método de consenso podría resultar más proclive a falsos negativos. Posteriormente, Graves et al. (2022), como continuación de su trabajo anterior, aplicaron el criterio actuarial a una muestra heterogénea desde el punto de vista racial, la muestra estuvo compuesta por participantes afroamericanos e hispanos. En este caso el método actuarial clasificó a casi dos veces más participantes con DCL que el diagnóstico por consenso. Los autores alertan que en muestras racialmente diferentes el método neuropsicológico podría ser sobreinclusivo. En este sentido, Devlin et al.

(2022) obtuvieron conclusiones similares sobre una muestra clínica formada por un 68% de personas blancas y un 29% de personas afroamericanas. El diagnóstico de DCL utilizando el criterio de consenso supuso un 44% de la muestra, mientras que a través de criterio actuarial fue el 53%. Los autores señalan que los criterios actuariales podrían sobrerrepresentar casos de DCL especialmente entre participantes afroamericanos. Estos resultados obtenidos sobre muestras caracterizadas por su diversidad racial es probable que requiera mayor investigación futura, aunque los resultados preliminares apuntan a limitaciones de la aplicación de los criterios actuariales.

En términos longitudinales, los estudios que comparan ambos métodos son escasos. Devlin et al. (2022) señalaron que el método de consenso muestra una capacidad predictiva mayor para el declive funcional en la muestra en general, pero el método actuarial parece predecir con mayor precisión el cambio funcional en participantes afroamericanos durante un seguimiento medio de seis años.

Finalmente, algunos estudios han comparado estabilidad diagnóstica del DCL en términos de no reversibilidad a normalidad cognitiva con independencia de conversión a demencia o no, cuando se diagnostica a través de los criterios por consenso o a través de criterios actuariales. En términos generales, los resultados confieren apoyo parcial a mayor estabilidad en el diagnóstico del DCL a través del método neuropsicológico actuarial. En el estudio seminal de Jak et al. (2009), se detectó que el 93% de los participantes de una muestra comunitaria que recibieron el diagnóstico de DCL a través del criterio integral se mantuvieron estables y no revirtieron a la normalidad cognitiva durante el seguimiento. Por otra parte, Wong et al. (2018), al aplicar el criterio actuarial en la cohorte *Framingham Heart Study*, hallaron alta estabilidad del DCL diagnosticado, observándose una pequeña proporción de casos que revirtieron a la normalidad cognitiva en comparación con los criterios P/W, aunque ambos métodos se asociaron previamente a demencia incipiente de forma significativa (Jak et al., 2016). Thomas et al. (2019) aplicaron los criterios actuariales sobre la muestra *ADNI*, que previamente había establecido tasas de reversión excepcionalmente bajas en comparación con estudios epidemiológicos (Park et al., 2015; Petersen et al., 2010). Los autores señalaron que la aplicación del criterio actuarial detectó a un 15.80% de la muestra como DCL

reversor a la normalidad, siendo el subtipo de DCLna el que revirtió con mayor proporción a la normalidad. Por su parte, el 67% de los casos diagnosticados como DCL se mantuvieron estables en el año siguiente a su diagnóstico.

A lo largo del epígrafe, se ha constatado que la aplicación de los criterios actuariales puede suponer un avance respecto a la aplicación de criterios que basan el diagnóstico del DCL atendiendo a la presencia de quejas subjetivas o a la puntuación obtenida en una prueba neuropsicológica. Sin embargo, la superioridad del método actuarial frente a los métodos por consenso clínico no ha sido tan ampliamente evidenciada y su uso en muestras heterogéneas desde un punto de vista racial se ha visto limitado de forma preliminar.

La aplicación de los criterios actuariales no está exenta de limitaciones. De acuerdo con Carlew et al. (2022), que realizan un revisión crítica de la aplicación del método actuarial en el contexto del DCL, señalan que existe alta variabilidad metodológica entre estudios que afecta a la propia definición del criterio actuarial. Además, la gran mayoría de los estudios han sido realizados por el mismo grupo de investigación, aspecto que amenaza a la validez externa de los resultados obtenidos. Varios estudios se basan en las mismas bases de datos (*ADNI, Framingham Heart Study*) aspecto que podría llevar a sobrestimar el alcance de los resultados. Es posible que los criterios actuariales supongan una ventaja respecto a criterios de investigación como el P/W. Sin embargo, pueden resultar excesivamente rígidos en su aplicación a través de un algoritmo sin la interpretación flexible de un clínico. Finalmente, el método neuropsicológico actuarial se enfrenta a una serie de sesgos secuenciales en diferentes momentos del diseño metodológico: selección de pruebas con una sensibilidad y especificidad adecuadas para la detección de subtipos de DCL, necesidad de baremos normativos precisos que superen la presencia de muestras racialmente diversas, selección de puntuaciones cognitivas de cada prueba y selección de número de pruebas por dominio para considerarlo deficitario.

3.1.3 Métodos Neuropsicológicos basados en Efectos de Práctica

Los efectos de práctica (en adelante, EP) pueden definirse como mejoras en el rendimiento cognitivo a consecuencia de la exposición repetida al material de evaluación en ausencia de intervención (Duff, 2012; Lezak et al., 2012). Los EP, también llamados efectos de repetición o de aprendizaje, han sido considerados con frecuencia como un sesgo o error en el contexto de la evaluación neuropsicológica, pudiendo ensombrecer los resultados obtenidos y conducir a conclusiones erróneas (Calamia et al., 2012; Salthouse, 2012). Sin embargo, otros autores han considerado que los EP podrían proporcionar información clínicamente valiosa con implicaciones en el diagnóstico, pronóstico e incluso en el tratamiento del DCL y la EA preclínica (Duff et al., 2018; Elman et al., 2018; Hassenstab et al., 2015; Jutten et al., 2022; Machulda et al., 2017; Machulda et al., 2013).

De acuerdo con Duff y Hammers (2022), los EP se consideran un fenómeno ubicuo a la evaluación neuropsicológica tanto en contextos clínicos como de investigación y su presencia puede verse condicionada por una serie de factores. El tamaño de los EP se ha estimado entre 0.20-0.60DE en personas cognitivamente sanas (Van der Elst et al., 2008), aunque se han comunicado otros tamaños tanto superiores como inferiores (Bartels et al., 2010; Duff y Hammers, 2022; Scharfen et al., 2018). El tamaño de los EP puede variar entre dominios cognitivos y test (Calamia et al., 2012; Gross et al., 2015; Samaroo et al., 2020). Aspectos como la experiencia previa en un test o el grado de exigencia que representa para la cognición de la persona evaluada podrían influir en la manifestación de los EP (Arendasy y Sommer, 2017; Salthouse, 2015; Scharfen et al., 2018). Asimismo, la longitud del intervalo test-retest podría generar variabilidad en los EP (Calamia et al., 2012; Jutten et al., 2020; Machulda et al., 2013; Scharfen et al., 2018). Finalmente, el estado cognitivo de la persona evaluada condiciona la presencia de los EP, siendo relativamente frecuente tanto en personas que presentan un estado cognitivo normal como con deterioro cognitivo (Calamia et al., 2012; De Simone et al., 2021; Jutten et al., 2020; Lim et al., 2021; Machulda et al., 2013). Así, el 39% de las personas con EA y el 53% de las personas con DCL muestran EP, siendo la severidad cognitiva el principal factor que contribuye al escaso beneficio de la exposición repetida en la mejora

del rendimiento cognitivo (Almkvist y Graff, 2022; Bender et al., 2022; Duff et al., 2012; Wang et al., 2020).

Los EP se producen de forma heterogénea en el funcionamiento cognitivo de las personas con DCL y la EA. En comparación con adultos mayores cognitivamente sanos, los grupos DCL y EA tienden a mostrar menores EP en pruebas de velocidad de procesamiento como el *Trail Making Test* parte A (en adelante, TMTA) o el SDMT (Duff y Hammers, 2022; Duff et al., 2018; Duff et al., 2017). Cuando se explora la presencia de EP en test utilizados para evaluar funciones ejecutivas, no parece que haya beneficio de exposición repetida respecto al logrado por los adultos mayores cognitivamente sanos en el *Trail Making Test* parte B (en adelante, TMTB) o en el subtest de interferencia del Test de Stroop (Britt et al., 2011; Duff y Hammers, 2022; Duff et al., 2018; Duff et al., 2017; Duff et al., 2015; Elman et al., 2018). Respecto al aprendizaje y memoria verbal, los grupos DCL tienden a obtener EP en función de la dificultad o demanda de la prueba. Se han hallado EP en pruebas de la versión española del *California Verbal Learning Test* donde se solicitaba recuerdo a corto plazo, recuerdo a corto y largo plazo facilitado por pistas semánticas (Campos-Magdaleno et al., 2017). La severidad de la alteración mnésica parece ser un factor que contribuiría a mostrar menores EP, obteniendo mejoras de rendimiento los grupos con nivel cognitivo más preservado (Bender et al., 2022; Gavett et al., 2016; Wang et al., 2020). A nivel de memoria episódica visual, se ha constatado que el tiempo entre intervalos de evaluación podría suponer una variable crítica para la presencia EP. De tal manera que con intervalos de tiempo cortos (una semana) los grupos DCL y EA podrían mostrar EP en medidas de recuerdo demorado (Duff et al., 2007, 2015, 2017, 2018). Sin embargo, cuando el intervalo entre evaluaciones seriales es anual los EP serían prácticamente inexistentes en el *Brief Visual Memory Test-Revised* (Duff y Hammers, 2022). Respecto al lenguaje, los EP tienden a ser mínimos en pruebas de fluencia semántica tanto en la EA como en el DCL (Cooper et al., 2001, 2004; Duff et al., 2011; Tröger et al., 2021).

La presencia de EP ha suscitado interés entre clínicos e investigadores al considerar este fenómeno como una medida con capacidad potencial para detectar deterioro cognitivo futuro. Machulda et al. (2013), analizaron la presencia de los EP en 1390 adultos mayores

cognitivamente sanos pertenecientes a la cohorte poblacional *Mayo Clinic Study on Aging* al inicio del seguimiento. Hallaron ausencia EP del grupo demencia/DCL incipiente en todos los dominios cognitivos. Por el contrario, el grupo de adultos mayores cognitivamente sanos que se mantuvo estable a lo largo del seguimiento mostraron EP en memoria y razonamiento visoespacial. Hassenstab et al. (2015), investigaron la presencia de EP en la cohorte poblacional *Knight Alzheimer's Disease Research Center* (en adelante, ADCR) en 263 adultos cognitivamente sanos. El grupo de participantes que desarrolló EA mostró una reducción en EP en las medidas de memoria episódica mientras que el grupo estable mostró EP en las mismas medidas. Ihara et al. (2018), exploraron la presencia de EP en la base de datos *Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (J-ADNI, en adelante), en 84 adultos mayores cognitivamente sanos (19 A β + y 65 A β -). Los participantes cognitivamente sanos con A β + mostraron menores EP durante el seguimiento tanto en el MMSE como en medidas de memoria episódica. Samaroo et al. (2020), analizaron el aprendizaje tras exposiciones repetidas al mismo tipo de test de memoria verbal en una muestra de 94 adultos mayores cognitivamente sanos (25 A β + y 69 A β -) pertenecientes a la cohorte *Harvard Aging Brain Study* (en adelante, HABS). Los resultados obtenidos señalaron la disminución de EP en el grupo A β + durante las evaluaciones mensuales. A la vista de los resultados obtenidos en diferentes cohortes, la ausencia de EP en pruebas de memoria episódica predeciría el deterioro cognitivo incluso en adultos cognitivamente sanos, pero con presencia de A β .

La ausencia de EP se ha considerado un factor de peor pronóstico y predictor de conversión a demencia en personas con DCL. Duff et al. (2011), analizaron los EP en una cohorte comunitaria de 51 participantes con DCLa evaluados en dos ocasiones en un intervalo de una semana. Tras seguimiento longitudinal de un año, el subgrupo de DCLa sin EP había empeorado en memoria inmediata y demorada, lenguaje y cognición global respecto al subgrupo DCLa con EP. Posteriormente, algunos estudios han hallado asociación entre ausencia de EP e hipometabolismo y acumulación de A β en muestras de participantes con DCL (Duff et al., 2014, 2015). Por otra parte, Oltra-Cucarella et al. (2018), analizaron la presencia de EP en 816 participantes con DCLa de la base datos del

estudio multicéntrico *ADNI*. Hallaron que aquellos participantes con DCLa y ausencia de EP en recuerdo demorado de una tarea de memoria verbal presentaron mayor riesgo de desarrollar EA en los siguientes seis años. Posteriormente, los mismos autores amplían sus resultados al hallar que el riesgo estimado de desarrollar EA es superior en aquellos DCLa con menores EP en pruebas de reconocimiento verbal que en aquellos casos con hipometabolismo y genotipo $\epsilon 4$ (Oltra-Cucarella et al., 2022). De Simone et al. (2021), evaluaron la presencia de EP en una muestra clínica italiana compuesta por 54 participantes diagnosticados de DCLa. Los resultados señalaron que aquellos participantes que desarrollaron EA mostraron menores EP en pruebas de memoria episódica verbal que el grupo de DCLa que se mantuvo estable durante el seguimiento (ver **Tabla 26**).

Tabla 26. Síntesis de estudios donde se analizan los EP en adultos mayores sanos y DCL

Autores	Cohorte	Seguimiento	Intervalo de evaluaciones	Cálculo EP	Dominios Cognitivos	Pruebas Cognitivas
Duff et al. (2011)	Cohorte comunitaria (DCLa = 51; AMCS = 57)	1 año	Semanal	Diferencia de puntuaciones brutas	Memoria (inmediata, demorada), inteligencia premórbida; Función Ejecutiva; Atención; Lenguaje; Habilidades Visoespaciales	WRAT-3; 3MS; RBANS; BVMT-R; HVLT-R; COWAT; TMT-A y B; SDMT
Machulda et al. (2013)	Mayo Clinic Study on Aging (n = 1390 AMCS)	5 años	Cada 15 meses	Diferencia puntuaciones Z	Memoria; Lenguaje; Habilidades Visoespaciales; Función Ejecutiva; Atención	AVLT; WMS-R; BNT; SF; WAIS-R; TMT-B
Duff et al. (2014)	Cohorte comunitaria (DCL = 10; AMCS = 15)	Transversal	Semanal	Regresión	Memoria episódica visual	BVMT-R
Hassenstab et al. (2015)	Knight Alzheimer's Disease Research Center (n = 263 AMCS)	9.5 años	Cada 2 meses	Correlación/Regresión	Memoria declarativa; Lenguaje; Habilidades Visoespaciales; Función Ejecutiva	FCSRT; WMS; WMS-R; WAIS; BNT; SF; TMT-A y B
Duff et al. (2015)	Cohorte comunitaria (DCL = 10; AMCS = 15)	Transversal	Semanal	Correlación/Regresión	Aprendizaje y Memoria; Atención y Velocidad de Procesamiento; Función Ejecutiva; Inteligencia Premórbida; Función Cognitiva Global	HVLT-R; BVMT-R; TMT-A y B; SDMT; COWAT; WRAT-4; MMSE

(continuación)

Tabla 26. Síntesis de estudios donde se analizan los EP en adultos mayores sanos y DCL (continuación)

Autores	Cohorte	Seguimiento	Intervalo de evaluaciones	Cálculo EP	Dominios Cognitivos	Pruebas Cognitivas
Ihara et al. (2018)	Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (n = 84 AMCS)	3 años	Cada 12 meses	Correlación/Regresión	Memoria episódica; Habilidades Visoespaciales; Función Ejecutiva; Cognición Global	MMSE; ADAS; WMS-R; WAIS-R; SF; TMT; BNT; CDT; CCT
Oltra-Cucarella et al. (2018)	Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (DCLa = 816; AMCS = 394)	5 años	6-72 meses	Diferencia puntuaciones Z	Memoria episódica verbal	AVLT
Samaroo et al. (2020)	Harvard Aging Brain Study (n = 94 AMCS)	1 año	Cada mes	Correlación/Regresión	Memoria episódica	FNAME
De Simone et al. (2021)	Cohorte Clínica (DCLa = 54)	4 años	6-12 meses	Regresión estandarizada	Memoria Episódica; Razonamiento; Praxia Constructiva; Función Ejecutiva; Función Cognitiva General	WL; ROCF; RPM; CD; PF; MMSE
Oltra-Cucarella et al. (2022)	Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (DCLa = 816; AMCS = 394)	5 años	6-72 meses	Índice de cambio fiable basado en la regresión	Memoria episódica verbal	AVLT

(continuación)

Nota. AMCS = Adulto Mayor Cognitivamente Sano; DCL = Deterioro Cognitivo Leve; DCLa = Deterioro Cognitivo Leve subtipo amnésico; ADAS = Alzheimer's Disease Assessment Scale; AVLT = Auditory Verbal Learning Test; BNT = Boston Naming Test; BVMT-B = Brief Visuospatial Memory Test-Revised; CCT = Clock Copying Test; CD = Copy Drawing; CDT = Clock Drawing Test; COWAT = Controlled Oral Word Association Test; FCSRT = Free and Cued Selective Reminding Test; FNAME = Face-Name Associative Memory Exam; HVLTR = Hopkins Verbal Learning Test-Revised; MMSE = Mini-Mental State Examination; PF = Phonemic Fluency; RPM = Raven's Progressive Matrices; RBANS = Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status; ROCF = Rey-Osterrieth Complex Figure Test; SP = Semantic Fluency; SDMT = Symbol Digit Modalities Test; TMT-A = Trail Making Test parte A; TMT-B = Trail Making Test parte B; WAIS-R = Wechsler Adult Intelligence Scale Revised; WMS-R = Wechsler Memory Scale Revised; WRAT = Wide Range Achievement Test; 3MS = Modified Mini-Mental State Examination. Adaptado de "Lower practice effects as a marker of cognitive performance and dementia risk: A literature review", Jutten et al. 2020, *Alzheimer's & Dementia (Amsterdam, Netherlands)*, 12, pp 4-6. Derechos reservados [2020] Wiley Periodicals.

El mecanismo subyacente que explica la presencia o ausencia de EP es una cuestión que se desconoce. Se ha señalado que la integridad y funcionalidad del hipocampo podría ser un hipotética causa para la ausencia de EP (De Simone et al., 2021). En adulto cognitivamente sanos con presencia de neurodegeneración (N+) se han hallado menores EP que en ausencia de neurodegeneración (N-) con independencia de del nivel de A β (Machulda et al., 2017). Sin embargo, otros estudios han encontrado correlaciones entre ausencia de EP y presencia de A β (Duff et al., 2014; Ihara et al., 2018; Samaroo et al., 2020). Algunos estudios señalan que la gravedad cognitiva, por tanto, mayor alteración en biomarcadores, podría ser un potencial factor explicativo de la ausencia de EP (Almkvist y Graff, 2022; Bender et al., 2022; Wang et al., 2020).

A pesar de los resultados prometedores obtenidos en la predicción del deterioro cognitivo en diferentes cohortes, el estudio de los EP se encuentra comprometido por una serie de diferencias metodológicas que dificultan tanto la comparación entre estudios como en el establecimiento de conclusiones sólidas que faciliten su uso en la práctica clínica. De acuerdo con Jutten et al. (2020), la gran mayoría de los estudios sobre EP se han realizado en muestras pequeñas ($n < 50$), alta variabilidad en el cálculo de los EP (cambio entre puntuaciones directas, diferencia entre puntuaciones Z o regresión/correlación), discrepancia en los criterios utilizados para el diagnóstico de DCL, ausencia de clarificación etiológica de los grupos DCL, diferencias de intervalos entre la primera y segunda evaluación (desde el mismo día hasta dos años o más, siendo una semana el periodo más frecuente) y escasa uniformidad entre los dominios cognitivos analizados en términos de EP (siendo el más frecuente la memoria episódica).

JUSTIFICACIÓN

El Deterioro Cognitivo Leve (DCL) es una de las entidades diagnósticas más estudiadas en las últimas décadas dado que representa en muchos casos la fase previa de futuros casos de demencia. Aunque el avance de la tecnología permite comprobar en vivo la presencia de diferentes proteínas clave en la neuropatología y etiopatogenia de la EA, la evaluación neuropsicológica y clínica del individuo sigue siendo necesaria e imprescindible.

La evaluación neuropsicología está potenciando en los últimos años la detección del DCL. Existen diversos métodos de evaluación que se diferencian en el tipo y número de pruebas cognitivas para determinar deterioro objetivo de un dominio, en el punto de corte para determinar un dominio como deteriorado o el peso que se le otorga al juicio clínico. La reevaluación exhaustiva de muestras de DCL en estudios multicéntricos a gran escala con métodos de evaluación neuropsicológica surgidos recientemente está poniendo de manifiesto que algunos métodos más tradicionales, basados en una prueba cognitiva y en el juicio clínico, inciden en altas tasas de falsos positivos y falsos negativos. Estos resultados podrían explicar en parte la inestabilidad longitudinal del DCL tanto en sus variantes o subtipos como en términos de conversión y reversión a la normalidad.

Desde un punto de vista clínico, una mejor caracterización del DCL permitiría reducir el número falsos positivos, aliviando la carga psicológica que supone recibir un diagnóstico erróneo, y también contribuiría a reducir la tasa de falsos negativos, establecer como normalidad un estado cognitivo que es compatible con la alteración. En ambos casos, el uso de métodos de evaluación neuropsicológicos proporcionaría información con la que ajustar las opciones terapéuticas en cada caso. Desde el punto de vista de la investigación, la caracterización del DCL a través de métodos de evaluación neuropsicológicos podría permitir homogenizar las muestras con las que iniciar ensayos clínicos aleatorizados para probar nuevas terapias. A pesar de las bondades del uso de métodos neuropsicológicos, son escasos los estudios comparativos que demuestren eficacia de unos métodos de evaluación frente a otros.

En resumen, la evaluación neuropsicológica es un proceso insustituible para la detección del deterioro cognitivo en personas con riesgo de desarrollo de EA en el futuro. El surgimiento de diferentes métodos de evaluación neuropsicológicos está permitiendo

un avance en la detección del DCL, permitiendo diagnósticos cada vez más precisos. Sin embargo, son escasos los estudios longitudinales donde se comparen diferentes métodos de evaluación neuropsicológicos que permitan determinar su robustez.

OBJETIVOS E HIPÓTESIS

OBJETIVOS

El objetivo general y objetivos específicos que se pretenden alcanzar en la presente investigación son los siguientes:

OBJETIVO GENERAL

Analizar la capacidad de detección del DCL-C a Enfermedad de Alzheimer a través de tres métodos de evaluación neuropsicológicos a lo largo de un seguimiento longitudinal de tres años.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar la proporción de casos de DCL que convierten a EA a lo largo del seguimiento longitudinal.
2. Examinar la existencia de fenotipos cognitivos y su trayectoria en los grupos DCL-E y DCL-C a través de los tres métodos de evaluación neuropsicológica.
3. Analizar las diferencias significativas en las pruebas cognitivas entre los subgrupos DCL-E y DCL-C a través del método neuropsicológico actuarial restrictivo en cada una de las tres evaluaciones.
4. Analizar la existencia de diferencias significativas en las pruebas cognitivas entre los subgrupos DCL-E y DCL-C a través del método neuropsicológico actuarial integral en cada una de las tres evaluaciones.
5. Analizar la existencia de diferencias significativas en las pruebas cognitivas entre los subgrupos DCL-E y DCL-C a través del método neuropsicológico basado en efectos de la práctica en cada una de las tres evaluaciones.
6. Evidenciar diferencias entre los grupos DCL-E y DCL-C en la frecuencia de pruebas por debajo del punto de corte según el deterioro cognitivo objetivo definido en el método neuropsicológico actuarial restrictivo.

7. Evidenciar diferencias entre los grupos DCL-E y DCL-C en la frecuencia de pruebas por debajo del punto de corte según el deterioro cognitivo objetivo definido en el método neuropsicológico actuarial integral.
8. Evidenciar diferencias entre los grupos DCL-E y DCL-C en la frecuencia de pruebas por encima del punto de corte para la definición de efectos de práctica en el método neuropsicológico basado en efectos de práctica.

HIPÓTESIS

1. Se espera que el grupo DCL-E se caracterizará por mayor presencia de casos compatibles con la normalidad y subtipos de DCL unidominio en comparación con el grupo DCL-C donde habrá mayor frecuencia de subtipos de DCL con afectación en múltiples dominios y menor presencia de perfiles cognitivos compatibles con la normalidad a lo largo de cada evaluación.
2. Se espera que, tanto en la evaluación inicial como en las sucesivas, el rendimiento mnésico, ejecutivo, gnósico y lingüístico sea inferior en el grupo DCL-C en comparación con el DCL-E, siendo estadísticamente significativo a lo largo de las tres evaluaciones en el método neuropsicológico actuarial restrictivo.
3. Se espera que, tanto en la evaluación inicial como en las sucesivas, el rendimiento mnésico y ejecutivo sea inferior en el grupo DCL-C en comparación con el DCL-E, siendo estadísticamente significativo a lo largo de las tres evaluaciones en el método neuropsicológico actuarial integral.
4. Se espera que, tanto en la evaluación inicial como en las sucesivas, el grupo DCL-C se asociará a una mayor frecuencia de puntuaciones por debajo del punto de corte que la obtenida por DCL-E en los dominios mnésico, ejecutivo y lingüístico en el método neuropsicológico actuarial restrictivo.
5. Se espera que, tanto en la evaluación inicial como en las sucesivas, el grupo DCL-C se asociará a una mayor frecuencia de puntuaciones por debajo del punto de

- corte que la obtenida por DCL-E en los dominios mnésico, ejecutivo y lingüístico en el método neuropsicológico actuarial integral.
6. Se espera que, tanto en la evaluación inicial como en las sucesivas, el grupo DCL-C mostrará una menor frecuencia de pruebas con efectos de práctica que el obtenido por el DCL-E en los dominios mnésico verbal, visual y ejecutivo en el método neuropsicológico basado en los efectos de práctica.
 7. Se espera que la frecuencia de puntuaciones por debajo del punto de corte se mantenga en el DCL-C y DCL-E, no siendo estadísticamente significativa la comparación entre evaluaciones para cada dominio cognitivo y grupo en el método neuropsicológico actuarial restrictivo.
 8. Se espera que la frecuencia de puntuaciones por debajo del punto de corte se mantenga en el DCL-C y DCL-E, no siendo estadísticamente significativa la comparación entre evaluaciones para cada dominio cognitivo y grupo en el método neuropsicológico actuarial integral.
 9. Se espera que la frecuencia de puntuaciones en las que se detecta efecto de la práctica disminuya a lo largo del seguimiento en el DCL-C y se mantenga constante en el DCL-E.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño

Estudio longitudinal de tres años de seguimiento sobre una cohorte de participantes con diagnóstico reciente de DCL, con el propósito de analizar el rendimiento cognitivo a través de tres métodos de evaluación neuropsicológicos diferentes.

2. Muestra

Los participantes fueron seleccionados desde el Servicio de Neurología del Centro Médico de Especialidades San José, adscrito al Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza).

2.1 Criterios de inclusión

- Personas mayores de 60 años de ambos sexos con un diagnóstico reciente de DCL realizado en el Servicio de Neurología.
- Firma de consentimiento informado para la participación en el estudio.

2.2 Criterios de exclusión

- Demencia leve, moderada o grave de acuerdo con los criterios diagnósticos DSM-5.
- Antecedentes personales de enfermedad neurológica: accidente cerebrovascular, traumatismo craneoencefálico, neoplasia cerebral, epilepsia u otras enfermedades que afecten al sistema nervioso central.
- Presencia de enfermedad psiquiátrica con diagnóstico y/o tratamiento reciente que pudieran ser causa de deterioro cognitivo. Se aceptaron aquellos participantes que presentando sintomatología depresiva no alcanzaban la intensidad suficiente para establecer un diagnóstico clínico.
- Enfermedades sistémicas como fibromialgia, hipotiroidismo, Virus de Inmunodeficiencia Humana (en adelante, VIH) que cursen con deterioro cognitivo y que pudieran condicionar el seguimiento longitudinal de la investigación.
- Limitaciones sensoriales como ceguera o sordera que afectan a la administración estandarizada de las pruebas cognitivas.

3. Procedimiento

El desarrollo de la presente investigación se inició contactando con el Servicio de Neurología del Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza) para exponer el proyecto y viabilidad del uso de recursos por parte de un profesional externo al centro hospitalario. Tras la aprobación del proyecto por el comité de ética del centro sanitario, se estipuló el acceso y tamaño de la muestra, así como el uso y el horario de las salas para desarrollar las sesiones de evaluación neuropsicológica durante un periodo de tres años.

3.1 Reclutamiento

El proceso de reclutamiento para esta investigación se realizó desde el Servicio de Neurología del Centro Médico de Especialidades San José, adscrito al Hospital Universitario Miguel Servet, que presta cobertura asistencial al Sector Sanitario Zaragoza II según el reglamento de estructura y funcionamiento de las áreas y sectores del Servicio Aragonés de Salud. A todas las personas que recibieron el diagnóstico de DCL entre el cinco de octubre de 2016 y el veinticuatro de julio de 2019 se les ofreció la posibilidad de participar en el estudio. Tras recibir información por parte del Servicio de Neurología, las personas que manifestaron interés fueron citadas consecutivamente para realizar una entrevista inicial donde se les explicaron los detalles de la investigación y se revisó el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión. El contacto inicial se completó con pruebas de valoración realizadas previamente por los profesionales del Servicio de Neurología.

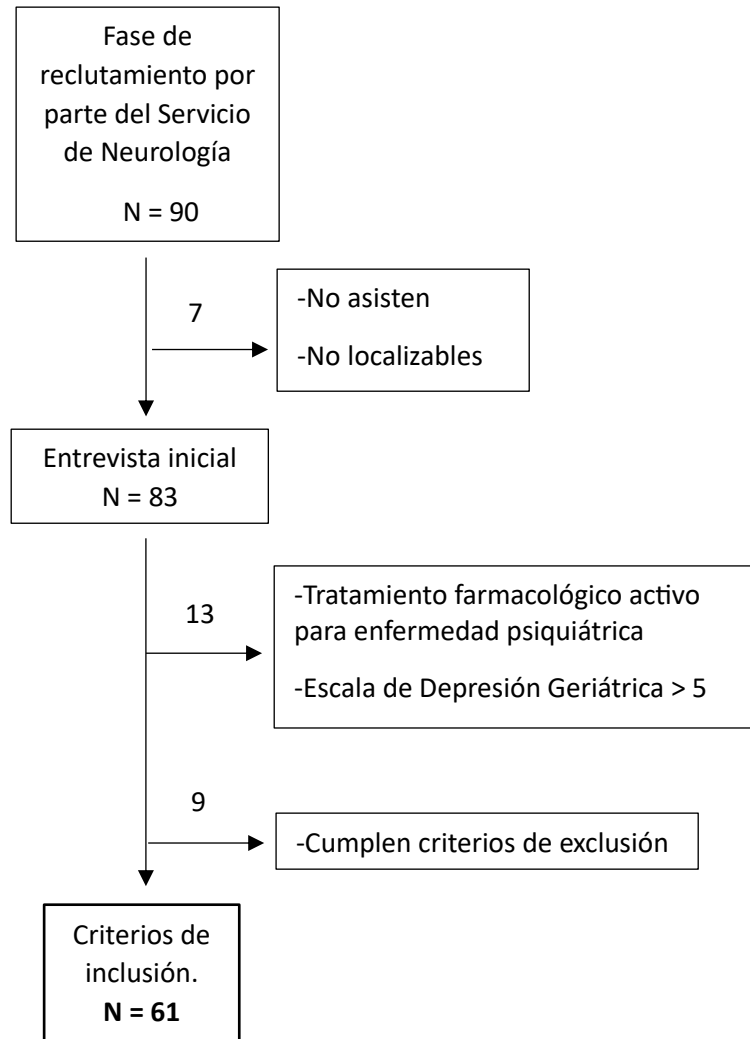
Posteriormente tanto el investigador como el participante firmaron el respectivo consentimiento informado (ver ANEXO I).

3.2 Entrevista inicial

Para obtener información sociodemográfica, datos clínicos de interés, tratamiento farmacológico actual y hábitos saludables se utilizó una entrevista semiestructurada diseñada *ad hoc* para esta investigación (ver ANEXO II).

Entre el cinco de octubre de 2016 y el veinticuatro de julio de 2019 se realizaron 83 entrevistas iniciales que tuvieron lugar cada miércoles por la tarde en un despacho facilitado por el Servicio de Neurología (ver **Figura 12**).

Figura 12. Diagrama de flujo del tamaño muestral



3.3 Procedimiento de evaluación

Tras la entrevista inicial y la superación de los criterios de selección propuestos, cada uno de los 61 participantes con DCL fue asignado aleatoriamente a través de una hoja de cálculo *ad-hoc* a uno de los tres métodos de evaluación neuropsicológica del estudio. Recordemos que cada uno de los métodos consistía en:

El **método neuropsicológico actuarial restrictivo** se utilizó para evaluar el estado cognitivo de 24 participantes. Cada sesión de evaluación tuvo una duración media de 90

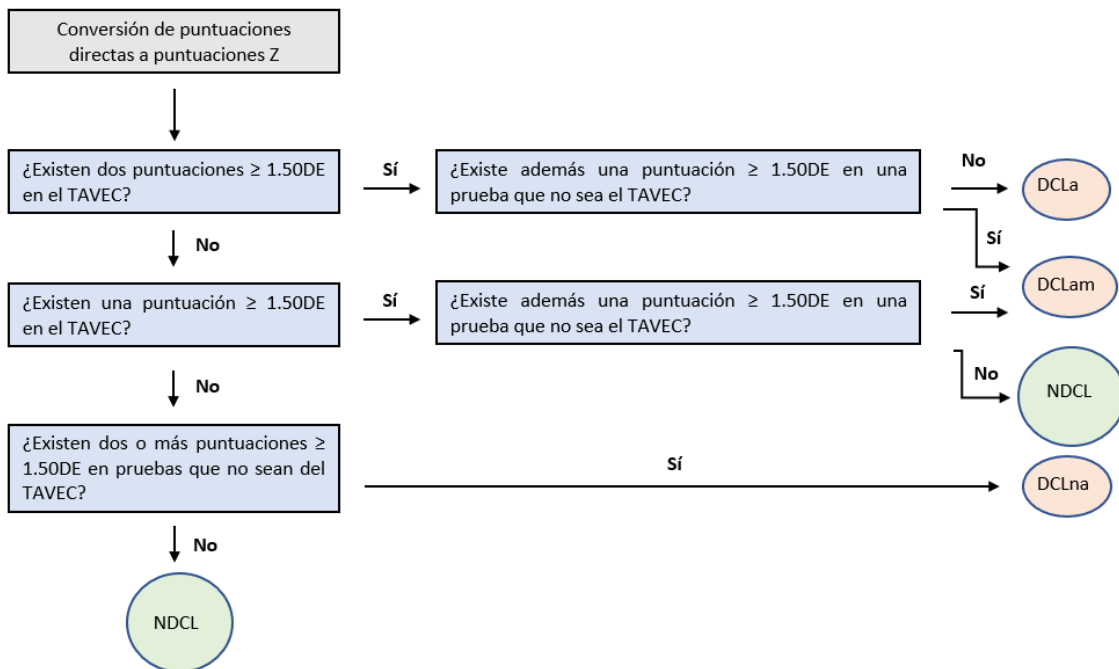
minutos. La caracterización del deterioro cognitivo objetivo se estableció en base al criterio conservador descrito por Jak et al. (2009). Es decir, un dominio cognitivo se considera deficitario si al menos dos pruebas de tal dominio se sitúan 1.50DE por debajo de la media en función de la edad y años de educación del individuo. La composición de la batería de pruebas cognitivas de este método neuropsicológico puede verse en la **Tabla 27**. Como puede observarse, la batería aglutinó la mayoría de los dominios cognitivos: memoria, función ejecutiva, praxias, gnosias y lenguaje.

Tabla 27. Composición de la batería neuropsicológica del Método Neuropsicológico Actuarial Restrictivo

Dominio	Pruebas	Medidas
Memoria	TAVEC	Respuestas correctas en: -Aprendizaje Total -Recuerdo a Corto Plazo -Recuerdo a Corto Plazo facilitado por Claves -Recuerdo a Largo Plazo -Recuerdo a Largo Plazo facilitado por Claves -Reconocimiento
Función Ejecutiva	TMTA TMTB Fluencia Fonética Subtest del Test de Barcelona Abreviado Secuencia de Posturas	-Tiempo Total -Tiempo Total -Respuestas Correctas -Secuencias Correctas
Praxias	Subtest del Test de Barcelona Abreviado Praxias ideatorias e Ideomotoras	Respuestas correctas en: -Gesto Simbólico (Orden e Imitación) -Mímica de Uso de Objetos (Orden e Imitación) -Imitación Posturas (Unilateral y Bilateral)
Gnosias	Test de los 15 Objetos	-Respuestas Correctas -Número de Errores Tipo I -Número de Errores Tipo II
Lenguaje	Fluencia Semántica	-Respuestas Correctas

Nota. TAVEC = Test de Aprendizaje Verbal España Complutense; TMTA = Trail Making Test parte A; TMTB = Trail Making Test parte B.

Para la caracterización del DCL se siguió un árbol decisional que facilitó el razonamiento clínico y dio lugar a tres subtipos de DCL y un perfil cognitivo compatible con ausencia de DCL (ver **Figura 13**).

Figura 13. Árbol decisional para la caracterización del DCL a través del Método Neuropsicológico Actuarial Restrictivo

Nota. DE = Desviación Estándar; TAVEC = Test de Aprendizaje Verbal España Complutense; DCLa = Deterioro Cognitivo Leve amnésico; DCLam = Deterioro Cognitivo Leve amnésico multidominio; DCLna = Deterioro Cognitivo Leve no amnésico; NDCL = No Deterioro Cognitivo Leve.

Como se puede observar, la caracterización de subtipos de DCL es la propuesta por los criterios diagnósticos de Winblad et al. (2004) que se detalla a continuación:

- DCLa: 1.50DE por debajo de la media en al menos dos puntuaciones del Test de Aprendizaje Verbal España Complutense (en adelante, TAVEC).
- DCLna: 1.50DE por debajo de la media en dos o más test que no evalúan memoria.
- DCLam: 1.50DE por debajo de la media en una puntuación del TAVEC y en al menos una puntuación de otro test que no evalúa memoria.
- NDCL: 1.50DE por encima de la media en todas las pruebas de la batería de evaluación o una puntuación del TAVEC.

Tras la evaluación neuropsicológica inicial y establecimiento del perfil cognitivo, cada participante fue reevaluado con una periodicidad anual para valorar el estado cognitivo, así como analizar la estabilidad de su perfil cognitivo. Si durante el seguimiento anual se producía un evento terminal, como el diagnóstico de EA, de otra demencia o defunción, entonces suponía el final del seguimiento. En caso de no darse un abandono voluntario

o el suceso de un evento terminal el participante se mantenía en el estudio hasta finalizar el estudio longitudinal un máximo de tres evaluaciones anuales seriales.

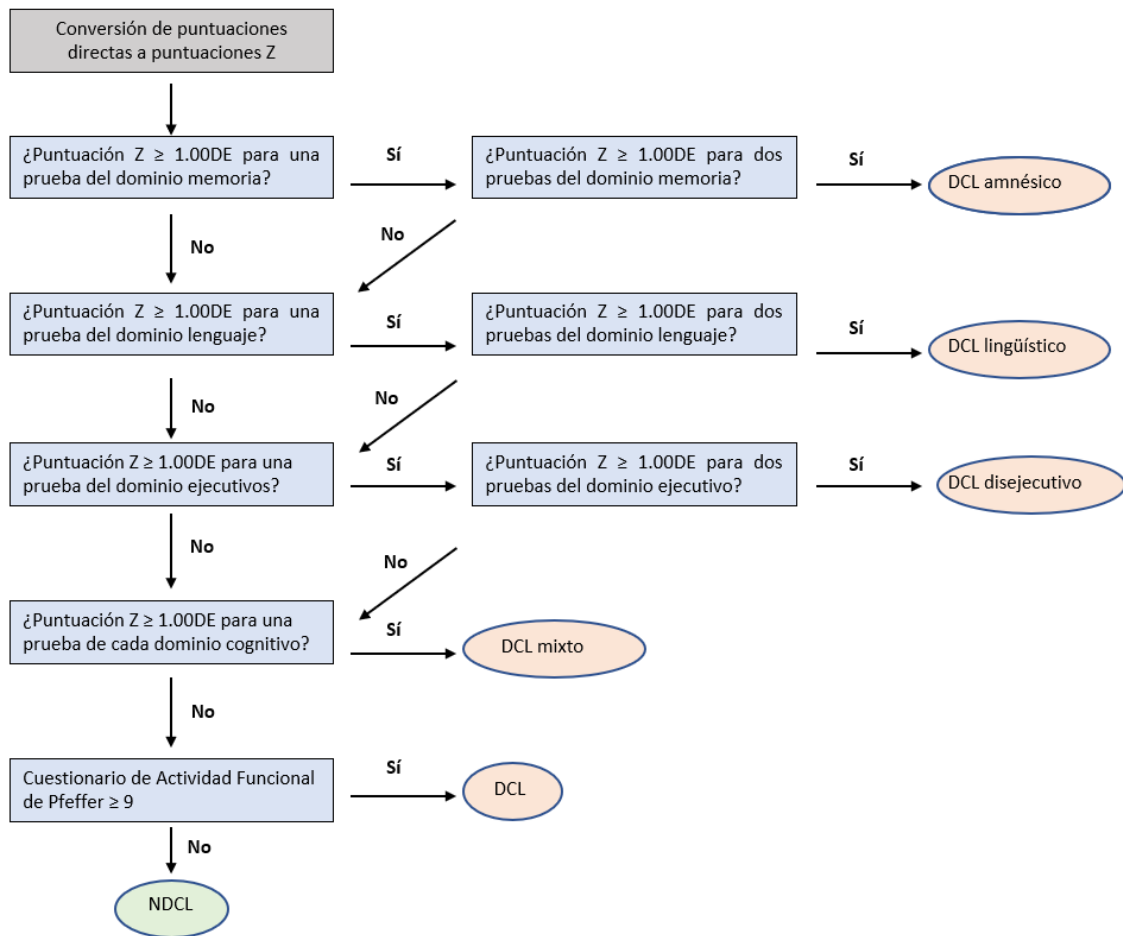
El **método neuropsicológico actuarial integral** utilizado se administró a 19 participantes. Cada sesión de evaluación tuvo una duración media de 60 minutos. La caracterización de deterioro cognitivo objetivo se basó en los criterios propuestos por Jak et al. (2009). Concretamente, se utilizó un criterio integral según el cual se considera un dominio deficitario cuando existen dos pruebas con puntuaciones 1.00DE por debajo de la media normativa según edad y años de educación. El conjunto de prueba que forman la batería utilizada para caracterizar el DCL puede verse en la **Tabla 28**.

Tabla 28. Composición de la batería neuropsicológica del Método Neuropsicológico Actuarial Integral

Dominio	Pruebas	Medidas
<i>Memoria</i>	TAVEC	Respuestas correctas en: - <i>Recuerdo a Largo Plazo</i> - <i>Reconocimiento</i>
<i>Función Ejecutiva</i>	TMTA TMTB	- <i>Tiempo Total</i> - <i>Tiempo Total</i>
<i>Lenguaje</i>	Test de Vocabulario de Boston Fluencia Semántica	-Respuestas Correctas -Respuestas Correctas
<i>Actividad Funcional</i>	Cuestionario de Actividad Funcional de Pfeiffer	- Suma de Respuestas

Nota. TAVEC = Test de Aprendizaje Verbal España Complutense; TMTA = Trail Making Test parte A; TMTB = Trail Making Test parte B.

Como puede observarse, la batería abarcó dominios cognitivos como la memoria, el lenguaje y función ejecutiva. A partir del rendimiento obtenido por cada participante, se utilizó un árbol decisional para caracterizar el subtipo de DCL en función de la clasificación propuesta por Bondi et al. (2014) (ver **Figura 14**).

Figura 14. Árbol decisional para la caracterización del DCL a través del Método Neuropsicológico Integral

Nota. DE = Desviación Estándar; NDCL = No Deterioro Cognitivo Leve.

Siguiendo dicha clasificación, este método permite detectar la presencia de DCL monodominio (amnésico, lingüístico, disejecutivo), DCL mixto (alteraciones en múltiples dominios) y caracterización del DCL en base a alteración funcional sin alteración cognitiva objetiva. De forma específica el razonamiento fue el siguiente:

- DCL amnésico: 1.00DE por debajo de la media normativa corregida por edad en ambas subpruebas del TAVEC Recuerdo Demorado Libre y Reconocimiento.
- DCL lingüístico: 1.00DE por debajo de la media normativa corregida por edad en el Test de Vocabulario de Boston y en la prueba de fluencia semántica “*animales*”.

- DCL disejecutivo: 1.00DE por debajo de la media normativa corregida por edad en el Trail Making Test parte A y Trail Making test parte B.
- DCL mixto: 1.00DE por debajo de la media normativa corregida por edad en una prueba de cada dominio cognitivo.
- NDCL: Todas las pruebas de los dominios cognitivos se sitúan por encima de 1.00DE de la media normativa corregida por edad y una puntuación mayor o igual a 9 en el Cuestionario Funcional de Pfeffer.

En el caso de que un participante no cumpliera ninguno de los criterios anteriores, se le clasificó como cognitivamente normal y se mantuvo en seguimiento.

El procedimiento de seguimiento longitudinal fue el mismo que el que se siguió en el método actuarial restrictivo. Tras la evaluación neuropsicológica inicial y establecimiento del perfil cognitivo, cada participante fue reevaluado con periodicidad anual para valorar el estado cognitivo, así como la estabilidad en el perfil cognitivo inicial. Como en el método neuropsicológico actuarial restrictivo, si durante el seguimiento anual se producía un evento terminal, como el diagnóstico de EA, de otra demencia o defunción, suponía el final del seguimiento. En caso de no darse un abandono voluntario o el suceso de un evento terminal entonces el participante se mantenía en el estudio durante dos evaluaciones anuales.

El **método neuropsicológico basado en los efectos de práctica** se administró a 18 participantes. Este método neuropsicológico se desarrolló en dos días (semana A y semana B) con un intervalo entre sesiones de evaluación de siete días. La duración media de cada sesión de evaluación fue de 45 minutos. En dicho método se caracteriza el deterioro cognitivo objetivo en función de la presencia de efectos de la práctica (EP), es decir, la presencia de mejoras en el rendimiento de las pruebas cognitivas que se producen con la exposición repetida a las mismas en un intervalo de tiempo de una semana. De tal manera que el uso de las mismas versiones de las pruebas cognitivas permitió que algunos participantes obtuviesen un mayor rendimiento en la semana B respecto a la semana A, dando lugar a la presencia de efectos de la práctica (EP+). Por otra parte, otros participantes no lograron beneficio de la exposición repetida y en cuyo caso se denominó ausencia de efectos de la práctica (EP-). Aunque estas mejoras suelen

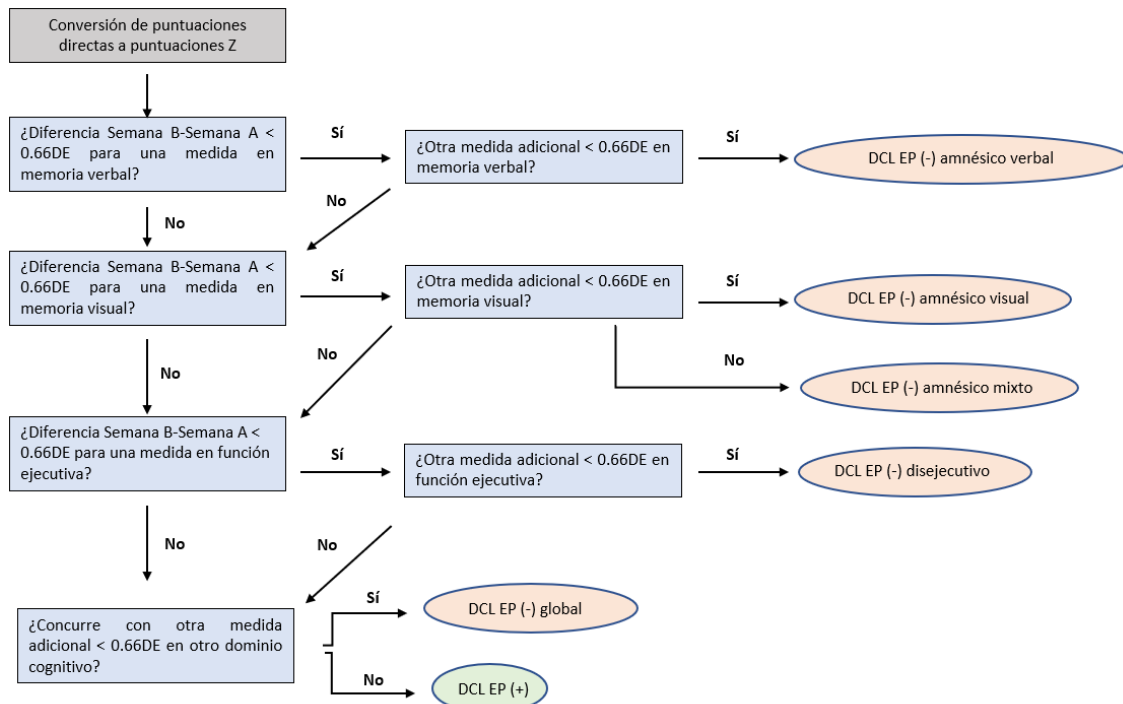
considerarse una fuente de error, pudiendo ensombrecer los resultados obtenidos y conducir a conclusiones erróneas en las evaluaciones repetidas, los EP también pueden proporcionar información clínicamente útil tanto a nivel diagnóstico como pronóstico. La batería que compuso el método neuropsicológico basado en los efectos de práctica puede verse en la **Tabla 29**. Como puede observarse, la batería abarca dominios cognitivos como memoria y función ejecutiva.

Tabla 29. Composición de la batería neuropsicológica del Método Neuropsicológico basado en los Efectos de la Práctica

Dominio	Pruebas	Medidas
<i>Memoria</i>	TAVEC	Respuestas correctas en: -Aprendizaje Total -Recuerdo a Corto Plazo -Recuerdo a Corto Plazo facilitado por Claves -Recuerdo a Largo Plazo -Recuerdo a Largo Plazo facilitado por Claves -Reconocimiento
	Reproducción Visual	Respuestas correctas en: -Reproducción Visual I -Reproducción Visual II -Reconocimiento Visual
<i>Función Ejecutiva</i>	TMTA	-Tiempo Total
	TMTB	-Tiempo Total
	SDMT	-Respuestas Correctas

Nota. TAVEC = Test de Aprendizaje Verbal España Complutense; TMTA = Trail Making Test parte A; TMT B = Trail Making Test parte B; SDMT = Test de Símbolos y Dígitos.

La caracterización del DCL se desarrolló en base a la presencia o ausencia de EP. De esta forma y siguiendo el árbol decisional (ver **Figura 15**), el método neuropsicológico basado en efectos de práctica permite la caracterización de dos subtipos de DCL: DCL (EP+) y DCL (EP-).

Figura 15. Árbol decisional para la caracterización del DCL a través del Método Neuropsicológico basado en Efectos de la Práctica

Nota. DCL (EP+) = Deterioro Cognitivo Leve con efectos de práctica; DCL (EP-) = Deterioro Cognitivo Leve sin efectos de práctica; DE = Desviación Estándar.

Siguiendo el árbol decisional, a través del método neuropsicológico basado en efectos de la práctica pueden caracterizarse seis subtipos de DCL:

- DCL EP (-) amnésico verbal: Diferencia entre la semana B y la semana A menor de 0.66DE en dos medidas de memoria verbal.
- DCL EP (-) amnésico visual: Diferencia entre la semana B y la semana A menor de 0.66DE en dos medidas de memoria visual.
- DCL EP (-) amnésico mixto: Diferencia entre la semana B y la semana A menor de 0.66DE en una medida de memoria verbal y en otra adicional de memoria visual.
- DCL EP (-) disejecutivo: Diferencia entre la semana B y la semana A menor de 0.66DE en dos medidas de función ejecutiva.
- DCL EP (-) global: Diferencia entre la semana B y la semana A menor de 0.66DE en una medida de memoria (verbal o visual) y una medida de función ejecutiva.
- DCL EP (+): Diferencia entre la semana B y la semana A mayor de 0.66DE en todas las medidas cognitivas.

Se reevaluó a cada participante 12 meses después siempre y cuando no se hubiera producido abandono, defunción o diagnóstico de EA u otra demencia.

4. Variables e instrumentos de evaluación

4.1 Variables sociodemográficas

Las siguientes variables sociodemográficas fueron objeto de interés y se recogieron en la entrevista inicial: sexo (mujer/hombre), edad (años), nivel educativo (sin escolarizar, estudios básicos, estudios medios, estudios universitarios), estado civil (soltero/a, casado/a, separado/a, viudo/a) y convivencia (solo/a, acompañado/a).

4.2 Variables clínicas

Desde el Servicio de Neurología, previo a la aplicación de las evaluaciones según los diferentes métodos neuropsicológicos, se valoró el estado cognitivo general a nivel de cribado y funcional de cada participante. Posteriormente, se administraron diferentes pruebas para evaluar el estado emocional, así como la presencia de factores de riesgo vascular, antecedentes personales de enfermedades psiquiátricas y familiares de demencia.

4.2.1 Estado cognitivo y funcional

Un neurólogo llevó a cabo la exploración neurológica habitual en el Servicio de Neurología, entrevistó a un informador fiable para confirmar las quejas subjetivas de memoria del participante y administró las siguientes pruebas: *Memory Impairment Screen* (en adelante, MIS) (Böhm et al., 2005) y *Short Portable Mental Status Questionnaire* (en adelante, SPMSQ) de Pfeiffer Cuestionario de Actividad Funcional de Pfeiffer (Martínez de la Iglesia et al., 2001).

Como parte del protocolo del método de evaluación neuropsicológico actuarial restrictivo, se administraron dos pruebas de cribado como son el Mini-Examen Cognoscitivo (en adelante, MEC) y *Blessed Dementia Scale*.

El MEC de Lobo et al. (1979) es la versión adaptada y validada en España del MMSE de Folstein, Folstein y McHugh (1975). Esta prueba valora el estado cognitivo general del

paciente y está compuesta por una serie de apartados que evalúan distintas funciones cognitivas: orientación temporal y espacial, memoria inmediata y diferida, concentración y cálculo, lenguaje y habilidades visoconstructivas. Cada puntuación correcta se puntúa con un punto, siendo la puntuación máxima de 35 puntos. En función de los años de educación se establecen diferentes puntos de corte para establecer la presencia de deterioro cognitivo. En personas con escolaridad normal el punto de corte se sitúa en 23 puntos mientras que en personas con baja escolaridad o analfabetismo la puntuación le punto de corte desciende a 20 puntos (García-García et al., 2002).

La *Blessed Dementia Scale* es una escala desarrollada para cuantificar el grado de funcionalidad, deterioro intelectual y de la personalidad en el envejecimiento (Blessed, Tomlinson y Roth, 1968; 1988). Se utilizó la versión española adaptada por Peña-Casanova et al. (2005). El instrumento está diseñado para ser administrado en forma de entrevista semiestructurada que consta de 22 ítems distribuidos en tres subescalas: cambios en la ejecución de las actividades diarias (8 ítems), cambios en los hábitos (3 ítems) y cambios en la personalidad, intereses y motivación (10 ítems). La puntuación máxima es de 28 puntos y se obtiene sumando los ítems puntuados como presentes en las tres subescalas. A mayor puntuación menor capacidad funcional.

4.2.2 Estado emocional

La Escala de Depresión Geriátrica Versión abreviada de 15 ítems (en adelante, GDS-15) es una versión abreviada de la Escala de Depresión Geriátrica de 30 ítems (Brink et al., 1982; Sheikh y Yesavage, 1986) y está diseñada para el cribado de sintomatología depresiva. Cada ítem es contestado en función de la última semana con respuestas dicotómicas sí o no. La puntuación máxima que se puede obtener en esta escala es de 15 puntos. Puntuaciones mayores de 5 puntos indican posible presencia de depresión y requerirían una entrevista clínica exhaustiva. Se utilizó como parte transversal de los tres métodos de evaluación neuropsicológica en primer lugar como instrumento de cribado y posteriormente para monitorear el estado de ánimo. Se utilizó la adaptación validación al castellano realizada por Martínez de la Iglesia et al. (2002).

4.2.3 Factores de riesgo y antecedentes

En la entrevista inicial se realizaron preguntas relativas a los antecedentes personales sobre factores de riesgo vascular, así como de historia de trastornos psiquiátricos como ansiedad o depresión. También se exploró la presencia de antecedentes familiares de demencia en miembros de primer grado de los participantes.

4.3 Variables cognitivas

Se utilizaron test validados en población española para valorar diferentes dominios cognitivos. La literatura científica sobre evaluación neuropsicológica pone de manifiesto que es relativamente frecuente encontrar la caracterización de los dominios cognitivos que subyacen a un test intrínsecamente unido a los modelos teóricos que lo sustentan, de tal forma que una misma prueba puede hacer referencia a constructos diferentes o similares con nomenclatura diferente (Lezak et al., 2012; Mitrushina et al., 2005; Strauss et al., 2006).

Los métodos de evaluación neuropsicológicos utilizados en la presente investigación difieren tanto en la caracterización del deterioro cognitivo objetivo como en la clasificación del DCL y comparten el propósito de examinar su sensibilidad en la detección de casos de conversión de DCL a EA.

El método neuropsicológico actuarial restrictivo combinó un amplio número de pruebas cognitivas con un punto de corte de 1.50DE por debajo de la media normativa. Esta caracterización está diseñada para potenciar la especificidad sobre la sensibilidad. El propósito de este método es abarcar el funcionamiento cognitivo de forma amplia y constatar deterioro cognitivo objetivo desde una perspectiva conservadora.

Por otra parte, el método neuropsicológico actuarial integral combina un menor número de dominios y pruebas cognitivas, pero establece como punto de corte 1.00DE. El propósito de este método es proporcionar un criterio equilibrado entre sensibilidad y especificidad. A diferencia del método neuropsicológico actuarial restrictivo, este método abarca un menor número de dominios cognitivos y define el deterioro cognitivo

de una forma más laxa que el método anterior. Ambos métodos actuariales se han propuesto como idóneos para el uso y toma de decisiones en contextos clínicos y de investigación (Jak et al., 2009).

Finalmente, el método neuropsicológico basado en efectos de práctica constituye un enfoque alternativo a los anteriores métodos pues la caracterización del deterioro cognitivo objetivo no se basa en un punto de corte concreto sino en la comparación intraindividual del rendimiento de cada participante entre las semanas A y B. Se establece una diferencia entre cada medida de cada prueba entre las semanas, en el siguiente orden: B-A menor a 0.66DE para considerar ausencia EP; B-A mayor o igual que 0.66DE para considerar presencia de EP. Aunque no existe consenso sobre el umbral para establecer la presencia o ausencia de EP, en personas cognitivamente sanas se ha estimado una diferencia de rendimiento de 0.20-0.66DE (Van der Elst et al., 2008). Finalmente se ha optado por 0.66DE para maximizar la capacidad de detección de EP en aquellos casos de DCL que permanecerán estables y constatar posibles diferencias respecto a aquellos que convertirán a EA. Si la existencia de diferencias entre B-A es significativa se constata la presencia de efectos de práctica mientras que la ausencia de diferencias sería indicativa de ausencia de efectos de práctica (EP+ y EP-, respectivamente).

4.3.1 Descripción de las pruebas

Test de Aprendizaje Verbal España Complutense (TAVEC).

El TAVEC (Benedet y Alexandre, 1998; 2014) es la versión española del California Verbal Learning Test (Delis et al., 1987). Esta prueba evalúa el aprendizaje verbal y el posterior recuerdo y reconocimiento de la información aprendida con validez ecológica (lista de la compra). La estructura de la prueba permite el análisis de procesos mnésicos básicos: la codificación, el almacenamiento, la recuperación y reconocimiento de la información aprendida. Los ensayos de aprendizaje proporcionan una puntuación total de cinco ensayos de recuerdo independientes de una lista de 16 palabras (de cuatro categorías semánticas) que forman parte de una lista de la compra (Lista A). La lista se lee en voz

alta al participante y éste debe repetir las palabras de la lista en cualquier orden después de cada ensayo. A continuación, se introduce una segunda lista de 16 palabras (Lista B) diferentes a la Lista A que actúa como interferencia. Posteriormente, y tras el recuerdo de esta segunda lista B, se le pide al sujeto que recupere las palabras de la Lista A. El recuerdo a corto plazo se operativiza con los ítems correctos recordados de la Lista A. Después, el examinador pide al participante que recuerde la lista de palabras en función de las cuatro categorías semánticas (herramientas, especias, prendas de vestir y frutas) para obtener una medida de recuerdo a corto plazo facilitado por pistas semánticas. Veinte minutos después de la prueba de aprendizaje total, se solicita al participante el recuerdo diferido libre y facilitado por pistas de la Lista A, constituyendo las medidas de recuerdo demorado libre y con claves semánticas. Finalmente, se realiza un ensayo de reconocimiento forzado de la Lista A inmersa en un listado de 44 elementos que se pueden comprar. Cada palabra recuperada o reconocida correctamente se puntúa con un punto.

El TAVEC se compone de un gran número de variables entre las que destacan: la curva de aprendizaje (0-80), el recuerdo a corto plazo (0-16), el recuerdo a corto plazo facilitado por pistas (0-16), el recuerdo diferido (0-16), el recuerdo diferido facilitado por pistas (0-16) y el reconocimiento (0-16). Además, es posible valorar los efectos primacía y recencia, el uso de estrategias seriales y semánticas, y la presencia de intrusiones y perseveraciones.

Recientemente se han publicado en nuestro país datos normativos para grupo de edad de 60-90 años, suponiendo una mejora respecto a los datos normativos originales (García-Herranz et al., 2022b).

Trail Making Test (TMT).

El TMT es una prueba que se utiliza para explorar principalmente la velocidad de procesamiento y la atención dividida y la flexibilidad cognitiva (Reitan y Wolfson, 1993). Se compone de dos partes; la parte A (TMTA) en la que se encuentran círculos numerados del 1 al 25 y donde la consigna es unir con una línea en orden ascendente y

en el menor tiempo posible cada uno de los números. En esta parte de la prueba se ponen en marcha componentes cognitivos relacionados con el rastreo visual y velocidad visomotora. La parte B, consiste en unir con una línea una secuencia en la que se alternan en orden ascendente los números del 1-25 y las letras A-L, de tal manera que la secuencia correcta comenzaría 1-A hasta 25-L. La parte B desde un punto de vista cognitivo es más demandante que la parte A. A los componentes cognitivos mencionados en la parte A, se añaden procesos atencionales de alto nivel como la capacidad de alternar y modificar de forma flexible el curso de la acción, así como una mayor implicación de los procesos inhibitorios para controlar respuestas automáticas. El desarrollo normalizado de la prueba implica que el examinado posea el conocimiento del alfabeto. La variable principal que se contabiliza en ambas partes de la prueba es el tiempo total necesario para ser completadas. Puntuaciones más altas implican, peor ejecución. En nuestro país existen varios estudios de validación (García-Herranz et al., 2022a; Peña-Casanova, Quiñones-Úbeda, Quintana-Aparicio et al., 2009).

Subtest praxias y función ejecutiva del Test Barcelona Abreviado (TB-A)

El Test Barcelona fue el primer instrumento de exploración neuropsicológica desarrollado en España (Peña-Casanova, 1991). La versión abreviada del Test Barcelona (Peña-Casanova et al., 1997), consta de 41 subtest que incluyen 55 pruebas. Para la valoración de las praxias, se seleccionaron los siguientes subtest, puntuados entre 0-10, de la versión abreviada: gesto simbólico (orden e imitación), mímica de uso de objetos (orden e imitación) e imitación de posturas (unilateral y bilateral). Los ítems que componen los subtest de gesto simbólico y mímica de uso de objetos exigen la realización de gestos simbólicos tradicionales en la comunicación social y que se pueden realizar con una sola mano sin la necesidad de utilizar ningún objeto para su ejecución. La imitación de posturas implica la ejecución de posturas sin asociación con la comunicación social y que son realizadas por el examinador que actúa como modelo mientras que la persona evaluada debe reproducir estas. Cada ítem de las subpruebas se puntúa de 0 a 2, siendo 0 la puntuación de respuesta incorrecta, 1 la puntuación de mínimo error siendo la respuesta reconocible y 2 la puntuación de respuesta correcta.

Por otra parte, el subtest secuencia de posturas implica una serie de tareas como: puño-canto-palma. En la prueba puño-palma-canto la persona debe realizar por sí misma una secuencia previamente mostrada por el examinador. Se evalúa la ejecución durante 30 segundos tanto con la mano derecha como con la mano izquierda. Dicha tarea requiere de la participación de procesos ejecutivos como la secuenciación y la inhibición. Cada ítem de las subpruebas se puntúa de 0 a 2, siendo 0 la puntuación de respuesta incorrecta, 1 la puntuación de mínimo error siendo la respuesta reconocible y 2 la puntuación de respuesta correcta.

Test de los 15 Objetos

Originalmente utilizado para la evaluar la velocidad de procesamiento en personas con enfermedad de Parkinson ha mostrado utilidad para la valoración de las habilidades visoespaciales en personas con DCL (Alegret et al., 2009). Se considera el test de figuras superpuestas más complejo de las múltiples opciones existentes (Lezak et al., 2012). Consta de dos versiones paralelas (A y B) en las que aparecen 15 objetos superpuestos (Pillon et al., 1989). La tarea que se requiere del examinado es que denomine todos los objetos que pueda. Además de las respuestas correctas (0-15), también se pueden contabilizar los tipos de errores cometidos (Rahmini et al., 1990). Así, pueden observarse errores en los que la persona evaluada denomina objetos independientes de ítems completos (errores tipo I; denominar “cubo” como objeto independiente a la parte correspondiente del objeto completo “bombilla”). También pueden observarse otro tipo de errores en los que la persona denomina erróneamente objetos completos (errores tipo II; denominar “tenedor” ante el estímulo “cuchara”). Existe un estudio de validación en nuestro país (Alegret et al., 2012; Alegret et al., 2013).

Fluidez fonética

Esta prueba requiere utilizar estrategias efectivas para su realización, siendo la función ejecutiva el dominio que más se asocia a su correcto desempeño. La consigna de la tarea demanda recuperar tantas palabras como sea posible de acuerdo con una letra inicial,

excluyendo nombres propios y palabras con diminutivos (Benton, Hamsher y Sivan, 1994). La suma de palabras correctas permite obtener una puntuación global. De tal forma que mayores puntuaciones son indicativas de mejor rendimiento. En nuestro país existen varios estudios de normalización (García-Herranz et al., 2022a; Peña-Casanova, Quiñones-Úbeda, Gramunt-Fombuena et al., 2009).

Fluencia semántica

La correcta ejecución de esta prueba depende del conocimiento conceptual y de la capacidad para organizar agrupaciones que faciliten la recuperación de elementos de la categoría diana (Lezak et al., 2012). La prueba requiere recuperar el mayor número de palabras pertenecientes a una categoría semántica durante un minuto. Es habitual el uso de categorías semánticas como “animales” u otras menos frecuentes como “prendas de vestir” o “medios de transporte” (Acevedo et al., 2000; Casals-Coll et al., 2013; Peña-Casanova et al., 2009). A mayor número de respuestas correctas, mejor rendimiento. En nuestro país en una prueba ampliamente validada (Contador et al., 2016; García-Herranz et al., 2022b; Peña-Casanova, Quiñones-Úbeda, Gramunt-Fombuena et al., 2009; Peraita-Adrados et al., 2001).

Test de Vocabulario de Boston

Permite valorar el sistema léxico-semántico y la recuperación facilitada por pistas semánticas y/o fonéticas. Tiene valor semiológico al facilitar el análisis de los procesos deficitarios en las respuestas del participante. La prueba consta de 60 dibujos impresos en blanco y negro, ordenados en dificultad creciente, que son presentados al participante para que denomine por confrontación visual (Kaplan et al., 2005). La suma de respuestas correctas da lugar a una puntuación total (0-60). A mayor puntuación, mejor rendimiento. Existen varios estudios de validación y obtención de datos normativos en población española (Peña-Casanova et al., 2009; Rami et al., 2008).

Cuestionario de Actividad Funcional de Pfeffer (FAQ)

Cuestionario administrado al cuidador principal que valora el grado de dependencia de la persona evaluada para la realización de diferentes actividades instrumentales de la vida diaria y que como instrumento de cribado puede distinguir entre personas cognitivamente sanas y con demencia (Pfeffer et al., 1982). Está compuesto por 11 ítems que se responden mediante elección forzada de una de las cuatro opciones de respuesta que varían en grado de dependencia. Así, para cada ítem las puntuaciones 0-3 significan: 0 - funcionamiento Normal; o nunca lo hizo, pero podría hacerlo solo/a; 1 - Con dificultad, pero se maneja solo/a; o nunca lo hizo y si tuviera que hacerlo ahora tendría dificultad; 2 - Necesita ayuda (pero lo hace); 3 - Dependiente (no puede realizarlo). La suma de puntuaciones en cada uno de los ítems da lugar a una puntuación total (0-33). A mayor puntuación, mayor grado de dependencia. Existe una versión validada al castellano donde se establece que una puntuación de corte de 5-6 puntos entre funcionamiento normal y alteración funcional (Olazarán et al., 2005).

Reproducción Visual

Esta subprueba pertenece a la cuarta versión de Escala de Memoria Wechsler (en adelante, WMS-IV) (Wechsler, 2009). Está diseñada para explorar la memoria episódica visual mediante estímulos abstractos para minimizar la mediación de componentes verbales. La primera parte, Reproducción Visual I (en adelante, RV I), consiste en la exposición de cinco láminas consecutivas, de dificultad creciente, durante 10 segundos. Tras cada exposición se retira la lámina y la persona evaluada debe reproducir lo que recuerde de la figura obteniendo puntuaciones entre 0-43. Las tres primeras láminas contienen un dibujo y las dos últimas dos dibujos. Tras un periodo de 30 minutos se le pide a la persona que dibuje todas las figuras que recuerde sin la ayuda de ninguna clave puntuando entre 0 y 43 (Reproducción Visual II, en adelante, RV II). La prueba finaliza con el reconocimiento de las figuras presentadas previamente, puntuando entre 0-7. Cada lámina contiene el estímulo diana y cinco distractores. Todas las respuestas correctas puntúan con un punto, de manera que a mayor puntuación mejor rendimiento.

Test de Símbolos y Dígitos

Diseñado inicialmente para la valoración rápida de posibles deterioros cerebrales en niños y adultos (Smith, 1982). Utilizado posteriormente para valorar componentes atencionales de alto nivel como la atención dividida y aspectos como escaneo y seguimiento visual, ha mostrado capacidad predictora en la conversión de DCL a EA (Fleisher et al., 2007). La prueba parte de una clave donde aparecen nueve símbolos emparejados con los números del 1 al 9. La tarea exige completar en 90 segundos el máximo número de emparejamientos en los 110 símbolos disponibles. Cada asignación numérica correcta constituye una respuesta correcta. Permite la administración escrita y oral para disociar procesos implicados y deficitarios. Un mayor número de emparejamientos correctos, indica un mejor rendimiento. Además de los datos normativos de la versión original adaptada a nuestro país (Arribas, 2002) se ha desarrollado un estudio normativo posterior (Peña-Casanova, Quiñones-Úbeda, Quintana-Aparicio et al., 2009).

5. Análisis estadístico

Mediante el estadístico Shapiro-Wilk se comprobó el supuesto de normalidad ($p > .05$) en cuyo caso se expresaron los datos descriptivos mediante la media y la desviación típica. Por el contrario, si no se cumplía el supuesto de normalidad entonces los datos se expresaron a través de la mediana y del rango intercuartílico (P_{25} - P_{75}). Además, se comprobó el supuesto de homocedasticidad a través de la prueba de Levene ($p > .05$). La comprobación de ambos supuestos determinó la selección de las pruebas estadísticas para las comparaciones entre los grupos. Así, cuando las variables mostraron un ajuste al modelo normal se utilizaron pruebas paramétricas como la *prueba t*. En su defecto, cuando las variables no se ajustaban al modelo de distribución normal se optó por pruebas estadísticas no paramétricas como la prueba *U de Mann-Whitney*.

Las variables nominales se expresaron mediante frecuencias absolutas y relativas, así como a través del porcentaje. El análisis de las variables categóricas se realizó mediante la prueba *chi-cuadrado*. Esta misma prueba estadística se utilizó para el análisis de las diferencias entre grupos de frecuencias de puntuaciones que quedaron por debajo o por

encima del punto de corte según el método evaluación neuropsicológico utilizado. Para examinar la variación de frecuencias de puntuaciones que se situaron por debajo o por encima del punto de corte en un mismo grupo, pero en dos momentos diferentes del seguimiento longitudinal se utilizó el *Test de McNemar* o en su defecto la prueba binomial cuando el número de cambios no fue suficiente.

En referencia al tamaño del efecto de las diferencias estadísticamente significativas, se calculó la *d* de Cohen para variables que mostraron un ajuste al modelo normal, la *r* de Rosenthal para variables que no se ajustaron a la normalidad y *V* de Cramer para variables categóricas.

Finalmente, el nivel de confianza utilizado en todos los análisis estadísticos realizados en esta investigación fue del 95%. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS versión 24 para Windows.

RESULTADOS

RESULTADOS

1. ANÁLISIS DESCRIPTIVOS

En la presente investigación participaron un total de 61 participantes diagnosticados de DCL. A continuación, se presentan los datos descriptivos de la información sociodemográfica y clínica, antecedentes de riesgo vascular, psiquiátricos, consumo de tóxicos en el momento de la entrevista, antecedentes familiares de demencia y un resumen de las puntuaciones directas a lo largo de las tres evaluaciones seriales para cada uno de los métodos de evaluación neuropsicológica.

1.1 Datos sociodemográficos, cognitivos y emocionales

Los datos descriptivos de la información sociodemográfica, cognitiva y emocional se muestran en la **Tabla 30** y **Tabla 31**. La muestra, con edades comprendidas entre los 61 y los 89 años, estuvo formada principalmente por mujeres (59.02%). Respecto al nivel de estudios, la mayoría de las participantes habían completado estudios básicos (62.30%). El estado civil más frecuente fue casado, representando un 77.00% de la muestra. Finalmente, se observó que un alto porcentaje de la muestra vivía acompañada por algún familiar (83.60%). La muestra no presentó sintomatología depresiva en la línea base.

Tabla 30. Datos Sociodemográficos

Variable	Categoría	Frecuencias absolutas	Frecuencias relativas	Total (n)
Sexo	Mujeres	36	59.02%	61
	Hombres	25	40.98%	
Edad (años)	60-65	1	1.64%	61
	66-70	14	22.95%	
	71-75	22	36.07%	
	76-80	9	14.75%	
	81-85	11	18.03%	
	> 85	4	6.56%	
Nivel de estudios	Sin estudios	12	19.70%	61
	Básicos	38	62.30%	
	Bachillerato/FP	8	13.10%	
	Universitarios	3	4.90%	

(continuación)

Tabla 30. Datos Sociodemográficos (continuación)

Variable	Categoría	Frecuencias absolutas	Frecuencias relativas	Total (n)
Estado Civil	Soltera/o	1	1.60%	61
	Casada/o	47	77.00%	
	Divorciada/o	1	1.60%	
	Viuda/o	12	19.70%	
Convivencia	No convive	10	16.40%	61
	Convive	51	83.60%	

Tabla 31. Datos Cognitivos y Emocionales

Variable	n	Mediana (P ₂₅ -P ₇₅)	Shapiro-Wilk	p
Memoria MIS	61	4.00 (2.50-5.00)	0.873	< .001
Cognición SPMSQ	61	0.00 (0.00-0.00)	0.267	< .001
Depresión GDS-15	61	2.00 (1.00-4.00)	0.891	< .001

Nota. MIS = Memory Impairment Screen; SPMSQ = Short Portable Mental Status Questionnaire; GDS-15 = Escala de Depresión Geriátrica (Versión abreviada).

1.2 Antecedentes de riesgo vascular

De los 61 participantes, el 60.65% padecía al menos un factor de riesgo vascular, de ellos, el 27.88% presentó un factor de riesgo, siendo la hipertensión el más frecuente (58.82%). En el 26.22% de los casos concurren dos factores de riesgo, siendo la hipertensión y la diabetes los más frecuentes (93.75%). Finalmente, un 6.55% padecían hipertensión, hipercolesterolemia y diabetes.

1.3 Antecedentes de trastorno psiquiátrico a lo largo de la vida

El 21.30% de la muestra afirma haber tenido un episodio depresivo a lo largo de su vida, mientras que el 18.00% refirió haber padecido un trastorno de ansiedad.

1.4 Consumo de tóxicos

El 78.70% de la muestra no consumía alcohol de forma habitual y el 95.10% negó hábito tabáquico.

1.5 Antecedentes familiares de demencia

El 63.93% de la muestra no tenía antecedentes familiares de demencia. Del 36.07% que refirieron antecedentes familiares, la madre constituyó el familiar de primer grado de consanguinidad más frecuente (22.95%) frente al padre (1.64%). Desde el segundo grado de consanguinidad, las hermanas (3.28%), representaron el grupo más frecuente en comparación a los hermanos (1.64%) y los abuelos (1.64%). En casos con un solo

hermano, la hermana (1.64%) y el hermano (1.64%), representaron antecedentes con la misma frecuencia. Finalmente, el tercer grado de consanguinidad, representado por los tíos, supuso el 1.64% de los antecedentes familiares.

1.6 Puntuaciones directas en línea base y resto de evaluaciones

En las **Tablas 32, 33 y 34**, se muestran las puntuaciones obtenidas por los participantes en las pruebas cognitivas que constituyen cada uno de los métodos neuropsicológicos a lo largo de las tres evaluaciones. Como se verá a continuación, la asignación de los participantes a los distintos métodos de evaluación neuropsicológicos en los distintos métodos se realizó de la siguiente manera: 24 al método actuarial restrictivo, 19 al método neuropsicológico actuarial integral y 18 al método neuropsicológico basado en los efectos de práctica.

Tabla 32. Puntuaciones obtenidas por los participantes asignados y evaluados a través del método neuropsicológico actuarial restrictivo a lo largo de las tres evaluaciones

Variables	Evaluación 1 (n=24)	Evaluación 2 (n=22)	Evaluación 3 (n=19)
	Mdn (P ₂₅ -P ₇₅) M (DT)	Mdn (P ₂₅ -P ₇₅) M (DT)	Mdn (P ₂₅ -P ₇₅) M (DT)
<i>Aprendizaje y memoria episódica</i>			
TAVEC Aprendizaje Total ^a	38.88 (15.55)	38.40 (15.01)	38.42 (16.68)
TAVEC Recuerdo CP ^a	5.79 (3.75)	5.90 (4.61)	5.94 (5.04)
TAVEC Recuerdo CP-CI ^a	7.17 (3.74)	6.63 (4.08)	7.26 (4.78)
TAVEC Recuerdo a LP ^a	6.17 (4.01)	5.90 (4.81)	6.15 (4.94)
TAVEC Recuerdo a LP-CI ^a	7.29 (3.46)	6.90 (4.06)	7.52 (4.88)
TAVEC Reconocimiento	14.50 (13.25-16.00)	15.00 (13.00-16.00)	16.00 (13.00-16.00)
<i>Función ejecutiva</i>			
TMTA	54.00 (37.00-80.50)	63.00 (38.75-107.00)	43.00 (37.00-90.00)
TMTB	135.00 (0.50-202.00)	105.50 (90.50 - 161.25)	276.75 (132.00-413.50)
Fluencia fonética	10.00 (7.75-13.00)	10.00 (8.00-15.00)	10.50 (8.00-15.50)
Secuencia Posturas MI	6.00 (5.25-8.00)	6.00 (4.00-8.00)	5.00 (4.00-8.00)
Secuencia Posturas MD	6.00 (6.00-7.00)	6.00 (4.00-7.25)	6.00 (4.00-8.00)
<i>Praxias</i>			
Gesto Simbólico a la orden MI	10.00 (10.00-10.00)	10.00 (8.00-10.00)	10.00 (10.00-10.00)
Gesto Simbólico a la orden MD	10.00 (10.00-10.00)	10.00 (9.00-10.00)	10.00 (10.00-10.00)
Gesto Simbólico imitación MI	10.00 (8.25-10.00)	9.50 (8.00-10.00)	10.00 (8.00-10.00)
Gesto Simbólico imitación MD	10.00 (8.25-10.00)	9.00 (6.75-10.00)	10.00 (8.00-10.00)
Mímica a la orden MI	10.00 (8.00-10.00)	10.00 (9.00-10.00)	10.00 (8.00-10.00)
Mímica a la orden MD	10.00 (8.00-10.00)	10.00 (9.00-10.00)	10.00 (8.00-10.00)
Mímica a la imitación MI	10.00 (9.00-10.00)	9.00 (8.00-10.00)	10.00 (8.00-10.00)
Mímica a la imitación MD	10.00 (9.00-10.00)	9.00 (8.00-10.00)	9.00 (8.00-10.00)
Imitación de posturas MI	10.00 (9.00-10.00)	6.00 (4.00-7.25)	10.00 (8.00-10.00)
Imitación de posturas MD	10.00 (8.00-10.00)	6.00 (4.00-8.00)	10.00 (9.00-8.00)
Imitación de posturas bilateral	6.00 (4.50-7.00)	6.00 (5.00-7.00)	6.00 (5.00-8.00)

(continuación)

Tabla 32. Puntuaciones obtenidas por los participantes asignados y evaluados a través del método neuropsicológico actuarial restrictivo a lo largo de las tres evaluaciones (continuación)

	Evaluación 1 (n=24)	Evaluación 2 (n=22)	Evaluación 3 (n=19)
	Mdn (P ₂₅ -P ₇₅)	Mdn (P ₂₅ -P ₇₅)	Mdn (P ₂₅ -P ₇₅)
	Media (DT)	Media (DT)	Media (DT)
Gnosias			
Test 15-O ^a	8.21 (3.20)	8.81 (3.43)	8.73 (2.18)
Errores tipo I	0.00 (0.00-1.00)	0.00 (0.00-1.00)	0.89 (1.48)
Errores tipo II	3.00 (1.25-4.00)	3.00 (1.75-4.00)	2.00 (1.00-5.00)
<i>Lenguaje</i>			
FS Animales	13.00 (10.25-16.00)	13.00 (10.00-17.00)	12.00 (7.00-17.00)
FS Plantas ^a	9.00 (3.28)	8.86 (3.82)	8.05 (5.19)
FS Prendas de Vestir ^a	12.83 (3.00)	11.72 (3.41)	11.77 (2.88)
FS Medios de Transporte ^a	9.08 (2.59)	8.59 (3.51)	8.77 (3.49)

Nota. M = Media; Mdn = Mediana; DT = Desviación típica; TAVEC = Test de Aprendizaje España Complutense; CP = A Corto Plazo; CI = Facilitado por Claves; LP = A Largo Plazo; TMTA = Trail Making Test parte A; TMTB = Trail Making Test parte B; MI = Mano Izquierda; MD = Mano Derecha; Test de los 15-O = Test de los 15 Objetos; FS = Fluencia Semántica; Mdn: Mediana.

^aVariable que se ajusta a la normalidad.

Tabla 33. Puntuaciones obtenidas por los participantes asignados y evaluados a través del método neuropsicológico actuarial integral a lo largo de las tres evaluaciones

Variables	Evaluación 1 (n=18)	Evaluación 2 (n=17)	Evaluación 3 (n=13)
	Mdn (P ₂₅ -P ₇₅) M (DT)	Mdn (P ₂₅ -P ₇₅) M (DT)	Mdn (P ₂₅ -P ₇₅) M (DT)
<i>Aprendizaje y memoria episódica</i>			
TAVEC Recuerdo a LP ^a	6.41 (3.60)	4.60 (4.17)	6.15 (4.86)
TAVEC Reconocimiento	14.50 (12.00-16.00)	13.00 (11.50-15.00)	14.00 (13.00-16.00)
<i>Función ejecutiva</i>			
TMTA	71.50 (42.00-105)	83.00 (51.50-102.00)	72.00 (45.00-101.50)
TMTB	198.70 (113.60)	187.66 (124.21)	198.69 (118.56)
<i>Lenguaje</i>			
TVB ^a	48.52 (8.61)	48.33 (8.47)	49.60 (7.63)
FS Animales ^a	12.94 (2.60)	11.13 (3.35)	10.93 (4.13)
<i>Actividad Funcional</i>			
FAQ	1.00 (0.00-2.00)	0.00 (0.00-1.00)	1.00 (0.50-4.50)

Nota. M = Media; Mdn = Mediana; DT = Desviación típica; TAVEC = Test de Aprendizaje España Complutense; LP = A Largo Plazo; TMTA = Trail Making Test parte A; TMTB = Trail Making Test parte B; TVB = Test de Vocabulario de Boston; FS = Fluencia Semántica; FAQ = Functional Assessment Questionnaire.

^a Variable que se ajusta a la normalidad.

Tabla 34. Puntuaciones obtenidas por los participantes asignados y evaluados a través del método neuropsicológico basado en los efectos de práctica a lo largo de las tres evaluaciones

Variables	Evaluación 1		Evaluación 2		Evaluación 3	
	Semana A (n=18)	Semana B (n=18)	Semana A (n=14)	Semana B (n=14)	Semana A (n=11)	Semana B (n=11)
	Mdn (P ₂₅ -P ₇₅) M (DT)	Mdn (P ₂₅ -P ₇₅) M (DT)	Mdn (P ₂₅ -P ₇₅) M (DT)	Mdn (P ₂₅ -P ₇₅) M (DT)	Mdn (P ₂₅ -P ₇₅) M (DT)	Mdn (P ₂₅ -P ₇₅) M (DT)
<i>Memoria episódica verbal</i>						
TAVEC Recuerdo a CP ^a	4.88 (3.19)	7.50 (4.54)	5.26 (3.91)	8.46 (3.77)	7.00 (3.81)	8.33 (3.96)
TAVEC Recuerdo a CP-CI ^a	7.41 (3.62)	8.87 (3.53)	6.73 (3.23)	7.71 (4.08)	5.91 (4.25)	7.41 (4.98)
TAVEC Recuerdo a LP ^a	6.47 (3.65)	8.87 (4.74)	5.86 (4.30)	8.78 (3.74)	7.91 (3.75)	9.08 (4.29)
TAVEC Recuerdo a LP-CI ^a	7.35 (3.31)	9.93 (3.73)	7.33 (3.53)	8.64 (3.58)	8.08 (3.82)	8.91 (4.25)
TAVEC Reconocimiento	14.00 (12.50-15.00)	15.00 (13.00-16.00)	13.00 (12.00-16.00)	15.00 (13.00-16.00)	14.50 (14.00-15.00)	10.00 (14.00-15.75)
<i>Memoria episódica visual</i>						
WMS-IV RV I ^a	15.64 (9.16)	16.56 (8.49)	13.40 (8.23)	16.21 (9.19)	15.08 (9.12)	16.91 (9.99)
WMS-IV RV II	4.00 (0.00-7.00)	6.50 (4.25-12.75)	5.00 (0.00-10.00)	10.50 (3.75-14.50)	4.50 (0.50-9.50)	5.00 (0.00-13.50)
WMS-IV Reconocimiento ^a	2.41 (1.62)	4.25 (2.59)	2.80 (1.78)	3.35 (2.09)	3.66 (1.96)	4.16 (2.24)
<i>Función ejecutiva</i>						
TMTA	54.00 (49.50-113.50)	52.50 (36.75-94.00)	52.00 (48.00-147.00)	59.50 (36.00-121.00)	56.500 (47.50-82.50)	63.00 (38.00-203.50)
TMTB ^a	144.41 (79.13)	176.87 (92.21)	168.40 (84.54)	166.71 (96.73)	156.50 (89.94)	154.58 (109.64)
SDMT ^a	18.47 (12.82)	20.06 (12.39)	20.40 (15.85)	21.07 (16.23)	20.58 (15.72)	20.58 (15.68)

Nota. M = Media; Mdn = Mediana; DT = Desviación típica; TAVEC = Test de Aprendizaje España Complutense; CP = A Corto Plazo; CI = Facilitado por Claves; LP = A Largo Plazo; WMS-IV RV I = Reproducción Visual I de la Escala de Memoria Wechsler-IV; WMS-IV RV II = Reproducción Visual II de la Escala de Memoria Wechsler-IV; TMTA = Trail Making Test parte A; TMTB = Trail Making Test parte B; SDMT = Test de Dígitos y Símbolos.

^a Variable que se ajusta a la normalidad.

2. ESTIMACIÓN DE LA CAPACIDAD DE DETECCIÓN DEL DCL CONVERSOR A ENFERMEDAD DE ALZHEIMER A TRAVÉS DE CADA UNO DE LOS MÉTODOS NEUROPSICOLÓGICOS DE EVALUACIÓN

2.1 Identificación de la proporción de casos de DCL que convierten a demencia tipo Alzheimer a lo largo de las tres evaluaciones

Tras la finalización del seguimiento longitudinal, 20 personas desarrollaron EA mientras que 41 se mantuvieron estables. En términos evolutivos del DCL, el 32.79% de la muestra se clasificó como DCL-Convertor (en adelante, DCL-C) y el 67.21% como DCL-Estable (en adelante, DCL-E). No se hallaron diferencias significativas en antecedentes familiares de demencia y tampoco en antecedentes personales de tipo vascular, consumo de tóxicos, depresión o ansiedad (ver **Tabla 35**). Tampoco se hallaron diferencias en ninguna de las medidas de cribado cognitivo y emocional entre los grupos DCL-E y DCL-C en la línea base (ver **Tabla 36**).

Tabla 35. Diferencias de antecedentes personales entre el grupo DCL-E (n=41) y DCL-C (n=20)

Variables	DCL-E	DCL-C	χ^2	p	Tamaño del efecto ^a
	n = 41	n = 20			
	n (%)	n (%)			
Hipertensión (S/N)	22/19 (53.65/46.34)	9/11 (45.00/55.00)	0,403	.525	0.08
Diabetes (S/N)	5/36 (12.19/87.80)	1/19 (5.00/95.00)	0,785	.376	0.11
Hipercolesterolemia (S/N)	17/24 (41.46/58.53)	12/8 (60.00/40.00)	1,852	.174	0.17
Tabaco (S/N)	2/39 (4.87/95.12)	1/19 (5.00/95.00)	0,000	.984	0.00
Alcohol (S/N)	8/33 (19.51/80.48)	5/15 (25.00/75.00)	0,241	.623	0.06
Antecedentes de depresión (S/N)	10/31 (24.39/75.60)	3/17 (15.00/85.00)	0,707	.400	0.10
Antecedentes de ansiedad (S/N)	7/34 (17.07/82.92)	4/16 (20.00/80.00)	0,078	.780	0.03
Antecedentes familiares de demencia (S/N)	13/28 (31.17/68.29)	8/12 (40.00/60.00)	8,446	.488	0.37

Nota. DCL-E = Deterioro Cognitivo Leve Estable; DCL-C = Deterioro Cognitivo Leve Convertor; S = Presencia de antecedentes; N = Ausencia de antecedentes; χ^2 corresponde al test Chi-cuadrado.

^a V de Cramer para variables nominales.

Tabla 36. Media y desviación típica de variables sociodemográficas, cognitivas y emocionales de los grupos DCL-E (n=41) y DCL-C (n=20) en la línea base

Variables	DCL-E	DCL-C	U/ χ^2	p	Tamaño del efecto ^b
	n = 41	n = 20			
	Mdn (P ₂₅ -P ₇₅)	Mdn (P ₂₅ -P ₇₅)			
	n (%)	n (%)			
Edad	74.00 (70.00-77.00)	77.00 (71.00-82.00)	324.500	.188	0.17
Sexo (H/M) ^a	17/24 (41.46%/58.53%)	8/12 (40.00%/60.00%)	0.012	.091	0.01
Nivel de estudios	5.00 (5.00-5.00)	5.00 (0.00-5.00)	353.500	.316	0.11
Memoria MIS	4.00 (3.00-5.00)	3.50 (2.00-4.00)	295.500	.069	0.23
Cognición SPQMS	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)	390.000	.474	0.04
Depresión GDS-15	3.00 (1.00-4.00)	2.00 (1.00-4.00)	359.500	.431	0.10

Nota. Mdn = Mediana; P₂₅-P₇₅ = Rango intercuartílico frecuencia y porcentaje para variables nominales. DCL-E = Deterioro Cognitivo Leve Estable; DCL-C = Deterioro Cognitivo Leve Conversor; U corresponde al test de Mann-Whitney, χ^2 corresponde al test Chi-cuadrado. MIS = Memory Impairment Screen; SPMSQ = Short Portable Mental Status Questionnaire; GDS-15 = Escala de Depresión Geriátrica (Versión abreviada).

^a Variable nominal.

^b r de Rosenthal para variable que se ajusta a la normalidad, V de Cramer para variables nominales.

En función de los diferentes métodos de evaluación neuropsicológica, la conversión a demencia fue del 29.17% de los participantes asignados al grupo de método evaluación neuropsicológico actuarial restrictivo y se mantuvieron estables el 70.83%. Por su parte, el 36.84% de la muestra asignada al método de evaluación neuropsicológico actuarial integral convirtió a EA y el 63.16% se mantuvo en la categoría DCL-E Finalmente, el grupo de participantes evaluado a través del método neuropsicológico basado en los efectos de práctica mostró una conversión del 29.17% mientras que el 70.83% no desarrolló EA (ver **Tabla 37**).

Tabla 37. Datos de estabilidad y conversión en cada método de evaluación neuropsicológica

Método de evaluación neuropsicológica	DCL-E		DCL-C	
	n	%	n	%
Actuarial Restrictivo	17	70.83%	7	29.17%
Actuarial Integral	12	63.16%	7	36.84%
Efectos de Práctica	12	70.83%	6	29.17%
	41		20	

Nota. DCL-E = Deterioro Cognitivo Leve Estable; DCL-C = Deterioro Cognitivo Leve Conversor.

En relación con la evolución del DCL, no hubo casos de conversión a EA tras la primera evaluación en ninguno de los tres métodos de evaluación neuropsicológica. En la segunda evaluación, el 42.86% del grupo DCL-C evaluado a través del método de evaluación neuropsicológico actuarial integral fueron diagnosticados como EA. A su vez, el 16.67% del grupo DCL-C, evaluado mediante el método de evaluación neuropsicológica efectos de práctica, recibieron el diagnóstico de EA. Finalmente, tras la tercera evaluación, recibieron el diagnóstico de EA el 100% de los casos DCL-C evaluados a través del método neuropsicológico actuarial restrictivo, el 57.14% por el método neuropsicológico actuarial integral y el 83.33% por el método neuropsicológico efectos de práctica (ver **Tabla 38**).

Tabla 38. Datos de conversión por número de evaluación y método de evaluación neuropsicológica

Método de Evaluación Neuropsicológica	Casos de conversión	Tras evaluación 1		Tras evaluación 2		Tras evaluación 3	
		n	%	n	%	n	%
Actuarial Restrictivo	7	0	-	0	-	7	100.00
Actuarial Integral	7	0	-	3	42.86	4	57.14
Efectos de Práctica	6	0	-	1	16.67	5	83.33
Total		0		4		16	

2.2 Análisis de las diferencias en las pruebas cognitivas entre los subgrupos DCL estable y DCL conversor a través del método neuropsicológico actuarial restrictivo en cada una de las evaluaciones

2.2.1 Resultados DCL-E vs DCL-C en la 1ª evaluación

Antes de llevar a cabo el análisis estadístico se realizó una exploración inicial de los datos para constatar la bondad de ajuste al modelo normal de las variables dependientes. Esta exploración permitió verificar los supuestos de normalidad y homogeneidad de varianzas (ver ANEXO III **Tabla 1C** y **2C**).

En la **Tabla 1C** se muestra el estadístico de Shapiro-Wilk, así como los niveles de significación. Se rechazó la hipótesis de normalidad en la gran mayoría de pruebas cognitivas ya que los niveles de significación fueron inferiores a .05. Únicamente se aceptó la hipótesis de normalidad para las puntuaciones con un nivel de significación mayor a

.05: *Aprendizaje Total, Recuerdo a Corto Plazo, Recuerdo a Corto Plazo facilitado por Claves, Recuerdo a Largo Plazo, Recuerdo a Largo Plazo facilitado por Claves, Test de los 15 Objetos y Fluencia Semántica Animales, Plantas, Prendas de vestir y Medios de transporte.* La **Tabla 2C** ofrece los resultados relacionados con el supuesto de homogeneidad de varianzas. El nivel crítico asociado al estadístico de Levene permite contrastar la hipótesis de homogeneidad. La gran mayoría de puntuaciones mostraron significación estadística ($p > .05$) a excepción de *Recuerdo a Corto Plazo facilitado por Claves, Errores tipo II del Test de los 15-O y Fluencia Semántica Plantas*. Por ello, se puede afirmar que en términos generales la varianza de las variables fue la misma entre los participantes del grupo DCL-E y DCL-C.

El mayoritario no cumplimiento del supuesto de normalidad y cumplimiento generalizado del supuesto de homogeneidad de varianzas, conllevó utilizar técnicas estadísticas como la *U de Mann-Whitney* y prueba de *t para muestras independientes*. Se exponen a continuación los resultados obtenidos en la primera evaluación.

En la primera evaluación, a través de los resultados obtenidos por la *U de Mann-Whitney* y la *prueba de t para medidas independientes* (ver **Tabla 39**), se observaron diferencias significativas entre los grupos DCL-E y DCL-C en rendimiento mnésico, gnósico y lingüístico. Por otra parte, no se encontraron diferencias significativas en ninguna prueba cognitiva seleccionada para la evaluación de la función ejecutiva y las praxias.

El grupo DCL-C mostró un peor rendimiento mnésico que el grupo DCL-E. Se observaron diferencias significativas entre los grupos DCL-E y DCL-C en la gran mayoría de pruebas del TAVEC que compusieron el dominio aprendizaje y memoria episódica: *Aprendizaje Total* ($t(22) = 3.366, p = .003, d = 1.68$), *Recuerdo a Corto Plazo* ($t(22) = 3.633, p = .001, d = 1.70$), *Recuerdo a Corto Plazo facilitado por Claves* ($t(22) = 3.608, p = .001, d = 1.40$), *Recuerdo a Largo Plazo* ($t(22) = 7.511, p < .001, d = 2.78$) y *Recuerdo a Largo Plazo facilitado por Claves* ($t(22) = 3.746, p = .001, d = 1.79$). El tamaño de la diferencia fue grande en todas las puntuaciones de aprendizaje y memoria episódica.

El grupo DCL-C obtuvo un peor rendimiento gnósico y lingüístico que el grupo DCL-E. Se constataron diferencias significativas entre grupos en el número de respuestas correctas en el *Test de los 15-O* ($t(22) = 2.376, p = .027, d = 1.10$) y en el número respuestas

correctas en la prueba de *Fluencia Semántica Plantas* ($t(21.65) = 2.079, p = .050$). El tamaño de la diferencia observada fue grande para el *Test de los 15-O* ($d = 1.10$) y moderado para *Fluencia Semántica Plantas* ($d = 0.79$).

Tabla 39. Puntuaciones directas y diferencias entre grupos en el método neuropsicológico actuarial restrictivo. 1ª evaluación

Variables	DCL-E (n = 17) Mdn (P ₂₅ -P ₇₅) M (DT)	DCL-C (n = 7) Mdn (P ₂₅ -P ₇₅) M (DT)	t / U	p	Tamaño del efecto ^b
<i>Aprendizaje y memoria episódica</i>					
TAVEC Aprendizaje Total^a	43.47 (11.56)	27.71 (6.44)	3.366	.003	1.68
TAVEC Recuerdo CP^a	7.23 (3.17)	2.28 (2.62)	3.633	.001	1.70
TAVEC Recuerdo CP-CI^a	8.35 (3.70)	4.28 (1.79)	3.608	.001	1.40
TAVEC Recuerdo a LP^a	8.05 (3.09)	1.57 (1.13)	7.511	.000	2.78
TAVEC Recuerdo a LP-CI^a	8.64 (2.95)	4.00 (2.16)	3.746	.001	1.79
TAVEC Reconocimiento	15.00 (14.00-16.00)	14.00 (11.00-16.00)	37.500	.152	0.28
<i>Función ejecutiva</i>					
TMTA	47.00 (31.00-58.00)	65.00 (39.25-102.50)	39.500	.204	0.26
TMTB	133.00 (85.00-176.00)	172.00 (112.25-197.50)	31.000	.276	0.34
Fluencia fonética	10.00 (8.00-13.00)	8.00 (5.00-9.25)	30.000	.059	0.38
Secuencia Posturas MI	8.00 (6.00-8.00)	6.00 (5.50-6.00)	31.000	.056	0.37
Secuencia Posturas MD	7.00 (6.00-8.00)	6.00 (5.75-6.25)	35.500	.115	0.31
<i>Praxias</i>					
Gesto Simbólico a la orden MI	10.00 (10.00-10.00)	10.00 (10.00-10.00)	58.500	.912	0.01
Gesto Simbólico a la orden MD	10.00 (10.00-10.00)	10.00 (10.00-10.00)	55.500	.551	0.05
Gesto Simbólico imitación MI	10.00 (10.00-10.00)	10.00 (10.00-10.00)	56.000	.798	0.05
Gesto Simbólico imitación MD	10.00 (8.50-10.00)	10.00 (8.00-10.00)	57.000	.855	0.03
Mímica a la orden MI	10.00 (7.50-10.00)	10.00 (8.00-10.00)	55.500	.781	0.05
Mímica a la orden MD	10.00 (7.50-10.00)	10.00 (8.00-10.00)	53.500	.677	0.08

(continuación)

Tabla 39. Puntuaciones directas y diferencias entre grupos en el método neuropsicológico actuarial restrictivo. 1ª evaluación (continuación)

Variables	DCL-E (n = 17)	DCL-C (n = 7)	t / U	p	Tamaño del efecto ^b
	Mdn (P ₂₅ -P ₇₅) M (DT)	Mdn (P ₂₅ -P ₇₅) M (DT)			
Mímica a la imitación MI	10.00 (8.00-10.00)	9.00 (9.00-10.00)	52.500	.624	0.09
Mímica a la imitación MD	10.00 (8.00-10.00)	9.00 (9.00-10.00)	52.000	.569	0.09
Imitación de posturas MI	10.00 (7.00-10.00)	10.00 (7.00-10.00)	55.500	.770	0.05
Imitación de posturas MD	10.00 (8.00-10.00)	10.00 (8.00-10.00)	59.000	.968	0.00
Imitación de posturas bilateral	6.00 (5.00-7.50)	6.00 (4.00-7.00)	57.000	.870	0.03
<i>Gnosias</i>					
Test 15-O^a	9.11 (3.03)	6.00 (2.58)	2.376	.027	1.10
Errores tipo I	0.00 (0.00-1.00)	0.00 (0.00-2.00)	57.000	.861	0.03
Errores tipo II	2.00 (0.50-4.00)	3.00 (2.00-4.00)	45.000	.347	0.19
<i>Lenguaje</i>					
FS Animales	13.00 (10.50-16.50)	12.00 (9.00-14.00)	46.500	.407	0.17
FS Plantas^a	9.64 (3.60)	7.42 (1.61)	2.079	.050	0.79
FS Prendas de vestir ^a	12.76 (2.51)	13.00 (4.20)	-.171	.866	-0.06
FS Medios de Transporte ^a	9.58 (2.42)	7.85 (2.73)	1.534	.139	0.67

Nota. M = Media; Mdn = Mediana; DT = Desviación típica; P₂₅-P₇₅ = rango intercuartílico para variables que no se ajustan a la distribución normal, media y desviación estándar para variables que se ajustan a la normalidad. t corresponde a prueba t para muestras independientes. U corresponde al test de Mann-Whitney. DCL-E = Deterioro Cognitivo Leve Estable; DCL-C = Deterioro Cognitivo Leve Conversor a EA; TAVEC = Test de Aprendizaje España Complutense; CP = A Corto Plazo; CI = Facilitado por Claves; LP = A Largo Plazo; TMTA = Trail Making Test parte A; TMTB = Trail Making Test parte B; MI = Mano Izquierda; MD = Mano Derecha; Test de los 15-O = Test de los 15 Objetos; FS = Fluencia Semántica.

^a Variable que se ajusta a la normalidad.

^b d de Cohen para variables que se ajustan a la normalidad. r Rosenthal para variables que se ajustan a la normalidad.

2.2.2 Resultados DCL-E vs DCL-C en la 2ª evaluación

Nuevamente, en esta segunda evaluación se llevó a cabo una exploración previa para constatar la bondad de ajuste al modelo normal de las variables dependientes y justificar la elección de determinadas técnicas de análisis estadístico (ANEXO III **Tablas 3C y 4C**).

Se aplicó contraste de normalidad para determinar el uso de pruebas paramétricas o en su defecto no paramétricas si la distribución no se ajustaba a la normalidad. El análisis realizado a través del estadístico Shapiro-Wilk mostró que la mitad de las variables seguían una distribución normal ($p > .05$), por lo que se aplicó la prueba paramétrica *t para muestras independientes*. En su defecto, se utilizó la *U de Mann-Whitney* para variables que no se ajustaron al modelo de normalidad ($p < .05$). La **Tabla 3C** muestra el cómputo completo de todas las pruebas de normalidad para las variables de la segunda evaluación.

Por su parte, la **Tabla 4C**, ilustra los resultados del supuesto de homogeneidad de varianzas. El nivel crítico el estadístico de Levene fue mayor a .05 en cada variable, a excepción de: *TAVEC Recuerdo a Largo Plazo*, *Gesto Simbólico Imitación Mano Izquierda* y *Fluencia Semántica Animales*. En términos generales, se puede afirmar que la varianza de las variables fue la misma en el grupo DCL-E y DCL-C.

Tras establecer estas consideraciones, se exponen a continuación los resultados obtenidos en la segunda evaluación.

En la segunda evaluación, a través de los resultados obtenidos en las pruebas *U Mann Whitney* y *prueba t para muestras independientes*, se constataron diferencias significativas entre el grupo DCL-E y DCL-C en rendimiento mnésico, gnósico y lingüístico (ver **Tabla 40**). No se hallaron diferencias significativas en las medidas de los dominios praxias y funciones ejecutivas.

El rendimiento mnésico del grupo DCL-C fue significativamente inferior al mostrado por el DCL-E. Se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la mayoría de las pruebas del TAVEC que constituyeron el dominio aprendizaje y memoria episódica: *Aprendizaje Total* ($t(20) 3.392, p = .003, d = 1.79$), *Recuerdo a Corto Plazo* ($t(20) 2.619, p = 0.16, d = 1.35$), *Recuerdo a Largo Plazo* ($t(19.95) 4.250, p < .001, d = 1.68$) y *Recuerdo*

a Largo Plazo facilitado por Claves ($t(20) 2.937, p = .008, d = 1.51$). En todas las variables mnésicas las diferencias mostraron un tamaño del efecto grande.

El rendimiento gnósico del grupo DCL-C fue significativamente menor al expuesto por el grupo DCL-E. Específicamente, se hallaron diferencias estadísticamente significativas en los *Errores tipo II* del *Test de los 15-O* ($U = 22.000, p = .028, d = 0.49$). Además, la puntuación total en el *Test de los 15-O* mostró tendencia a la significación ($p = .065$). El tamaño de las diferencias halladas para *Errores tipo II* fue grande.

Finalmente, el rendimiento lingüístico del grupo DCL-C fue significativamente inferior al mostrado por el grupo DCL-E. El grupo DCL-C obtuvo un peor rendimiento en las pruebas de *Fluencia Semántica Prendas de Vestir* ($U = 23.000, p = .036, r = 0.47$) y *Medios de Transporte* ($t(20) 3.122, p = .005, d = 1.59$). La variable *Fluencia Semántica Animales* mostró tendencia a la significación ($p = .051$). El tamaño de las diferencias halladas en las pruebas de fluencia semántica fue grande tanto para *Prendas de Vestir* como para *Medios de Transporte*.

Tabla 40. Puntuaciones directas y diferencias entre grupos en el método neuropsicológico actuarial restrictivo. 2ª evaluación

Variables	DCL-E (n = 15) Md (P ₂₅ -P ₇₅) M (DT)	DCL-C (n = 7) Md (P ₂₅ -P ₇₅) M (DT)	t / U	p	Tamaño del efecto ^b
<i>Aprendizaje y memoria episódica</i>					
TAVEC Aprendizaje Total^a	44.46 (14.37)	25.42 (4.39)	3.392	.003	1.79
TAVEC Recuerdo CP^a	7.46 (4.68)	2.57 (2.07)	2.619	.016	1.35
TAVEC Recuerdo CP-CI	7.73 (4.23)	4.28 (2.69)	1.963	.064	0.97
TAVEC Recuerdo a LP^a	7.80 (4.60)	1.85 (1.95)	4.250	.000	1.68
TAVEC Recuerdo a LP-CI^a	8.40 (3.99)	3.71 (1.79)	2.937	.008	1.51
TAVEC Reconocimiento	15.00 (13.00-16.00)	15.00 (13.00-16.00)	47.500	.716	0.07
<i>Función ejecutiva</i>					
TMTA	45.50 (32.25-73.00)	88.00 (51.00-143.00)	30.500	.121	0.38
TMTB	114.00 (72.50-191.75)	106.00 (101.00-158.00)	36.500	.642	0.30
Fluencia fonética	11.00 (8.25-15.00)	8.00 (4.00-10.00)	30.500	.119	0.38
Secuencia Posturas MI	7.00 (4.00-8.00)	5.00 (4.00-6.00)	38.000	.295	0.22
Secuencia Posturas MD	7.00 (4.00-8.00)	6.00 (4.00-6.00)	37.000	.260	0.23
<i>Praxias</i>					
Gesto Simbólico a la orden MI	10.00 (9.00-10.00)	^c	38.500	.142	0.21
Gesto Simbólico a la orden MD	10.00 (10.00-10.00)	^c	38.500	.142	0.21
Gesto Simbólico imitación MI	10.00 (9.00-10.00)	10.00 (6.00-10.00)	45.000	.552	0.11
Gesto Simbólico imitación MD	10.00 (9.00-10.00)	10.00 (8.00-10.00)	49.500	.788	0.05
Mímica a la orden MI	10.00 (8.00-10.00)	9.00 (8.00-10.00)	51.500	.940	0.02

(continuación)

Tabla 40. Puntuaciones directas y diferencias entre grupos en el método neuropsicológico actuarial restrictivo. 2ª evaluación (continuación)

Variables	DCL-E (n = 15) Md (P ₂₅ -P ₇₅) M (DT)	DCL-C (n = 7) Md (P ₂₅ -P ₇₅) M (DT)	t / U	p	Tamaño del efecto ^b
<i>Praxias</i>					
Mímica a la orden MD	9.00 (6.00-10.00)	8.00 (7.00-10.00)	45.500	.607	0.11
Mímica a la imitación MI	10.00 (9.00-10.00)	10.00 (9.00-10.00)	51.000	.898	0.02
Mímica a la imitación MD	10,00 (9.00-10.00)	10.00 (9.00-10.00)	45.000	.522	0.11
Imitación de posturas MI	9.00 (9.00-10.00)	9.00 (6.00-10.00)	46.000	.629	0.09
Imitación de posturas MD	10.00 (9.00-10.00)	10.00 (8.00-10.00)	49.000	.780	0.05
Imitación de posturas bilateral	6.00 (4.00-8.00)	6.00 (6.00-7.00)	44.500	.565	0.12
<i>Gnosias</i>					
Test 15-O ^a	9.73 (3.36)	6.85 (2.85)	1.949	.065	0.92
Errores tipo I	0.00 (0.00-1.00)	0.00 (0.00-1.00)	52.500	1.000	0.00
Errores tipo II	2.00 (1.00-2.00)	4.00 (3.00-4.00)	22.000	.028	0.49
<i>Lenguaje</i>					
FS Animales	16.50 (13.00-19.75)	10.00 (8.00-12.00)	25.000	.051	1.09
FS Plantas ^a	9.20 (3.94)	8.14 (3.71)	.595	.558	0.27
FS Prendas de Vestir	13.50 (11.25-15.00)	10.00 (8.00-12.00)	23.000	.036	0.47
FS Medios de Transporte^a	9.93 (3.34)	5.71 (1.70)	3.122	.005	1.59

Nota. M = Media; Mdn = Mediana; DT = Desviación típica; P₂₅-P₇₅ = Rango intercuartílico; t corresponde a prueba t para para muestras independientes. U corresponde al test de Mann-Whitney. DCL-E = Deterioro Cognitivo Leve Estable; DCL-C = Deterioro Cognitivo Leve Conversor a EA; TAVEC = Test de Aprendizaje España Complutense; CP = A Corto Plazo; CI = Facilitado por Claves; LP = A Largo Plazo; TMTA = Trail Making Test parte A; TMTB = Trail Making Test parte B; MI = Mano Izquierda; MD = Mano Derecha; Test de los 15-O = Test de los 15 Objetos; FS = Fluencia Semántica.

^a Variable que se ajusta a la normalidad.

^b d de Cohen para variable que se ajustan a la normalidad. r Rosenthal para variable que no se ajusta a la normalidad.

^c no se puede obtener resultados para la prueba de Levene porque no hay suficientes parejas de dispersión/nivel exclusivas.

2.2.3 Resultados DCL-E vs DCL-C en la 3ª evaluación

De nuevo, en la tercera evaluación se llevó a cabo un análisis previo de los datos para verificar la bondad de ajuste a la distribución normal de las variables dependientes y decidir el análisis estadístico idóneo.

Se realizaron las pruebas de normalidad para establecer la pertinencia del uso de pruebas paramétricas. El análisis realizado a través de Shapiro-Wilk puso de manifiesto la distribución normal ($p > .05$) de las variables que constituyeron los dominios *aprendizaje y memoria episódica*, y *lenguaje*. Por otra parte, se obtuvieron resultados mixtos en las variables que conformaban los dominios *funciones ejecutivas* y *gnosias*. Ninguna de las variables del dominio praxias se ajustó a la distribución normal ($p > .05$) (ver ANEXO III **Tabla 5C**).

Complementariamente, la **Tabla 6C** (ver ANEXO III) muestra los resultados respecto al supuesto de homogeneidad de varianzas. El nivel crítico asociado al estadístico de Levene fue significativo ($p > .05$) para cada variable, por lo que, en su mayoría, se puede afirmar que la varianza de las variables fue la misma en el grupo DCL-E y en el DCL-C.

Estos resultados obligaron de nuevo a utilizar la *prueba t para muestras independientes* en el caso de variables que se ajustaron al modelo de distribución normal y la *U de Mann-Whitney* para variables que no se ajustaron al modelo de distribución normal.

Tras exponer estas consideraciones, a continuación, se exponen los resultados obtenidos en la tercera evaluación.

En la tercera evaluación, a través de las pruebas *U Mann Whitney* y *prueba t para medidas independientes*, se observaron diferencias significativas entre el grupo DCL-C y DCL-C en rendimiento mnésico, ejecutivo, gnósico y lingüístico (**Tabla 41**). No se hallaron diferencias significativas en ninguna de las medidas del dominio praxias.

El rendimiento mnésico de grupo DCL-C fue significativamente inferior al mostrado por el DCL-E. Se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la mayoría de las pruebas del TAVEC que constituyeron el dominio aprendizaje y memoria episódica: *Aprendizaje Total* ($t(17) -2.915, p = .010, d = 1.43$), *Recuerdo a Corto Plazo* ($t(17) -3.306, p = .005, d = 0.55$), *Recuerdo a Corto Plazo facilitado por Claves* ($t(17) -2.457, p = .025,$

$d = 1.27$), *Recuerdo a Largo Plazo* ($t(17) -4.097, p = .001, d = 2.09$) y *Recuerdo a Largo Plazo facilitado por Claves* ($t(17) -5.035, p < .001, d = 2.46$). En todas las variables mnésicas las diferencias obtenidas mostraron un tamaño del efecto grande.

El rendimiento ejecutivo del grupo DCL-C fue significativamente deficitario respecto al del grupo DCL-E. Se obtuvieron diferencias significativas en más de la mitad de las pruebas que conformaban el dominio función ejecutiva. Concretamente, el grupo DCL-C mostró un rendimiento inferior en comparación al grupo DCL-E en *Fluencia fonética* ($U = 17.500, p = .036, r = 0.48$) y *Secuencia de posturas* tanto con la *Mano Izquierda* ($U = 17.000, p = .026, r = 0.48$) como con la *Mano Derecha* ($U = 17.500, p = .029, r = 0.48$). Las diferencias significativas mostraron un tamaño del efecto grande para las tres variables.

El rendimiento gnósico del grupo DCL-C fue significativamente menor al expuesto por el grupo DCL-E. El DCL-C obtuvo menos aciertos en el *Test de Los 15-O* ($t(17) -2.199, p = .027, d = 1.10$) y mayor número de *Errores Tipo II* que el grupo DCL-E ($U = 12.000, p = .010, r = .58$). El tamaño de las diferencias halladas para aciertos en el *Test de los 15-O* y *Errores Tipo II* fue grande para ambas variables.

Para finalizar, el rendimiento lingüístico del grupo DCL-C fue significativamente inferior al mostrado por el grupo DCL-E. El grupo DCL-C obtuvo un peor rendimiento en las pruebas de *Fluencia Semántica Animales* ($U = 18.500, p = .045, r = 0.46$), *Plantas* ($t(17) 2.079, p = .050, d = 0.79$) y *Prendas de Vestir* ($U = 23.000, p = .036, r = 0.47$). El tamaño de las diferencias halladas en las pruebas de fluencia semántica fue grande tanto para *Animales* como para *Prendas de Vestir*, y mediano para *Plantas*.

Tabla 41. Puntuaciones directas y diferencias entre grupos en el método neuropsicológico actuarial restrictivo. 3ª Evaluación

Variables	DCL-E (n = 12)	DCL-C (n = 7)	t / U	p	Tamaño del efecto ^b
	Md (P ₂₅ -P ₇₅) M (DT)	Md (P ₂₅ -P ₇₅) M (DT)			
<i>Aprendizaje y memoria episódica</i>					
TAVEC Aprendizaje Total^a	45.58 (15.87)	26.14 (9.75)	-2.915	.010	1.47
TAVEC Recuerdo CP^a	8.50 (6.26-10.75)	2.00 (1.00-2.00)	-3.306	.005	0.55
TAVEC Recuerdo CP-CI^a	9.08 (4.94)	4.14 (2.41)	-2.457	.025	1.27
TAVEC Recuerdo a LP^a	8.75 (4.13)	1.71 (2.36)	-4.097	.001	2.09
TAVEC Recuerdo a LP-CI^a	10.33 (3.36)	2.71 (2.81)	-5.035	.000	2.46
TAVEC Reconocimiento	15.50 (14.25-16.00)	15.00 (9.00-16.00)	29.000	.249	0.25
<i>Función ejecutiva</i>					
TMTA	40.00 (34.00-58.75)	90.00 (63.00-115.00)	24.500	.139	0.34
TMTB	132.00 (87.50-244.25)	172.00 (128.50-300.00)	18.000	.390	0.47
Fluencia fonética	10.50 (8.25-16.50)	7.00 (7.00-9.00)	17.500	.036	0.48
Secuencia Posturas MI	7.00 (4.75-8.00)	4.00 (3.00-4.00)	17.000	.026	0.48
Secuencia Posturas MD	7.00 (5.50-8.00)	4.00 (3.00-4.00)	17.500	.029	0.48
<i>Praxias</i>					
Gesto Simbólico a la orden MI	10.00 (10.00-10.00)	10.00 (9.00-10.00)	38.500	.678	0.06
Gesto Simbólico a la orden MD	10.00 (10.00-10.00)	10.00 (9.00-10.00)	38.000	.634	0.07
Gesto Simbólico imitación MI	10.00 (8.00-10.00)	10.00 (8.00-10.00)	40.000	.848	0.04
Gesto Simbólico imitación MD	10.00 (8.00-10.00)	10.00 (8.00-10.00)	39.000	.768	0.06
Mímica a la orden MI	10.00 (8.50-10.00)	8.00 (8.00-10.00)	28.500	.186	0.26

(continuación)

Tabla 41. Puntuaciones directas y diferencias entre grupos en el método neuropsicológico actuarial restrictivo. 3ª Evaluación (continuación)

Variables	DCL-E (n = 12) Md (P ₂₅ -P ₇₅) M (DT)	DCL-C (n = 7) Md (P ₂₅ -P ₇₅) M (DT)	t/U	p	Tamaño del efecto ^b
Mímica a la orden MD	10.00 (9.25-10.00)	9.00 (8.00-10.00)	28.500	.182	0.26
Mímica a la imitación MI	10.00 (10.00-10.00)	10.00 (8.00-10.00)	31.500	.251	0.20
Mímica a la imitación MD	10.00 (10.00-10.00)	10.00 (8.00-10.00)	31.000	.229	0.21
Imitación de posturas MI	10.00 (8.25-10.00)	10.00 (8.00-10.00)	36.000	.512	0.12
Imitación de posturas MD	10.00 (9.00-10.00)	10.00 (10.00-10.00)	41.500	.959	0.00
Imitación de posturas bilateral	6.50 (6.00-8.00)	6.00 (4.00-8.00)	35.500	.564	0.13
<i>Gnosias</i>					
Test 15-O^a	9.11 (3.03)	6.00 (2.58)	-2.199	.042	1.10
Errores tipo I	0.50 (0.00-2.50)	0.00 (0.00-1.00)	30.000	.254	0.23
Errores tipo II	1.50 (0.25-3.75)	5.00 (3.00-5.00)	12.000	.010	0.58
<i>Lenguaje</i>					
FS Animales	14.50 (10.50-17.00)	7.00 (6.00-12.00)	18.500	.045	0.46
FS Plantas^a	9.64 (3.60)	7.42 (1.61)	2.079	.050	0.79
FS Prendas de vestir	12.00 (11.00-15.25)	10.00 (9.00-11.00)	12.000	.022	0.58
FS Medios de Transporte	9.58 (2.42)	7.85 (2.73)	1.534	.139	0.67

Nota. M = Media; Mdn = Mediana; DT = Desviación típica; P₂₅-P₇₅ = Rango intercuartílico. t corresponde a prueba t para muestras independientes. U corresponde al test de Mann-Whitney. DCL-E = Deterioro Cognitivo Leve Estable; DCL-C = Deterioro Cognitivo Leve Conversor a EA; TAVEC = Test de Aprendizaje España Complutense; CP = A Corto Plazo; CI = Facilitado por Claves; LP = A Largo Plazo; TMTA = Trail Making Test parte A; TMTB = Trail Making Test parte B; MI = Mano Izquierda; MD = Mano Derecha; Test de los 15-O = Test de los 15 Objetos; FS = Fluencia Semántica.

^a Variable que se ajusta a la normalidad.

^b d de Cohen para variables que se ajustan a la normalidad. r Rosenthal para variables que no se ajustan a la normalidad.

2.3 Análisis de las diferencias en las pruebas cognitivas entre los subgrupos DCL estable y DCL conversor a través del método neuropsicológico actuarial integral en cada una de las evaluaciones

2.3.1 Resultados DCL-E vs DCL-C en la 1ª evaluación

Previamente a la realización del análisis estadístico se procedió a efectuar una exploración inicial de los datos para constatar la bondad de ajuste al modelo normal de las variables dependientes. Esta exploración permitió verificar los supuestos de normalidad y homogeneidad de varianzas (ver ANEXO III **Tabla 7C** y **8C**).

El análisis obtenido a través de Shapiro-Wilk puso de manifiesto la distribución normal de las siguientes variables ($p > .05$): *TAVEC Recuerdo a Largo Plazo*, *Trail Making Test parte B*, *Test de Vocabulario de Boston* y *Fluencia Semántica Animales*. Por otra parte, las siguientes variables no se ajustaron a una distribución normal ($p < .05$): *TAVEC Reconocimiento*, *Trail Making Test parte A* y *Cuestionario de Actividad Funcional* (ver ANEXO III **Tabla 7C**).

Como se puede apreciar en la **Tabla 8C** (ver ANEXO III), los resultados respecto al supuesto de homogeneidad de varianzas apuntan a un nivel crítico asociado al estadístico de Levene significativo ($p > .05$) para cada variable. A partir de este resultado puede afirmarse que la varianza de las variables fue la misma entre los grupos de DCL. Los resultados obtenidos en la comprobación de los supuestos de normalidad y homocedasticidad obligaron a utilizar la *prueba t para muestras independientes* en el caso de variables que se distribuyeron según el modelo normal y la *U de Mann-Whitney* para las variables que no se ajustaron a dicho modelo.

Tras establecer estas consideraciones previas, se exponen a continuación los resultados de la primera evaluación.

Como resultado de la comparación de las puntuaciones obtenidas en cada prueba entre ambos grupos, se observó que no hubo diferencias significativas entre ambos grupos (ver **Tabla 42**).

Tabla 42. Puntuaciones directas y diferencias entre grupos en la 1ª evaluación del método neuropsicológico actuarial integral

Variables	DCL-E (n = 11) Md (P ₂₅ -P ₇₅)	DCL-C (n = 7) Md (P ₂₅ -P ₇₅)	t / U	p	Tamaño del efecto ^b
	M (DT)	M (DT)			
<i>Aprendizaje y memoria episódica</i>					
TAVEC Recuerdo a LP ^a	6.20 (4.75)	3.14 (3.07)	1.489	.157	0.76
TAVEC Reconocimiento	13.50 (11.75-15.00)	13.00 (11.00-15.00)	31.000	.693	0.09
<i>Función ejecutiva</i>					
TMTA	81.50 (51.00-97.75)	86.00 (47.00-127.00)	29.000	.558	0.02
TMTB ^a	219.44 (134.98)	140.00 (97.48)	1.236	.238	0.67
<i>Lenguaje</i>					
TVB ^a	49.50 (6.24)	45.71 (11.31)	.900	.383	0.41
FS Animales ^a	11.90 (3.10)	9.85 (3.13)	1.330	.203	0.65
<i>Actividad Funcional</i>					
FAQ	0.00 (0.00-1.00)	0.00 (0.00-1.50)	34.000	.909	0.02

Nota. M = Media; Mdn = Mediana; DT = Desviación típica; P₂₅-P₇₅ = Rango intercuartílico. t corresponde a prueba t para muestras independientes. U corresponde al test de Mann-Whitney. DCL-E = Deterioro Cognitivo Leve Estable; DCL-C = Deterioro Cognitivo Leve Conversor a EA. TAVEC = Test de Aprendizaje España Complutense; LP = A Largo Plazo; TMTA = Trail Making Test parte A; TMTB = Trail Making Test parte B; TVB = Test de Vocabulario de Boston; FS = Fluencia Semántica; FAQ = Functional Assessment Questionnaire.

^a Variable que se ajusta a la normalidad.

^b d de Cohen para variables que se ajustan a la normalidad. r Rosenthal para variables que no se ajustan a la normalidad.

2.3.2 Resultados DCL-E vs DCL-C en la 2ª evaluación

Nuevamente, se procedió a realizar análisis previos para comprobar la bondad de ajuste y seleccionar las pruebas estadísticas idóneas. Se comprobaron los supuestos de normalidad y homogeneidad de la varianza.

Tal y como puede observarse en la **Tabla 9C** (ver ANEXO III), se aplicó el análisis Shapiro-Wilk para comprobar el ajuste a la distribución normal de las variables. Los resultados obtenidos apuntan a una distribución normal de las variables ($p > .05$). Sin embargo, dados los resultados de la primera evaluación y afín de dar uniformidad a los resultados, se optó por aceptar la distribución normal para las variables *TAVEC Recuerdo a Largo Plazo*, *Trail Making Test parte B*, *Test de Vocabulario de Boston* y *Fluencia Semántica Animales*. Por otra parte, las siguientes variables no mostraron un ajuste a la distribución normal: *TAVEC Reconocimiento*, *Trail Making Test parte A* y *Cuestionario de Actividad*

Funcional. Se realizaron análisis adicionales con la *prueba t* para medidas independientes para corroborar los resultados hallados con el contraste no paramétrico.

Por otra parte, se comprobó el supuesto de homogeneidad de la varianza a través del estadístico de Levene (ver ANEXO III **Tabla 10C**). De forma mayoritaria, las variables mostraron un nivel crítico asociado al estadístico de Levene significativo ($p > .05$). Este resultado apoya la existencia de igualdad de varianzas entre los grupos de DCL. Estos resultados, obligaron a utilizar la *prueba t para muestras independientes* para variables que mostraron ajuste al modelo normal y la prueba de *U de Mann-Whitney* para aquellas variables que no mostraron ajuste a la distribución normal para el contraste de diferencias entre grupos.

Tras las pertinentes aclaraciones y toma de decisiones, se exponen los resultados obtenidos en la segunda evaluación.

Como resultado de la comparación de las puntuaciones obtenidas en cada prueba entre ambos grupos, de la misma manera que en la primera evaluación, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos (ver **Tabla 43**). Para corroborar los resultados hallados a través de los contrastes no paramétricos, se realizó la *prueba t* para medidas independientes, obteniéndose los mismos resultados alcanzados con la prueba *U de Mann-Whitney* (ver **Tabla 44**).

Tabla 43. Puntuaciones directas y diferencias entre grupos en la 2ª evaluación del método neuropsicológico actuarial integral

Variables	DCL-E (n = 10) Md (P ₂₅ -P ₇₅) M (DT)	DCL-C (n = 7) Md (P ₂₅ -P ₇₅) M (DT)	t / U	p	Tamaño del efecto ^b
<i>Aprendizaje y memoria episódica</i>					
TAVEC Recuerdo a LP ^a	6.20 (4.75)	3.14 (3.07)	1.489	.157	0.76
TAVEC Reconocimiento	13.50 (11.75-15.00)	13.00 (11.00-15.00)	31.000	.693	0.09
<i>Función ejecutiva</i>					
TMTA	81.50 (51.00-97.75)	86.00 (47.00-127.00)	29.000	.558	0.02
TMTB ^a	219.44 (134.98)	140.00 (97.48)	1.236	.238	0.67

(continuación)

Tabla 43. Puntuaciones directas y diferencias entre grupos en la 2ª evaluación del método neuropsicológico actuarial integral (continuación)

Lenguaje					
TVBa	49.50 (6.24)	45.71 (11.31)	.900	.383	0.41
FS Animales ^a	11.90 (3.10)	9.85 (3.13)	1.330	.203	0.65
<i>Actividad Funcional</i>					
FAQ	0.00 (0.00-1.00)	0.00 (0.00-1.50)	34.000	.909	0.02

Nota. M = Media; Mdn = Mediana; DT = Desviación típica; P₂₅-P₇₅ = Rango intercuartílico. t corresponde a prueba t para muestras independientes. U corresponde al test de Mann-Whitney. DCL-E = Deterioro Cognitivo Leve Estable; DCL-C = Deterioro Cognitivo Leve Conversor a EA. TAVEC = Test de Aprendizaje España Complutense; LP = A Largo Plazo; TMTA = Trail Making Test parte A; TMTB = Trail Making Test parte B; TVB = Test de Vocabulario de Boston; FS = Fluencia Semántica; FAQ = Functional Assessment Questionnaire.

^aVariable que se ajusta a la normalidad.

^bd de Cohen para variables que se ajustan a la normalidad. r Rosenthal para variables que no se ajustan a la normalidad.

Tabla 44. Análisis adicional con contraste prueba t. 2ª evaluación del método neuropsicológico actuarial integral

Variables	DCL-E	DCL-C	t	p	Tamaño del efecto ^b
	(n = 10)	(n = 7)			
	Md (P ₂₅ -P ₇₅)	Md (P ₂₅ -P ₇₅)			
	M (DT)	M (DT)			
<i>Aprendizaje y memoria episódica</i>					
TAVEC Recuerdo a LP ^a	6.20 (4.75)	3.14 (3.07)	1.489	.157	0.76
TAVEC Reconocimiento	13.40 (1.95)	13.00 (2.16)	0.398	.696	0.19
<i>Función ejecutiva</i>					
TMTA	76.00 (29.31)	84.42 (36.45)	1.236	.238	-0.25
TMTB ^a	219.44 (134.98)	140.00 (97.48)	1.236	.238	0.67
<i>Lenguaje</i>					
TVB ^a	49.50 (6.24)	45.71 (11.31)	.900	.383	0.41
FS Animales ^a	11.90 (3.10)	9.85 (3.13)	1.330	.203	0.65
<i>Actividad Funcional</i>					
FAQ	1.10 (2.46)	2.42 (5.22)	-0.706	.491	-0.32

Nota. M = Media; Mdn = Mediana; DT = Desviación típica; P₂₅-P₇₅ = Rango intercuartílico. t corresponde a prueba t para muestras independientes. U corresponde al test de Mann-Whitney. DCL-E = Deterioro Cognitivo Leve Estable; DCL-C = Deterioro Cognitivo Leve Conversor a EA. TAVEC = Test de Aprendizaje España Complutense; LP = A Largo Plazo; TMTA = Trail Making Test parte A; TMTB = Trail Making Test parte B; TVB = Test de Vocabulario de Boston; FS = Fluencia Semántica; FAQ = Functional Assessment Questionnaire.

^aVariable que se ajusta a la normalidad.

^bd de Cohen para variables que se ajustan a la normalidad. r Rosenthal para variables que no se ajustan a la normalidad.

2.3.3 Resultados DCL-E vs DCL-C en la 3ª evaluación

Antes de llevar a cabo el análisis estadístico, se realizó de nuevo una exploración inicial de los datos para comprobar la bondad de ajuste al modelo normal de las variables dependientes. Esta exploración facilitó verificar los supuestos de normalidad y homogeneidad de varianzas (ver ANEXO III **Tabla 11C** y **12C**).

Como puede observarse en la **Tabla 11C** (ver ANEXO III), se aceptó la hipótesis nula ($p > .05$), asumiendo un ajuste de normalidad para las variables *TAVEC Recuerdo a Largo Plazo*, *Trail Making Test parte B*, *Test de Vocabulario de Boston* y *Fluencia Semántica Animales*. Por otra parte, se rechazó la hipótesis de normalidad ($p < .05$) para las variables *TAVEC Reconocimiento*, *Trail Making Test parte A* y *Functional Assessment Questionnaire*.

En la **Tabla 12C** (ver ANEXO III), se muestran los resultados obtenidos en la comprobación del supuesto de homogeneidad de la varianza. Los niveles críticos asociados al estadístico de Levene son superiores a .05, aceptando la hipótesis nula de existencia de homocedasticidad entre los grupos de DCL.

El cumplimiento del supuesto de normalidad de algunas de las variables previamente señaladas, así como el cumplimiento del supuesto de homogeneidad de la varianza, llevó a utilizar la prueba *t para muestras independientes*, en aquellas variables que mostraron un ajuste a la distribución normal y la prueba no paramétrica *U de Mann Whitney* para las variables que no mostraron un ajuste a la distribución normal.

Tras comprobar previamente los supuestos de normalidad e igualdad de varianzas, se procede a describir los resultados de la tercera evaluación.

Como resultado de la comparación de las puntuaciones obtenidas en cada prueba entre ambos grupos, se observó que no existieron diferencias significativas entre los grupos DCL-E y DCL-C (ver **Tabla 45**).

Tabla 45. Puntuaciones directas y diferencias entre grupos en la 3ª evaluación del método neuropsicológico actuarial integral

Variables	DCL-E (n = 9) Md (P ₂₅ -P ₇₅) M (DT)	DCL-C (n = 4) Md (P ₂₅ -P ₇₅) M (DT)	t / U	p	Tamaño del efecto ^b
<i>Aprendizaje y memoria episódica</i>					
TAVEC Recuerdo a LP ^a	7.11 (5.32)	4.00 (3.16)	1.071	.307	0.71
TAVEC Reconocimiento	14.00 (13.00-15.50)	14.00 (13.25-14.75)	16.000	.751	0.09
<i>Función ejecutiva</i>					
TMTA	68.00 (36.00-87.00)	60.50 (50.00-99.50)	10.000	.217	0.34
TMTB ^a	177.11 (101.24)	247.25 (156.05)	9.83	.347	-0.53
<i>Lenguaje</i>					
TVB ^a	49.55 (7.89)	49.75 (8.18)	.410	.968	-0.02
FS Animales ^a	11.22 (4.71)	10.25 (2.87)	.377	.713	0.25
<i>Actividad Funcional</i>					
FAQ	1.00 (0.00-1.00)	4.50 (1.75-10.25)	7.500	.093	0.44

Nota. M = Media; Mdn = Mediana; DT = Desviación típica; P₂₅-P₇₅ = Rango intercuartílico. t corresponde a prueba t para muestras independientes. U corresponde al test de Mann-Whitney. DCL-E = Deterioro Cognitivo Leve Estable; DCL-C = Deterioro Cognitivo Leve Conversor a EA. TAVEC = Test de Aprendizaje España Complutense; LP = A Largo Plazo; TMTA = Trail Making Test parte A; TMTB = Trail Making Test parte B; TVB = Test de Vocabulario de Boston; FS = Fluencia Semántica; FAQ = Functional Assessment Questionnaire.

^a Variable que se ajusta a la normalidad.

^b d de Cohen para variables que se ajusta a la normalidad. r Rosenthal para variables que no se ajusta a la normalidad.

2.4 Análisis de las diferencias en las pruebas cognitivas entre los subgrupos DCL estable y DCL conversor a través del método neuropsicológico basado en los efectos de práctica en cada una de las evaluaciones

2.4.1 Resultados DCL-E vs DCL-C en la 1ª evaluación

Con anterioridad a la realización de los análisis estadísticos para el contraste de diferencias entre los grupos DCL, se realizó una exploración previa de las variables dependientes para tomar decisiones adecuadas para este fin. Se llevaron a cabo pruebas de normalidad y homogeneidad de las varianzas para determinar la idoneidad del uso de pruebas paramétricas en las semanas A y B. El estadístico Shapiro-Wilk mostró que la gran mayoría de las variables de la semana A seguían un criterio de normalidad a excepción de las variables: *TAVEC Reconocimiento*, *Reproducción Visual II* y *Trail Making Test parte A* (ver ANEXO III **Tabla 12C**). Igualmente, la mayoría de las variables mostraron

un ajuste a la distribución normal en la semana B salvo: *TAVEC Reconocimiento*, *Reproducción Visual II*, *Trail Making Test parte A* y *Test Dígitos y Símbolos* (ver ANEXO III **Tabla 13C**).

Además, se comprobó el supuesto de homocedasticidad para ambas semanas. La **Tabla 14C** (ver ANEXO III), resume los resultados de significación para el estadístico de Levene para las variables de la semana A. La mayoría de las variables mostraron un nivel crítico mayor a .05, lo cual indica que la variabilidad de la varianza fue igual entre grupos de DCL a excepción de: *TAVEC Recuerdo a Corto Plazo Facilitado por Claves* y *TAVEC Reconocimiento*.

La comprobación del supuesto de homogeneidad de varianzas en la semana B llevó a resultados similares a los obtenidos en la semana A. Concretamente, los niveles críticos de significación para el estadístico de Levene indicaron homogeneidad de la varianza para todas las variables a excepción de: *TAVEC Reconocimiento* y *Reconocimiento en la prueba de Reproducción Visual*. En ambos casos la significación fue $< .05$. En términos generales la mayoría de las variables mostraron igualdad en la variabilidad de la varianza entre los grupos DCL-E y DCL-C (ver ANEXO III **Tabla 15C**). Estos resultados obligaron a utilizar la prueba t para muestras independientes en el caso de variables que se ajustaron al modelo de normalidad y la prueba U de Mann-Whitney para variables que no se ajustaron a dicho modelo.

Tras estas consideraciones, se exponen los resultados de la primera evaluación tanto para la semana A como para la semana B.

En la **Tabla 46** se pueden observar los resultados obtenidos por los grupos DCL-E y DCL-C en la semana A de la primera evaluación. El grupo DCL-E rindió significativamente peor que el grupo DCL-C en la prueba *TMTB* del domino función ejecutiva ($t(15) 3.083, p = .008, d = 1.61$). Por otra parte, en la comparación de las puntuaciones en la semana B se observó que no se hallaron diferencias significativas entre los grupos DCL-E y DCL-C (ver **Tabla 47**).

Tabla 46. Puntuaciones directas y diferencias entre grupos en la 1ª evaluación del método neuropsicológico basado en los efectos de práctica en la semana A

Variable	Semana A		t / U	p	Tamaño del efecto ^b
	DCL-E (n = 12)	DCL-C (n = 6)			
	Mdn (P ₂₅ -P ₇₅) M (DT)	Mdn (P ₂₅ -P ₇₅) M (DT)			
<i>Memoria episódica verbal</i>					
TAVEC Recuerdo a CP ^a	5.41 (3.17)	3.00 (3.22)	1.515	.149	0.61
TAVEC Recuerdo a CP-CI ^a	8.25 (2.63)	5.33 (4.58)	1.442	.194	0.78
TAVEC Recuerdo a LP ^a	7.16 (3.71)	4.50 (3.01)	1.519	.148	0.78
TAVEC Recuerdo a LP-CI ^a	7.75 (3.16)	5.83 (3.71)	1.146	.269	0.55
TAVEC Reconocimiento	15.00 (14.00-15.75)	14.00 (13.00-14.00)	27.500	.407	0.19
<i>Memoria episódica visual</i>					
WMS-IV RV I ^a	15.58 (9.13)	16.33 (9.30)	-.163	.872	-0.08
WMS-IV RV II ^a	4.91 (5.80)	6.16 (11.63)	-309	.761	-0.13
WMS-IV Reconocimiento ^a	2.66 (1.72)	1.83 (1.16)	1.061	.305	0.56
<i>Función ejecutiva</i>					
TMTA	51.50 (47.25-83.75)	69.50 (42.75-69.00)	23.000	.223	0.28
TMTB^a	179.72 (67.81)	79.66 (55.40)	3.083	.008	1.61
SDMT ^a	15.33 (9.98)	23.50 (6.63)	-1.329	.203	-0.96

Nota. M = Media; Mdn = Mediana; DT = Desviación típica; P₂₅-P₇₅ = Rango intercuartílico. t corresponde a prueba t para muestras independientes. U corresponde al test de Mann-Whitney. DCL-E = Deterioro Cognitivo Leve Estable; DCL-C = Deterioro Cognitivo Leve Conversor a EA. TAVEC = Test de Aprendizaje España Complutense; CP = A Corto Plazo; CI = Facilitado por Claves; LP = A Largo Plazo; WMS-IV RV I = Reproducción Visual I de la Escala de Memoria Wechsler IV; WMS-IV RV II = Reproducción Visual II de la Escala de Memoria Wechsler IV; TMTA = Trail Making Test parte A; TMTB = Trail Making Test parte B; SDMT = Test de Dígitos y Símbolos.

^a Variable que se ajusta a la normalidad.

^b d de Cohen para variables que se ajusta a la normalidad. r Rosenthal para variables que no se ajusta a la normalidad.

Tabla 47. Puntuaciones directas y diferencias entre grupos en la 1ª evaluación del método neuropsicológico basado en los efectos de práctica en la semana B

Variable	Semana B		t / U	p	Tamaño del efecto ^b
	DCL-E (n = 12)	DCL-C (n = 6)			
	Mdn (P ₂₅ -P ₇₅) M (DT)	Mdn (P ₂₅ -P ₇₅) M (DT)			
<i>Memoria episódica verbal</i>					
TAVEC Recuerdo a CP ^a	6.91 (4.85)	6.50 (5.00)	.170	.867	0.08
TAVEC Recuerdo a CP-Cl ^a	9.00 (3.30)	7.33 (4.13)	.930	.366	0.44
TAVEC Recuerdo a LP ^a	9.41 (4.79)	6.00 (4.33)	1.468	.162	0.74
TAVEC Recuerdo a LP-Cl ^a	10.00 (3.83)	7.83 (4.30)	1.086	.294	0.53
TAVEC Reconocimiento	15.00 (13.25-16.00)	15.00 (8.00-15.50)	27.500	.407	0.19
<i>Memoria episódica visual</i>					
WMS-IV RV I ^a	16.16 (6.87)	17.00 (11.15)	-.197	.846	-0.08
WMS-IV RV II ^a	8.91 (11.42)	10.50 (10.32)	-.285	.779	-0.14
WMS-IV Reconocimiento ^a	3.83 (1.94)	4.83 (3.48)	-.790	.441	-0.35
<i>Función ejecutiva</i>					
TMTA	60.50 (39.00-109.00)	44.00 (32.50-126.50)	28.000	.407	0.18
TMTB ^a	194.45 (86.71)	138.83 (91.10)	1.243	.233	0.62
SDMT ^a	17.58 (10.85)	22.66 (14.09)	-.850	.408	-0.40

Nota. M = Media; Mdn = Mediana; DT = Desviación típica; P₂₅-P₇₅ = Rango intercuartílico. t corresponde a prueba t para muestras independientes. U corresponde al test de Mann-Whitney. DCL-E = Deterioro Cognitivo Leve Estable; DCL-C = Deterioro Cognitivo Leve Conversor a EA. TAVEC = Test de Aprendizaje España Complutense; CP = A Corto Plazo; Cl = Facilitado por Claves; LP = A Largo Plazo; WMS-IV RV I = Reproducción Visual a Corto Plazo de la Escala de Memoria Wechsler IV; WMS-IV RV II = Reproducción Visual a Largo Plazo de la Escala de Memoria Wechsler IV; TMTA = Trail Making Test parte A; TMTB = Trail Making Test parte B; SDMT = Test de Dígitos y Símbolos.

^a Variable que se ajusta a la normalidad.

^b d de Cohen para variables que se ajusta a la normalidad. r Rosenthal para variables que no se ajusta a la normalidad.

2.4.2 Resultados DCL-E vs DCL-C en la 2ª evaluación

De nuevo, en la segunda evaluación se procedió a realizar una exploración previa para constatar la bondad de ajuste al modelo normal de las variables dependientes y justificar la conveniencia del uso específico de algunos análisis de medias. Para la comprobación del supuesto de normalidad estadística se realizó el análisis Shapiro-Wilk, mientras que para el supuesto de homocedasticidad se recurrió al estadístico de Levene.

En esta ocasión, los resultados del supuesto de normalidad estadística para las variables de la semana A muestran una tendencia general de ajuste a la distribución normal (ver ANEXO III **Tabla 16C**). A diferencia de la evaluación 1ª, la variable *TAVEC Reconocimiento* muestra un nivel crítico mayor .05 mostrando un ajuste al modelo de normalidad. Desde el criterio de favorecer la uniformidad en la comunicación y comparación de los resultados, se mantuvo el análisis no paramétrico de la variable *TAVEC Reconocimiento* y se realizaron análisis adicionales para verificar los resultados hallados.

En la **Tabla 17C** (ver ANEXO III), pueden observarse los resultados obtenidos en la verificación del supuesto de normalidad para las variables de la semana B. Los niveles críticos asociados al estadístico Shapiro-Wilk mostró la existencia de significancia estadística ($p > .05$) para la amplia mayoría de variables a excepción de: *TAVEC Recuerdo a Largo Plazo facilitado por Claves*, *TAVEC Reconocimiento*, *TMTA*. Dado que en la evaluación primera la variable *Recuerdo a Largo Plazo facilitado por Claves* mostró un ajuste al modelo normal y, a fin de unificar y clarificar la exposición de resultados, se optó por mantener en la segunda evaluación a dicha variable con un ajuste al modelo normal. Se realizaron análisis adicionales para verificar los resultados hallados.

Posteriormente, se realizaron análisis para constatar el supuesto de homocedasticidad en las variables de las semanas A y B. Para ello, se realizaron análisis a través del estadístico de Levene. Como puede verse en las **Tablas 18C y 19C** (ver ANEXO III), en ambas semanas los valores críticos de cada variable fueron mayores que .05, suponiendo, por tanto, la no existencia de variabilidad de las varianzas de las variables en la comparación entre los grupos DCL-E y DCL-C.

Dados estos resultados, se optó nuevamente por la *prueba t para muestras independientes* en el caso de variables que se destruyeron según el modelo normal y la

prueba de *U de Mann-Whitney* para las variables que no se ajustaron a dicho modelo. Se realizaron análisis adicionales para corroborar los resultados en aquellas variables en las que no había coincidencia con las elecciones tomadas en la primera evaluación. Se exponen a continuación los resultados de la segunda evaluación.

Como puede apreciarse en la **Tabla 48**, el grupo DCL-C mostró un rendimiento mnésico inferior al grupo DCL-E en la evaluación de la semana A. El grupo DCL-C rindió peor en más de la mitad de las pruebas que constituían el dominio memoria episódica verbal y en un tercio de las pruebas que formaron parte del dominio memoria episódica visual. Concretamente, el grupo DCL-C obtuvo un rendimiento inferior en *TAVEC Recuerdo a Corto Plazo* ($t(13)$, 2.286, $p = .040$, $d = 1.30$), *TAVEC Recuerdo a Corto Plazo facilitado por Pistas* ($t(13)$, 2.831, $p = .014$, $d = 1.96$), *TAVEC Recuerdo a Largo Plazo* ($t(13)$, 2.628, $p = .021$, $d = 1.50$) y *Reproducción Visual II* ($t(13)$ 3.299, $p = .006$, $d = 1.57$). Los tamaños de las diferencias halladas fueron grandes en todos los casos.

La comparación de las diferencias de las puntuaciones en la semana B no obtuvo diferencias significativas (ver **Tabla 49**). Los análisis para obtener evidencia adicional y corroborar los resultados hallados no mostraron resultados discrepantes con los originales. Así, el análisis paramétrico de la variable *TAVEC Reconocimiento* ($t(13)$ 0.557, $p = .587$, $d = 0.32$) en la semana A fue similar al obtenido por contraste no paramétrico. Para finalizar, el análisis adicional de la variable *TAVEC Recuerdo a Largo Plazo facilitado por Claves* como variable no paramétrica en la semana B no cambiaron los resultados obtenidos inicialmente con la prueba *t* para muestras independientes ($U = 11.000$, $p = .084$, $r = 0.44$).

Tabla 48. Puntuaciones directas y diferencias entre grupos en la 2ª evaluación del método neuropsicológico basado en los efectos de práctica en la semana A

Variables	Semana A		t / U	p	Tamaño del efecto ^b
	DCL-E (n = 9)	DCL-C (n = 5)			
	Mdn (P ₂₅ -P ₇₅) M (DT)	Mdn (P ₂₅ -P ₇₅) M (DT)			
<i>Memoria episódica verbal</i>					
TAVEC Recuerdo a CP^a	6.70 (3.65)	2.40 (2.88)	2.286	.040	1.30
TAVEC Recuerdo a CP-CI^a	8.81 (2.92)	4.00 (1.87)	2.831	.014	1.96
TAVEC Recuerdo a LP^a	7.60 (3.83)	2.40 (3.04)	2.628	.021	1.50
TAVEC Recuerdo a LP-CI ^a	8.20 (3.61)	5.60 (2.96)	1.385	.189	0.78
TAVEC Reconocimiento	13.50 (12.00-15.25)	13.00 (12.00-14.50)	20.500	.575	0.14
<i>Memoria episódica visual</i>					
WMS-IV RV I ^a	13.80 (6.03)	12.60 (12.42)	.257	.801	0.12
WMS-IV RV II^a	7.90 (5.40)	1.40 (2.19)	3.299	.006	1.57
WMS-IV Reconocimiento ^a	3.20 (1.68)	2.00 (1.87)	1.255	.231	0.67
<i>Función ejecutiva</i>					
TMTA	51.00 (48.00-134.25)	62.00 (37.50-163.50)	24.000	.902	0.03
TMTB ^a	167.60 (88.00)	170.00 (87.09)	-0.50	.961	-0.02
SDMT ^a	17.50 (14.08)	18.40 (16.27)	-.111	.913	-0.05

Nota. M = Media; Mdn = Mediana; DT = Desviación típica; P₂₅-P₇₅ = Rango intercuartílico. t corresponde a prueba t para para muestras independientes. U corresponde al test de Mann-Whitney. DCL-E = Deterioro Cognitivo Leve Estable; DCL-C = Deterioro Cognitivo Leve Conversor a EA. TAVEC = Test de Aprendizaje España Complutense; CP = A Corto Plazo; CI = Facilitado por Claves; LP = A Largo Plazo; WMS-IV RV I = Reproducción Visual I de la Escala de Memoria Wechsler IV; WMS-IV RV II = Reproducción Visual II de la Escala de Memoria Wechsler IV; TMTA = Trail Making Test parte A; TMTB = Trail Making Test parte B; SDMT = Test de Dígitos y Símbolos.

^a Variable que se ajusta a la normalidad.

^b d de Cohen para variables que se ajusta a la normalidad. r Rosenthal para variables que no se ajusta a la normalidad.

Tabla 49. Puntuaciones directas y diferencias entre grupos en la 2ª evaluación del método neuropsicológico basado en los efectos de práctica en la Semana B

Variables	Semana B		t / U	p	Tamaño del efecto ^b
	DCL-E (n = 9)	DCL-C (n = 5)			
	Mdn (P ₂₅ -P ₇₅) Media (DT)	Mdn (P ₂₅ -P ₇₅) Media (DT)			
<i>Memoria episódica verbal</i>					
TAVEC Recuerdo a CP ^a	9.40 (3.65)	6.20 (3.56)	1.610	.131	0.88
TAVEC Recuerdo a CP-CI ^a	8.60 (4.14)	5.40 (2.96)	1.530	.150	0.89
TAVEC Recuerdo a LP ^a	9.80 (3.15)	6.00 (3.74)	2.073	.059	1.10
TAVEC Recuerdo a LP-CI ^a	9.50 (3.17)	6.20 (3.63)	1.815	.093	0.97
TAVEC Reconocimiento ^a	15.00 (13.00-16.00)	15.00 (11.50-16.00)	25.000	.575	0.00
<i>Memoria episódica visual</i>					
WMS-IV RV I ^a	18.50 (8.24)	12.80 (10.10)	1.174	.261	0.62
WMS-IV RV II ^a	8.90 (6.15)	8.20 (6.64)	.203	.843	0.10
WMS-IV Reconocimiento ^a	3.80 (1.98)	2.00 (2.00)	1.650	.123	0.90
<i>Función ejecutiva</i>					
TMTA	59.50 (30.00-100.00)	52.00 (42.50-133.00)	24.000	.902	0.03
TMTB ^a	191.66 (83.91)	121.80 (111.39)	1.333	.207	0.71
SDMT ^a	20.70 (14.67)	19.80 (19.86)	.100	.922	0.05

Nota. M = Media; Mdn = Mediana; DT = Desviación típica; P₂₅-P₇₅ = Rango intercuartílico. t corresponde a prueba t para para muestras independientes. U corresponde al test de Mann-Whitney. DCL-E = Deterioro Cognitivo Leve Estable; DCL-C = Deterioro Cognitivo Leve Conversor a EA. TAVEC = Test de Aprendizaje España Complutense; CP = A Corto Plazo; CI = Facilitado por Claves; LP = A Largo Plazo; WMS-IV RV I = Reproducción Visual I de la Escala de Memoria Wechsler IV; WMS-IV RV II = Reproducción Visual II de la Escala de Memoria Wechsler IV; TMTA = Trail Making Test parte A; TMTB = Trail Making Test parte B; SDMT = Test de Dígitos y Símbolos.

^a Variable que se ajusta a la normalidad.

^b d de Cohen para variables que se ajusta a la normalidad. r Rosenthal para variables que no se ajusta a la normalidad.

2.4.3 Resultados DCL-E vs DCL-C en la 3ª evaluación

Nuevamente, se desarrolló una exploración previa de los datos para verificar los supuestos de normalidad y homocedasticidad, y en consecuencia tomar decisiones pertinentes sobre el análisis estadístico a utilizar en la comparación de las puntuaciones directas entre grupos de DCL.

Se realizaron pruebas de normalidad para determinar la adecuación del uso de pruebas estadísticas. Para ello, se efectuó el análisis a través del estadístico Shapiro-Wilk para las variables de las semanas A y B. Los resultados obtenidos indican que la gran mayoría de las variables de la semana A se ajustaron a una distribución normal ($p > .05$) salvo: *TMTA* (ver ANEXO III **Tabla 20C**). Se obtuvieron resultados similares en la semana B a excepción de las variables: *RV II* y *TMTA* (ver ANEXO III **Tabla 21C**). Posteriormente, se desarrollaron análisis para la comprobación de igualdad de varianzas en ambas semanas de evaluación. Tal y como puede apreciarse en las **Tablas 22C y 23C** (ver ANEXO III) el nivel crítico asociado a cada una de las variables en las semanas A y B fue estadísticamente significativo ($p > .05$). Asumiendo, en términos generales, que la varianza de las variables fue la misma en los participantes del grupo DCL-E y DCL-C.

Estos resultados obligaron nuevamente a utilizar la *prueba t para medidas independientes* en el caso de variables que mostraron un ajuste según la distribución normal y en su defecto la prueba *U de Mann-Whitney* para las variables que no se ajustaron al modelo normal. Dado que en la semana A la variable *TAVEC Reconocimiento* no mostró un ajuste al modelo normal, a fin de unificar y clarificar la exposición de resultados, se opta por mantener en la tercera evaluación dicha variable con distribución según el modelo normal. Bajo el mismo criterio, se mantiene la variable *RV II* como variable ajustada al modelo normal tal y como se comportó en la segunda evaluación. Se realizaron análisis adicionales para verificar los resultados hallados tras estas decisiones.

Tras la exploración previa de datos y confirmación de supuestos de normalidad y homocedasticidad, se prosigue a la exposición de resultados de la tercera evaluación.

Los resultados pusieron de manifiesto que el grupo DCL-C obtuvo peores puntuaciones en memoria episódica verbal en las semanas A y B. Concretamente, en la semana A el

grupo DCL-C rindió significativamente peor que el grupo DCL-E en las subpruebas del TAVEC *Recuerdo a Corto Plazo facilitado por Claves* ($t(10) 2.612, p = .026, d = 1.68$) y *Recuerdo a Largo Plazo facilitado por Claves* ($t(10) 2.343, p = .041, d = 1.39$). Por otra parte, en la semana B el grupo DCL-C mostró un rendimiento inferior en comparación al desempeñado por el DCL-E en *Recuerdo a Corto Plazo facilitado por Claves* ($t(10) 2.740, p = .021, d = 1.74$). El tamaño de las diferencias fue grande para *Recuerdo a Corto Plazo facilitado por Claves* (semana A), *Recuerdo a Largo Plazo facilitado por Claves* y *Recuerdo a Corto Plazo facilitado por Claves* (semana B) (ver **Tabla 50** y **Tabla 51**). Se realizaron análisis adicionales que no modificaron los resultados obtenidos inicialmente. Así, el análisis con la prueba t para medidas independientes en la variable *TAVEC Reconocimiento* ($t(10) 0.947, p = .366, d = 0.66$) no modificó los resultados obtenidos originalmente en la semana A. De igual forma, el análisis no paramétrico de la variable *RV II* de la semana B no modificó los resultados iniciales ($U = 11.500, p = .436, r = 0.22$).

Tabla 50. Puntuaciones directas y diferencias entre grupos en la 3ª evaluación del método neuropsicológico basado en los efectos de práctica en la semana A

Variables	Semana A		t / U	p	Tamaño del efecto ^b
	DCL-E (n = 7)	DCL-C (n = 4)			
	Mdn (P ₂₅ -P ₇₅) M (DT)	Mdn (P ₂₅ -P ₇₅) M (DT)			
<i>Memoria episódica verbal</i>					
TAVEC Recuerdo a CP ^a	8.12 (3.52)	4.75 (3.77)	1.531	.157	0.92
TAVEC Recuerdo a CP-Cl^a	7.75 (3.65)	2.25 (2.87)	2.612	.026	1.68
TAVEC Recuerdo a LP ^a	9.12 (3.35)	5.50 (3.69)	1.710	.118	1.03
TAVEC Recuerdo a LP-Cl^a	9.62 (3.06)	5.00 (3.55)	2.343	.041	1.39
TAVEC Reconocimiento	15.00 (14.00-15.75)	14.00 (14.00-14.75)	10.500	.323	0.27
<i>Memoria episódica visual</i>					
WMS-IV RV I ^a	15.50 (8.81)	14.25 (11.05)	0.214	.835	0.13
WMS-IV RV II ^a	6.75 (6.51)	4.75 (6.60)	0.499	.629	0.31
WMS-IV Reconocimiento ^a	3.75 (1.75)	3.50 (2.64)	0.198	.847	0.11
<i>Función ejecutiva</i>					
TMTA	51.50 (47.25-83.75)	69.50 (42.75-129.25)	14.000	.808	0.10
TMTB ^a	167.00 (73.29)	135.50 (127.44)	0.554	.592	0.30
SDMT ^a	20.75 (14.60)	20.25 (20.20)	0.050	.961	0.02

Nota. M = Media; Mdn = Mediana; DT = Desviación típica; P₂₅-P₇₅ = Rango intercuartílico. t corresponde a la prueba t para medidas independientes. U corresponde al test de Mann-Whitney. DCL-E = Deterioro Cognitivo Leve Estable; DCL-C = Deterioro Cognitivo Leve Conversor a EA. TAVEC = Test de Aprendizaje España Complutense; CP = A Corto Plazo; Cl = Facilitado por Claves; LP = A Largo Plazo; WMS-IV RV I = Reproducción Visual I de la Escala de Memoria Wechsler IV; WMS-IV RV II = Reproducción Visual II de la Escala de Memoria Wechsler IV; TMTA = Trail Making Test parte A; TMTB = Trail Making Test parte B; SDMT = Test de Dígitos y Símbolos.

^a Variable que se ajusta a la normalidad.

^b d de Cohen para variables que se ajusta a la normalidad. r Rosenthal para variables que no se ajusta a la normalidad.

Tabla 51. Puntuaciones directas y diferencias entre grupos en la 3ª evaluación del método neuropsicológico basado en los efectos de práctica en la semana B

Variables	Semana B		t / U	p	Tamaño del efecto ^b
	DCL-E (n= 7)	DCL-C (n= 4)			
	Mdn (P ₂₅ -P ₇₅) M (DT)	Mdn (P ₂₅ -P ₇₅) M (DT)			
<i>Memoria episódica verbal</i>					
TAVEC Recuerdo a CP ^a	9.87 (3.09)	5.25 (4.03)	2.221	.051	1.29
TAVEC Recuerdo a CP-CI^a	9.62 (4.13)	3.00 (3.46)	2.740	.021	1.74
TAVEC Recuerdo a LP ^a	10.75 (3.49)	5.75 (4.11)	2.212	.051	1.31
TAVEC Recuerdo a LP-CI ^a	10.50 (3.54)	5.75 (4.11)	2.082	.064	1.24
TAVEC Reconocimiento	15.00 (14.00-15.75)	14.50 (12.50-15.75)	13.500	.661	0.12
<i>Memoria episódica visual</i>					
WMS-IV RV I ^a	17.62 (10.64)	15.50 (9.88)	0.333	.746	0.21
WMS-IV RV II ^a	9.87 (12.29)	4.75 (6.60)	0.767	.461	0.52
WMS-IV Reconocimiento ^a	4.37 (2.13)	3.75 (2.75)	0.437	.672	0.25
<i>Función ejecutiva</i>					
TMTA	58.50 (38.00-180.25)	112.50 (42.50-226.75)	12.000	.497	0.12
TMTB ^a	170.87 (105.11)	122.00 (127.18)	0.711	.493	0.41
SDMT ^a	20.50 (14.87)	20.75 (19.65)	-0.025	.981	-0.01

Nota. M = Media; Mdn = Mediana; DT = Desviación típica; P₂₅-P₇₅ = Rango intercuartílico. t corresponde a la prueba t para medidas independientes. U corresponde al test de Mann-Whitney. DCL-E = Deterioro Cognitivo Leve Estable; DCL-C = Deterioro Cognitivo Leve Conversor a EA. TAVEC = Test de Aprendizaje España Complutense; CP = A Corto Plazo; CI = Facilitado por Claves; LP = A Largo Plazo; WMS-IV RV I = Reproducción Visual I de la Escala de Memoria Wechsler IV; WMS-IV RV II = Reproducción Visual II de la Escala de Memoria Wechsler IV; TMTA = Trail Making Test parte A; TMTB = Trail Making Test parte B; SDMT = Test de Dígitos y Símbolos.

^a Variable que se ajusta a la normalidad.

^b d de Cohen para variables que se ajusta a la normalidad. r Rosenthal para variables que no se ajusta a la normalidad.

3. Análisis de las diferencias en la caracterización del deterioro cognitivo objetivo a través del método neuropsicológico actuarial restrictivo entre el DCL-E y el DCL-C a lo largo de las tres evaluaciones

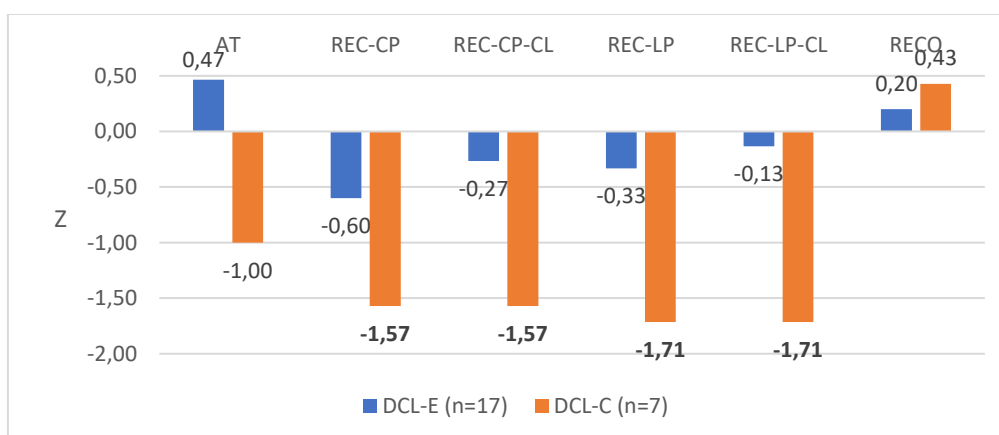
Como paso inicial para la caracterización del deterioro cognitivo objetivo a través del método neuropsicológico actuarial restrictivos, se transformaron las puntuaciones directas obtenidas por los participantes de ambos grupos en puntuaciones típicas para conocer la existencia de diferentes fenotipos cognitivos, así como para conocer la caracterización cognitiva y establecer el número medio de pruebas por debajo de -1.50 DE para cada dominio cognitivo y grupo de DCL.

3.1. Resultados de puntuaciones típicas y fenotipos cognitivos y de la caracterización del DCL objetivo en los grupos DCL-E y DCL-C en la 1ª evaluación

3.1.1 Fenotipo 1ª evaluación

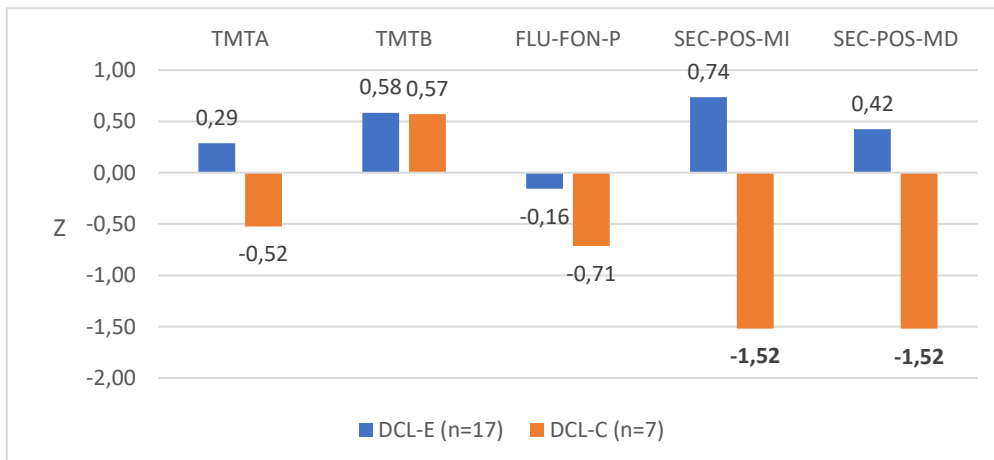
Como se expone en las **Figuras 16, 17, 18, 19 y 20**, el grupo DCL-C mostró puntuaciones típicas por debajo del punto de corte de -1.50 DE en múltiples dominios cognitivos. A excepción del dominio práxico, el grupo DCL-C obtuvo un rendimiento por debajo del punto de corte en al menos una prueba de cada dominio cognitivo.

Figura 16. Comparativa de puntuaciones típicas obtenidas por los grupos DCL-E ($n=17$) y DCL-C ($n=7$) en las pruebas constituyentes del dominio memoria. 1ª evaluación método neuropsicológico actuarial restrictivo



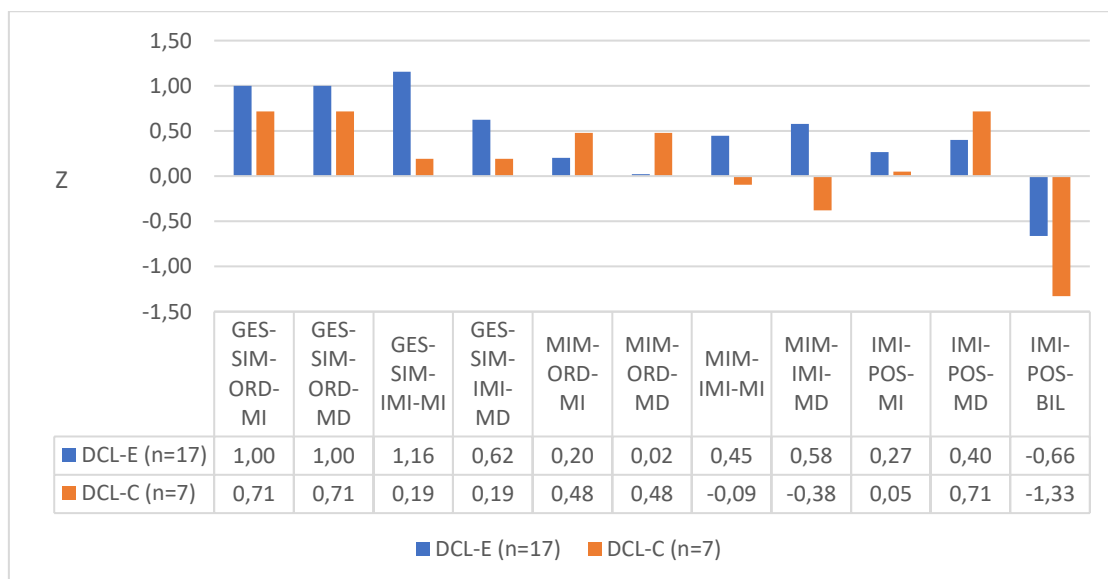
Nota. En negrita que quedan por debajo del punto de corte (-1.50 DE). Todas las medidas incluidas pertenecen al Test Aprendizaje Verbal España Complutense. AT = Aprendizaje Total; REC-CP = Recuerdo A Corto Plazo; REC-CP-CL = Recuerdo a Corto Plazo facilitado por Claves; REC-LP = Recuerdo a Largo Plazo; REC-LP-CL = Recuerdo a Largo Plazo facilitado por Claves; RECO = Reconocimiento.

Figura 17. Comparativa de puntuaciones típicas obtenidas por los grupos DCL-E (n=17) y DCL-C (n=7) en las pruebas constituyentes del dominio funciones ejecutivas. 1ª evaluación método neuropsicológico actuarial restrictivo



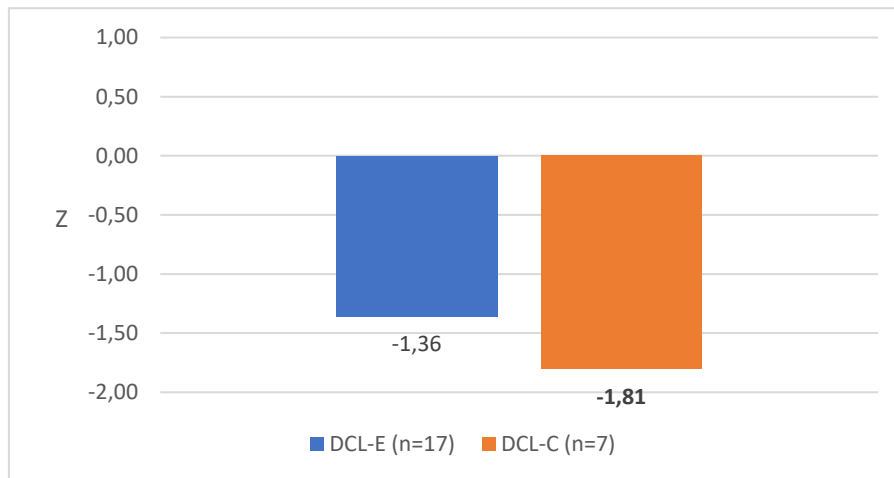
Nota. En negrita puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte (-1.50DE). TMTA = Trail Making Test parte A; TMTB = Trail Making Test parte B; FLU-FON-P = Fluencia Fonética letra "P"; SEC-POS-MI = Secuencia de Posturas Mano Izquierda; SEC-POS-MD = Secuencia de Posturas Mano Derecha.

Figura 18. Comparativa de puntuaciones típicas obtenidas por los grupos DCL-E (n=17) y DCL-C (n=7) en las pruebas constituyentes del dominio praxias. 1ª evaluación método neuropsicológico actuarial restrictivo



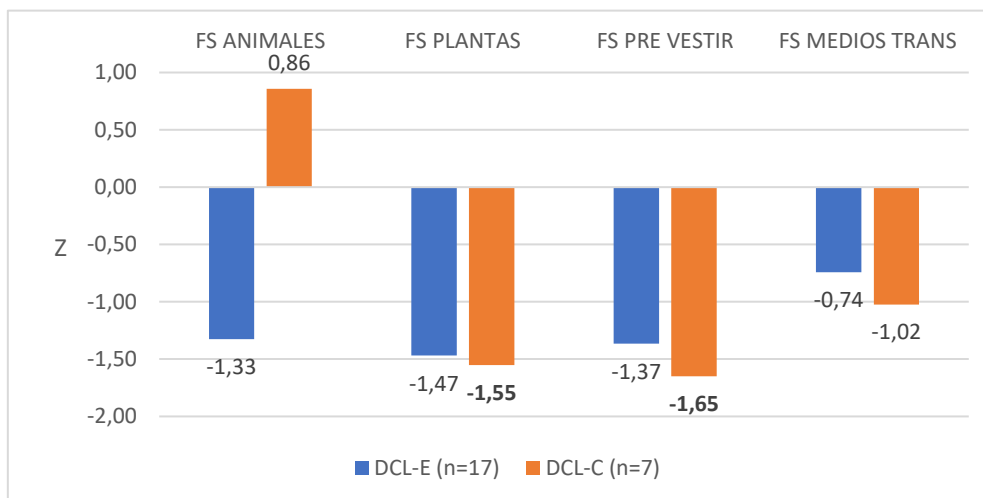
Nota. GES-SIM-ORD-MI = Gesto Simbólico a la Orden Mano Izquierda; GES-SIM-ORD-MD = Gesto Simbólico a la Orden Mano Derecha; GES-SIM-IMI-MI = Gesto Simbólico Imitación Mano Izquierda; GES-SIM-IMI-MD = Gesto Simbólico Imitación Mano Derecha; MIM-ORD-MI = Mímica a la Orden Mano Izquierda; MIM-ORD-MD = Mímica a la Orden Mano Derecha; MIM-IMI-MI = Mímica Imitación Mano Izquierda; MIM-IMI-MD = Mímica Imitación Mano Derecha; IMI-POS-MI = Imitación Posturas Mano Izquierda; IMI-POS-MD = Imitación Posturas Mano Derecha; IMI-POS-BIL = Imitación de Posturas Bilateral.

Figura 19. Comparativa de puntuaciones típicas obtenidas por los grupos DCL-E (n=17) y DCL-C (n=7) en la prueba constituyente del dominio gnosis. 1ª evaluación método neuropsicológico actuarial restrictivo



Nota. En negrita puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte (-1.50DE). 15-O = Test de los 15 Objetos.

Figura 20. Comparativa de puntuaciones típicas obtenidas por los grupos DCL-E (n=17) y DCL-C (n=7) en las pruebas constituyentes del dominio lenguaje. 1ª evaluación método neuropsicológico actuarial restrictivo

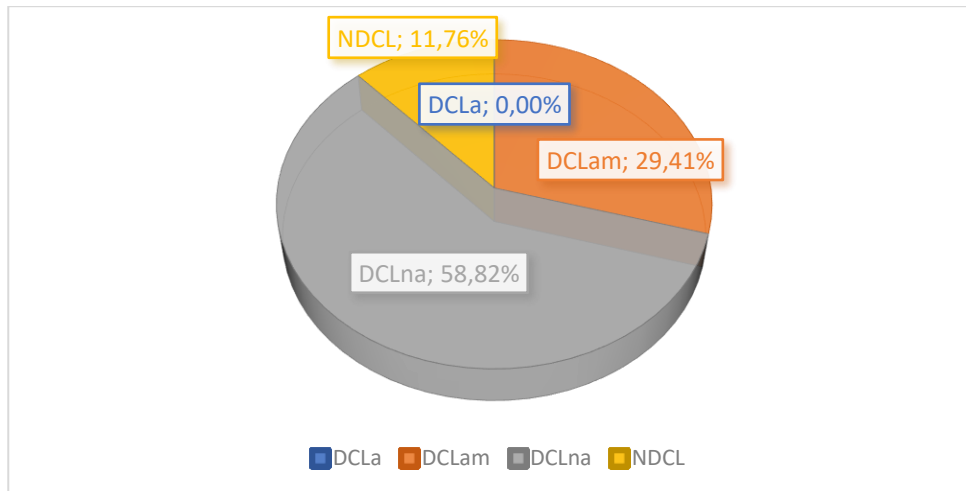


Nota. En negrita puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte (-1.50DE). FS = Fluencia Semántica; PRE VESTIR = Prendas de Vestir; MEDIOS TRANS = Medios de Transporte.

La aplicación del árbol decisional *método neuropsicológico actuarial restrictivo* (ver **Figura 13**) permitió establecer diferencias respecto al subtipo de DCL entre los grupos DCL-E y DCL-C. Desde un punto cognitivo, el grupo DCL-E (n=17) estuvo constituido mayoritariamente por la presencia de un fenotipo de afectación no amnésica (DCLna) (n=10) (58.82%), seguido de otro fenotipo caracterizado por déficit multidominio

amnésico DCLam (n=5; 29.41%). Ningún participante mostró una afectación amnésica de forma aislada DCLa (0.00%). Finalmente, el 11.76% de los participantes del grupo de DCL-E no mostraron resultados compatibles con afectación cognitiva, puntuando en menos de dos pruebas de la batería neuropsicológica por encima del punto de corte y consecuentemente fueron clasificados como No DCL (NDCL n=2) (ver **Figura 21**).

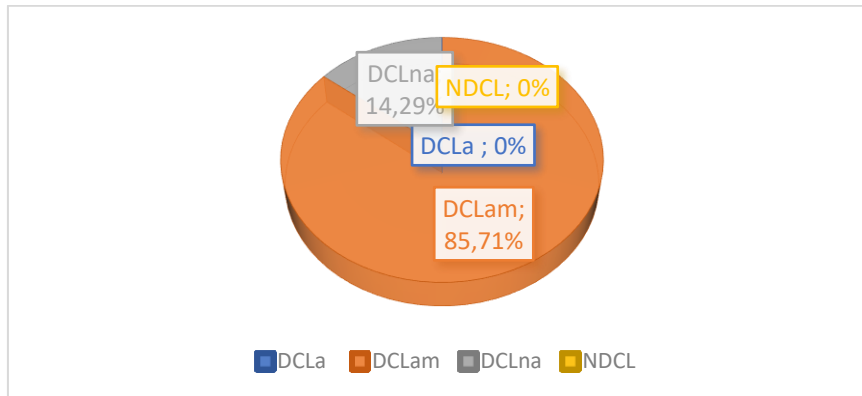
Figura 21. Representación gráfica de los fenotipos cognitivos en el DCL-E (n=17). 1ª evaluación método neuropsicológico actuarial restrictivo



Nota. DCLa = Deterioro Cognitivo Leve amnésico; DCLam = Deterioro Cognitivo Leve amnésico multidominio; DCLna = Deterioro Cognitivo Leve no amnésico; NDCL = No DCL.

Paralelamente, la implementación del árbol decisional *método neuropsicológico actuarial restrictivo* en el grupo DCL-C (n = 7) clasificó al DCLam como el fenotipo más frecuente (n=6; 85.71%) y DCLna (n=1; 14.29%). Ningún participante presentó una alteración de memoria como única función cognitiva deficitaria (DCLa) y tampoco se encontraron participantes con puntuaciones dentro de los límites normales (NDCL) (ver **Figura 22**).

Figura 22. Representación gráfica de los fenotipos cognitivos en el DCL-C (n=7). 1ª evaluación método neuropsicológico actuarial restrictivo



Nota. DCLa = Deterioro Cognitivo Leve amnésico; DCLam = Deterioro Cognitivo Leve amnésico multidominio; DCLna = Deterioro Cognitivo Leve no amnésico; NDCL = NO DCL.

3.1.2 Cuantificación 1ª evaluación

Previamente a la realización de los análisis estadísticos para el contraste de diferencias entre los grupos de DCL, se llevó a cabo una exploración previa de las variables para tomar decisiones adecuadas en función de las pruebas de normalidad y homogeneidad de la varianza. El resultado del estadístico Shapiro-Wilk mostró que las variables no se distribuían según el modelo de normalidad a excepción de la variable “Número de pruebas que superan el punto de corte para el dominio gnosis” (ver ANEXO III **Tabla 24C**). Por otra parte, la prueba de Levene puso de manifiesto la igualdad entre varianzas entre los grupos DCL-E y DCL-C (ver ANEXO III **Tabla 25C**). Estos resultados obligaron a utilizar la técnica no paramétrica *chi cuadrado* para comparar frecuencias entre grupos. Tras exponer estas consideraciones, a continuación, se exponen los resultados obtenidos en la primera evaluación.

El grupo DCL-C (n=7) obtuvo puntuaciones por debajo de -1.50 DE en mayor número de pruebas que el DCL-E (n=17) en los dominios *aprendizaje* y *memoria episódica verbal*, y *función ejecutiva* (ver **Tabla 52**). Concretamente, el grupo DCL-E presentó 17 de 102 puntuaciones posibles por debajo de -1.50DE (16.67%) frente 18 de 42 puntuaciones (42.86%) en el grupo DCL-C en las pruebas de *aprendizaje* y *memoria episódica verbal*. La frecuencia de puntuaciones por debajo del punto de corte en el dominio *aprendizaje*

y *memoria episódica verbal* fue significativa para el grupo DCL-C ($\chi^2 = 11.091$, $p = .001$, $v = 0.27$) (ver **Tabla 52** y **Tabla 53**).

Tabla 52. Frecuencias de puntuaciones obtenidas por el grupo DCL-E (n=17) y por el grupo DCL-C (n=7) por debajo del punto de corte para la definición de deterioro cognitivo objetivo en el método neuropsicológico actuarial restrictivo. 1ª evaluación

Variables	Nº de puntuaciones por dominio	DCL-E (n = 17)		DCL-C (n = 7)		χ^2	p	Tamaño del efecto ^a		
		Nº de puntuaciones obtenidas por el grupo DCL-E	Frecuencia de puntuaciones que quedan por debajo del PC en el DCL-E	% puntuaciones que quedan por debajo PC	Nº de puntuaciones obtenidas por el grupo DCL-C				Frecuencia de puntuaciones que quedan por debajo del PC en el DCL-C	% puntuaciones que quedan por debajo PC
Aprendizaje y Memoria Episódica Verbal	6	102	17	16.67%	42	18	42.86%	11.091	.001	0.27
Función Ejecutiva	5	85	12	14.12%	35	13	37.14%	7.587	.001	0.25
Praxias	11	187	25	13.36%	77	9	11.68%	0.137	.710	0.02
Gnosias	1	17	12	70.59%	7	7	100.00%	3.529	.060	0.36
Lenguaje	4	68	28	41.18%	28	16	57.14%	0.303	.581	0.06

Nota. DCL-E = Deterioro Cognitivo Leve Estable; DCL-C = Deterioro Cognitivo Leve Conversor; PC = Punto de Corte; χ^2 = Chi Cuadrado.

^aV de Cramer.

Tabla 53. Tabla de contingencia 2x2 de las puntuaciones obtenidas por debajo y por encima del punto de corte para el dominio aprendizaje y memoria episódica verbal en la 1ª evaluación del método neuropsicológico actuarial restrictivo

		DCL		
		DCL-E (n=17)	DCL-C (n=7)	
Puntuaciones en las pruebas de aprendizaje y memoria episódica verbal	Por debajo -1.50	17	18	35
	Por encima -1.50	85	24	109
		102	42	144

Nota. DCL = Deterioro Cognitivo Leve; DCL-E = Deterioro Cognitivo Leve Estable; DCL-C = Deterioro Cognitivo Leve Conversor.

Respecto al dominio *función ejecutiva*, el grupo DCL-E (n=17) superó el punto de corte en 12 de 85 (14.12%) frente a 13 de 35 puntuaciones (37.15%) en el grupo DCL-C (n=7). Este resultado supuso una mayor frecuencia de puntuaciones por debajo del -1.50DE del grupo DCL-C en el dominio *función ejecutiva* ($\chi^2 = 7.587, p < .001, v = 0.25$) (ver **Tabla 52 y Tabla 54**).

Tabla 54. Tabla de contingencia 2x2 de las puntuaciones obtenidas por debajo y por encima del punto de corte para el dominio funciones ejecutivas en la 1ª evaluación del método neuropsicológico actuarial restrictivo

		DCL		
		DCL-E (n=17)	DCL-C (n=7)	
Puntuaciones en las pruebas de función ejecutiva	Por debajo -1.50	12	13	25
	Por encima -1.50	73	22	95
		85	35	120

Nota. DCL = Deterioro Cognitivo Leve; DCL-E = Deterioro Cognitivo Leve Estable; DCL-C = Deterioro Cognitivo Leve Conversor.

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de DCL en la frecuencia de puntuaciones por debajo de -1.50DE en praxias ($\chi^2 = 0.137, p = .710, v = 0.25$), gnosias ($\chi^2 = 3.529, p = .060, v = 0.36$) y lenguaje ($\chi^2 = 0.303, p = .581, v = 0.06$). En el

ANEXO III **Tabla 26C a Tabla 35C** se puede apreciar un desglose de puntuaciones por grupo de DCL, dominio cognitivo y participante en la 1ª evaluación del método neuropsicológico actuarial restrictivo.

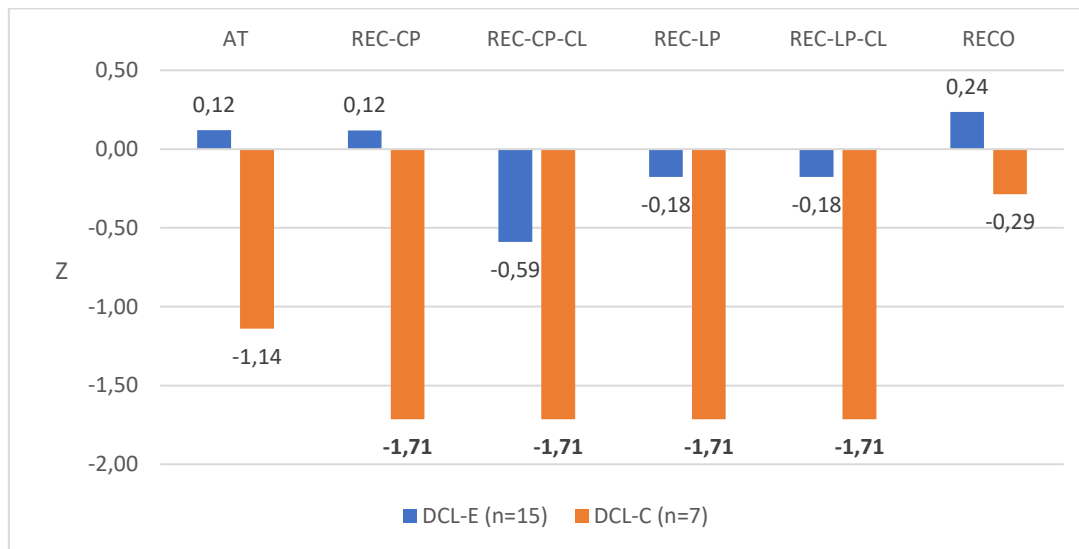
En síntesis, el análisis de las puntuaciones obtenidas constató que el tipo de DCL (conversor vs estable) influye en la frecuencia de puntuaciones por debajo del punto de corte (-1.50DE) en los dominios cognitivos aprendizaje y memoria episódica verbal, y función ejecutiva. El tamaño del efecto en ambas variables fue moderado. Por el contrario, no hubo diferencias entre subtipos de DCL en el número de pruebas por debajo del punto de corte para los dominios praxias, gnosias y lenguaje. A nivel de subtipo, el DCL-C fue compatible con DCLam tres años antes del diagnóstico clínico de EA. Por el contrario, el subtipo DCLna fue el perfil cognitivo más frecuente en el grupo DCL-E.

3.2. Resultados de puntuaciones típicas y fenotipos cognitivos y de la caracterización del DCL objetivo en los grupos DCL-E y DCL-C en la 2ª evaluación

3.2.1 Fenotipo 2ª evaluación

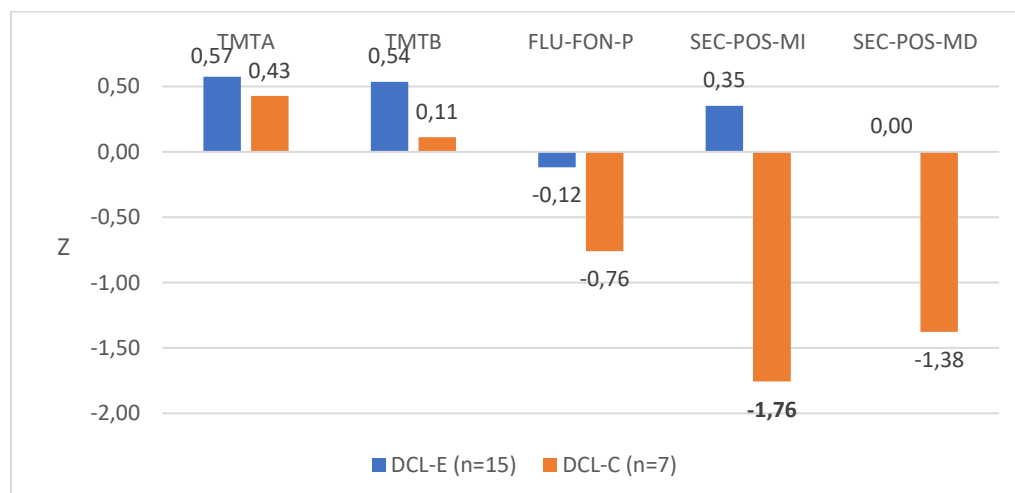
Tal y como se puede observar en las **Figuras 23, 24, 25, 26 y 27**. De la misma manera que en la primera evaluación, el grupo DCL-C obtuvo puntuaciones por debajo de -1.50DE en un mayor número de pruebas que el grupo DCL-E. A excepción del dominio práxico, el grupo DCL-C presentó puntuaciones por debajo de -1.50DE en al menos una prueba de cada uno de los dominios cognitivos evaluados.

Figura 23. Comparativa de puntuaciones típicas obtenidas por los grupos DCL-E (n=15) y DCL-C (n=7) en las pruebas constituyentes del dominio aprendizaje y memoria episódica verbal. 2ª evaluación método neuropsicológico actuarial restrictivo



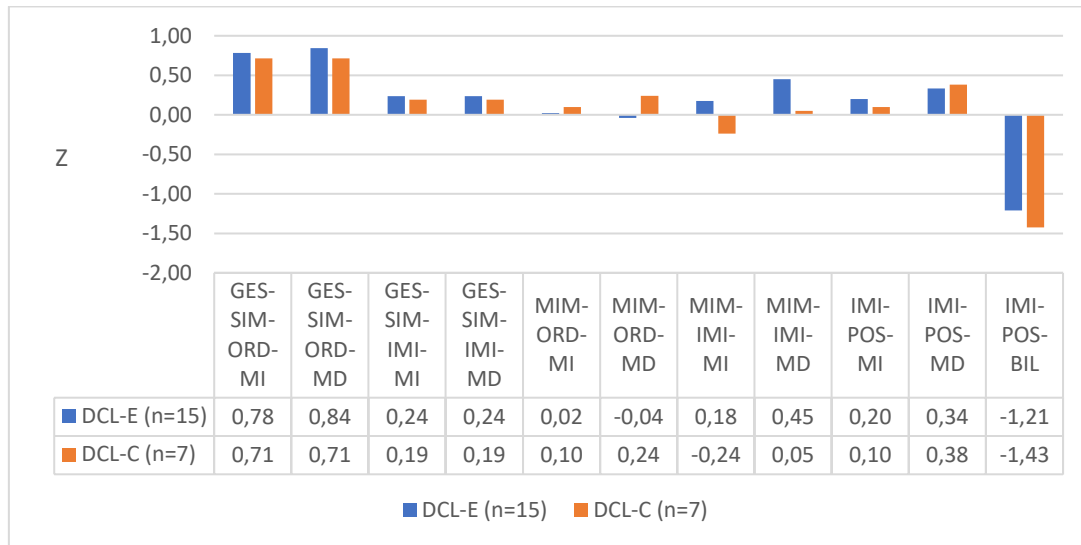
Nota. En negrita puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte (-1.50DE). Todas las medidas incluidas pertenecen al Test Aprendizaje Verbal España Complutense (TAVEC). AT = Aprendizaje Total; REC-CP = Recuerdo a Corto Plazo; REC-CP-CL = Recuerdo a Corto Plazo facilitado por Claves; REC-LP = Recuerdo a Largo Plazo; REC-LP-CL = Recuerdo a Largo Plazo facilitado por Claves; RECO = Reconocimiento.

Figura 24. Comparativa de puntuaciones típicas obtenidas por los grupos DCL-E (n=15) y DCL-C (n=7) en las pruebas constituyentes del dominio funciones ejecutivas. 2ª evaluación método neuropsicológico actuarial restrictivo



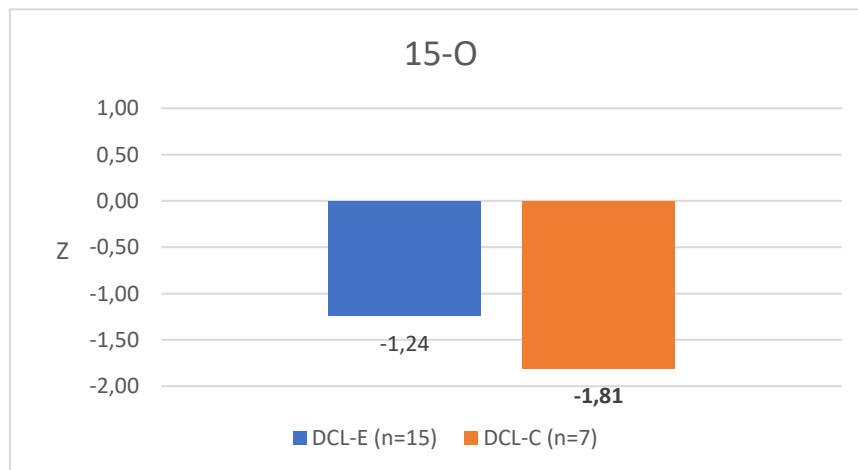
Nota. En negrita puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte (-1.50DE). TMTA = Trail Making Test parte A; TMTB = Trail Making Test parte B; FLU-FON-P = Fluencia Fonética letra "P"; SEC-POS-MI = Secuencia de Posturas Mano Izquierda; SEC-POS-MD = Secuencia de Posturas Mano Derecha.

Figura 25. Comparativa de puntuaciones típicas obtenidas por los grupos DCL-E (n=15) y DCL-C (n=7) en las pruebas constituyentes del dominio praxias. 2ª evaluación método neuropsicológico actuarial restrictivo



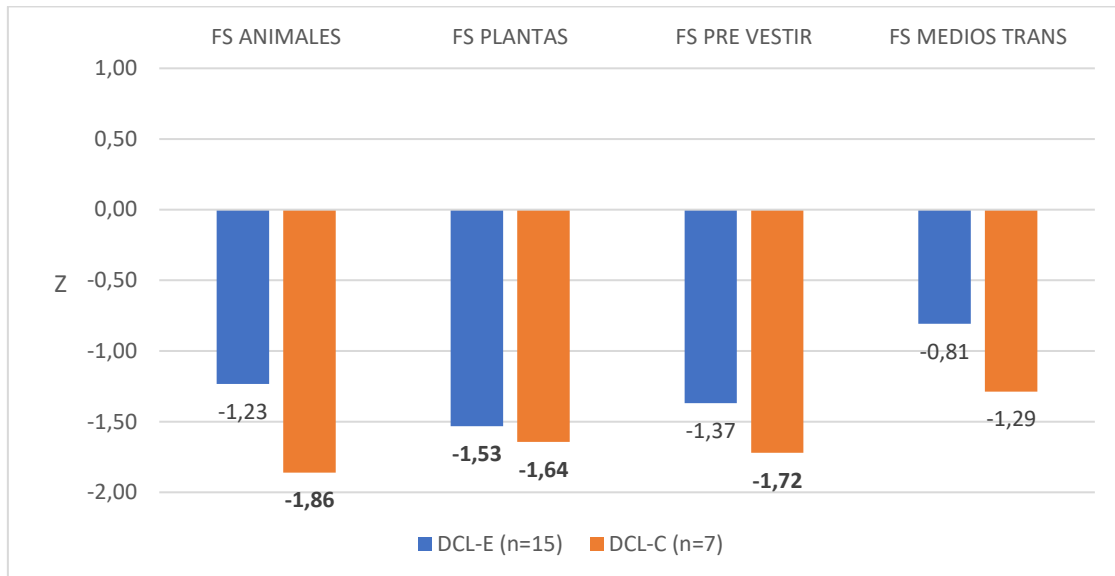
Nota. GES-SIM-ORD-MI = Gesto Simbólico a la Orden Mano Izquierda; GES-SIM-ORD-MD = Gesto Simbólico a la Orden Mano Derecha; GES-SIM-IMI-MI = Gesto Simbólico Imitación Mano Izquierda; GES-SIM-IMI-MD = Gesto Simbólico Imitación Mano Derecha; MIM-ORD-MI = Mímica a la Orden Mano Izquierda; MIM-ORD-MD = Mímica a la Orden Mano Derecha; MIM-IMI-MI = Mímica Imitación Mano Izquierda; MIM-IMI-MD = Mímica Imitación Mano Derecha; IMI-POS-MI = Imitación Posturas Mano Izquierda; IMI-POS-MD = Imitación Posturas Mano Derecha; IMI-POS-BIL = Imitación de Posturas Bilateral.

Figura 26. Comparativa de puntuaciones típicas obtenidas por los grupos DCL-E (n=15) y DCL-C (n=7) en la prueba constituyente del dominio gnosis. 2ª evaluación método neuropsicológico actuarial restrictivo



Nota. En negrita puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte (-1.50DE). 15-O = Test de los 15 Objetos.

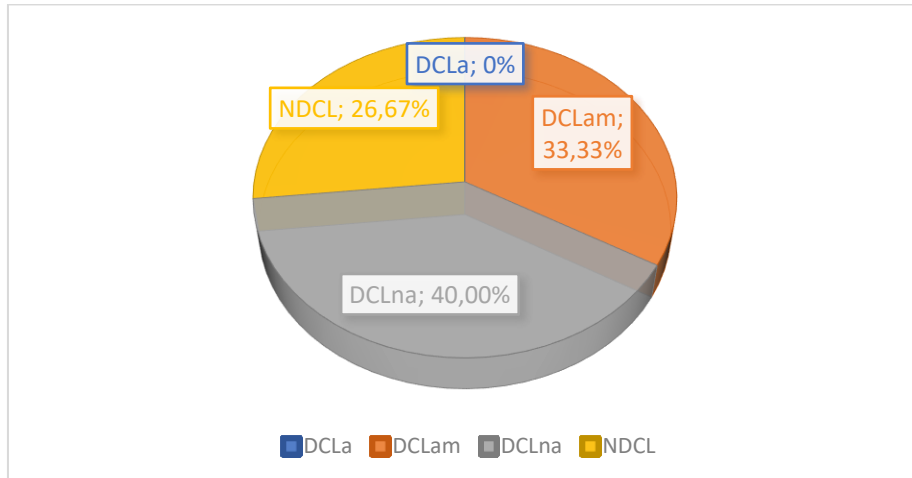
Figura 27. Comparativa de puntuaciones típicas obtenidas por los grupos DCL-E (n=15) y DCL-C (n=7) en las pruebas constituyentes del dominio lenguaje. 2ª evaluación método neuropsicológico actuarial restrictivo



Nota. En **negrita** puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte (-1.50DE). FS = Fluencia Semántica; PRE VESTIR = Prendas de Vestir; MEDIOS TRANS = Medios de Transporte.

La aplicación del árbol decisional en la segunda evaluación (ver **Figura 13**) determinó que el grupo DCL-E (n=15) se compuso de seis participantes como DCLna (40.00%), cinco como DCLam (33.33%) y ningún participante como DCLa. Por su parte, cuatro participantes fueron clasificados como No DCL (NDCL; 26.67%) (ver **Figura 28**). Respecto a la primera evaluación, se perdieron dos participantes y el 28.58% de los participantes de grupo DCL-E cambiaron de subtipo de DCL. En el 100.00% de los casos el DCLna fue el diagnóstico previo en todos los casos de cambio de subtipo. En dos casos el cambio fue a DCLam (50.00%) y en otros dos casos revirtieron a la normalidad cognitiva NDCL (50.00 %). En referencia a los casos que se mantuvieron estables, el subtipo más frecuente fue el DCLna con seis casos (43.54%), seguido del DCLam en 3 casos (27.27%). Los dos casos clasificados como NDCL en la primera evaluación se mantuvieron como NDCL en la segunda evaluación (ver **Tabla 55**).

Figura 28. Representación gráfica de los subtipos de DCL en el grupo DCL-E (n=15) en la 2ª evaluación. Método neuropsicológico actuarial restrictivo



Nota. DCLa = Deterioro Cognitivo Leve amnésico; DCLam = Deterioro Cognitivo Leve amnésico multidominio; DCLna = Deterioro Cognitivo Leve no amnésico; NDCL = No DCL.

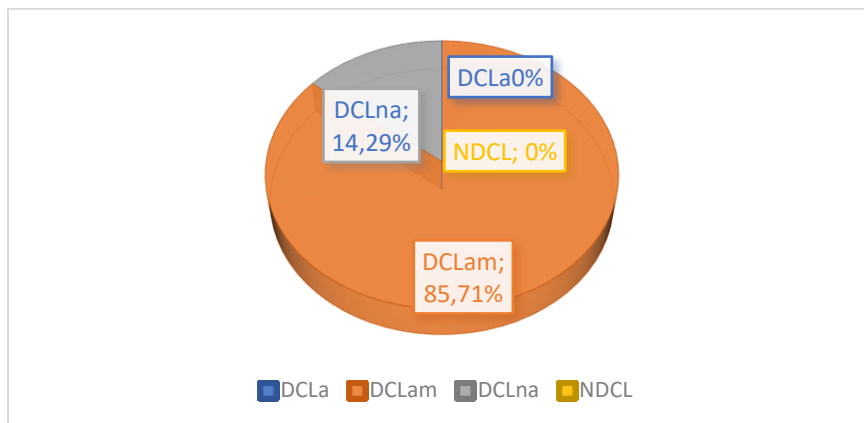
Tabla 55. Estabilidad e inestabilidad de los subtipos de DCL y NDCL clasificados en función del método neuropsicológico actuarial restrictivo en el grupo DCL-E en la 1ª y 2ª evaluación

Participante	Evaluación 1	Evaluación 2
17	DCLna	DCLam
25	DCLam	-
26	DCLam	DCLam
28	DCLna	DCLna
30	DCLna	NDCL
34	DCLam	DCLam
46	DCLna	DCLna
50	DCLna	DCLna
52	DCLam	-
53	DCLna	DCLna
56	DCLna	NDCL
60	NDCL	NDCL
63	DCLna	DCLna
76	DCLna	DCLam
77	NDCL	NDCL
78	DCLam	DCLam
88	DCLna	DCLna

Nota. DCLa = Deterioro Cognitivo Leve amnésico; DCLam = Deterioro Cognitivo Leve amnésico multidominio; DCLna = Deterioro Cognitivo Leve no amnésico; NDCL = NO DCL.

Respecto al DCL-C (n=7), seis participantes mostraron un perfil cognitivo compatible con el DCLam (85.71%) frente a un participante que se caracterizó como DCLna (14,29%). El 28.58 % de los participantes cambiaron de subtipo respecto a la primera evaluación. Concretamente, un participante inicialmente clasificado como DCLam evolucionó a DCLna y otro participante originalmente con DCLna transaccionó a DCLam. No hubo ninguna reversión a la normalidad (ver **Figura 29** y **Tabla 56**).

Figura 29. Representación gráfica de los subtipos de DCL en el grupo DCL-C (n=7) en la 2ª evaluación. Método neuropsicológico actuarial restrictivo



Nota. DCLa = Deterioro Cognitivo Leve amnésico; DCLam = Deterioro Cognitivo Leve amnésico multidominio; DCLna = Deterioro Cognitivo Leve no amnésico; NDCL = No DCL.

Tabla 56. Estabilidad e inestabilidad de los subtipos de DCL y NDCL clasificados en función del método neuropsicológico actuarial restrictivo en el grupo DCL-C en la 1ª y 2ª evaluación

Participante	Evaluación 1	Evaluación 2
6	DCLam	DCLna
7	DCLam	DCLam
31	DCLam	DCLam
38	DCLna	DCLam
51	DCLam	DCLam
55	DCLam	DCLam
75	DCLam	DCLam

Nota. DCLam = Deterioro Cognitivo Leve amnésico multidominio; DCLna = Deterioro Cognitivo Leve no amnésico.

3.2.2. Cuantificación 2ª evaluación

Con anterioridad a la realización de los correspondientes análisis estadísticos, se comprobaron los supuestos de normalidad y homogeneidad de varianzas. Para ello, se aplicó el estadístico Shapiro-Wilk, y la prueba de Levene, respectivamente. Como se observa en la **Tabla 36C** (ver ANEXO III), los resultados del estadístico de Shapiro-Wilk señala que ninguna de las variables analizadas se ajustó al modelo de distribución normal.

Por otra parte, la prueba de Levene mostró homogeneidad de varianzas entre los grupos DCL-E y DCL-C para las variables analizadas (ver ANEXO III **Tabla 37C**). No hubo suficientes parejas de dispersión/nivel exclusivas para calcular el estadístico de Levene en la variable "*Número de pruebas que quedan por debajo del punto de corte -1.50DE en el dominio gnosias*". Con el fin de homogeneizar la comunicación de resultados, y dado que las variables no se ajustaron al modelo de normalidad, se mantuvo el uso de la *prueba chi cuadrado*.

Tras los análisis previos, se exponen los resultados obtenidos en la segunda evaluación.

El grupo DCL-C (n=7) obtuvo un mayor número puntuaciones por debajo de -1.50DE que el grupo DCL-E (n=15). Concretamente, el grupo DCL-C mostró puntuaciones por debajo del punto de corte en el 40.48%, 22.85%, 16.88%, 100% y 71.43% de las pruebas de memoria, función ejecutiva, praxias, gnosias y lenguaje. En lo que se refiere al DCL-E (n=15), los porcentajes de pruebas por debajo del punto de corte fueron inferiores a los obtenidos por el grupo de DCL-C en todos los dominios cognitivos (ver **Tabla 57**). En lo referente al dominio *aprendizaje y memoria episódica verbal*, el tipo de DCL influyó en la frecuencia de pruebas por debajo de 1.50DE. Concretamente, el DCL-C obtuvo de forma significativa más puntuaciones por debajo del punto de corte que el grupo DCL-E (12 vs 17) ($\chi^2 = 12.306$; $p < .001$; $v = 0.30$) (ver **Tabla 57 y Tabla 58**).

Tabla 57. Frecuencias de puntuaciones obtenidas por el grupo DCL-E (n=15) y por el grupo DCL-C (n=7) por debajo del punto de corte para la definición de deterioro cognitivo objetivo en el método neuropsicológico actuarial restrictivo. 2ª evaluación

Variables	DCL-E (n = 15)				DCL-C (n = 7)			χ^2	p	Tamaño del efecto ^b
	Nº de puntuaciones por dominio	Nº de puntuaciones obtenidas por el grupo DCL-E	Frecuencia de puntuaciones que quedan por debajo del PC en el DCL-E	% puntuaciones que quedan por debajo del PC	Nº de puntuaciones obtenidas por el grupo DCL-C	Frecuencia de puntuaciones que quedan por debajo del PC en el DCL-C	% puntuaciones que quedan por debajo del PC			
Aprendizaje y Memoria Episódica Verbal	6	90	12	13.33%	42	17	40.48%	12.306	.001	0.30
Función Ejecutiva	5	75	10	13.33%	35	8	22.85%	0.453	.500	0.06
Praxias	11	165	13	7.87%	77	13	16.88%	4.438	.035	0.13
Gnosias	1	15	9	60.00%	7	7	100.00%	3.850	.049	0.41
Lenguaje	4	60	23	38.33%	28	20	71.43%	8.368	.001	0.30

Nota. DCL-E = Deterioro Cognitivo Leve Estable; DCL-C = Deterioro Cognitivo Leve Conversor; PC = Punto de Corte.

^aV de Cramer.

Tabla 58. Tabla de contingencia 2x2 de las puntuaciones obtenidas por debajo y por encima del punto de corte para el dominio aprendizaje y memoria episódica verbal en la 2ª evaluación del método neuropsicológico actuarial restrictivo

		DCL		
		DCL-E (n=15)	DCL-C (n=7)	
Puntuaciones en las pruebas de aprendizaje y memoria episódica verbal	Por Debajo -1.50	12	17	29
	Por Encima -1.50	78	25	103
		90	42	132

Nota. DCL = Deterioro Cognitivo Leve; DCL-E = Deterioro Cognitivo Leve Estable; DCL-C = Deterioro Cognitivo Leve Conversor.

A pesar de que la frecuencia de puntuaciones por debajo del punto de corte fue superior para el grupo DCL-C, el tipo de DCL (C vs E) no resultó ser una variable significativa para obtener diferencias entre grupos para el dominio *función ejecutiva* ($\chi^2 = 0.453$; $p = .500$; $v = 0.06$) (ver **Tabla 57**).

El tipo de DCL fue relevante para la frecuencia de pruebas por debajo del punto de corte para el dominio *praxias*. Concretamente, el DCL-C mostró una frecuencia significativa de pruebas por debajo de -1.50DE que el grupo DCL-E ($\chi^2 = 4.438$; $p = .035$; $v = 0.13$) (ver **Tabla 57** y **Tabla 59**)

Tabla 59. Tabla de contingencia 2x2 de las puntuaciones obtenidas por debajo y por encima del punto de corte para el dominio praxias en la 2ª evaluación del método neuropsicológico actuarial restrictivo

		DCL		
		DCL-E (n=15)	DCL-C (n=7)	
Puntuaciones en las pruebas de praxias	Por debajo -1.50	13	13	26
	Por encima -1.50	152	64	216
		165	77	242

Nota. DCL = Deterioro Cognitivo Leve; DCL-E = Deterioro Cognitivo Leve Estable; DCL-C = Deterioro Cognitivo Leve Conversor.

Además, el *dominio gnosias* fue el dominio con mayor número de puntuaciones por debajo del punto de corte -1.50 DE (100.00%) en el grupo DCL-C frente al grupo DCL-E (60.00%). Se halló asociación significativa entre DCL-C y mayor frecuencia de

puntuaciones que superaban el punto de corte ($\chi^2 = 3.850$, $p = .049$, $v = 0.41$) (ver **Tabla 57 y Tabla 60**).

Tabla 60. Tabla de contingencia 2x2 de las puntuaciones obtenidas por debajo y por encima del punto de corte para el dominio gnosias en la 2ª evaluación del método neuropsicológico actuarial restrictivo

		DCL		
		DCL-E (n=15)	DCL-C (n=7)	
Puntuaciones en las pruebas de gnosias	Por debajo -1.50	9	7	16
	Por encima -1.50	6	0	6
		15	7	22

Nota. DCL = Deterioro Cognitivo Leve; DCL-E = Deterioro Cognitivo Leve Estable; DCL-C = Deterioro Cognitivo Leve Conversor.

Finalmente, en el *dominio lenguaje* el grupo DCL-C obtuvo 20 puntuaciones que quedaron por debajo de -1.50DE de 28 posibles frente a 23 de 60 en el caso del grupo DCL-E. Este resultado supuso que el 71.43% frente 38.33% de puntuaciones superaran el punto de corte para los grupos DCL-C y DCL-E, respectivamente. Se constató la influencia del subtipo DCL-C en la frecuencia de pruebas por debajo del punto de corte. Específicamente, la frecuencia de las puntuaciones por debajo del punto de corte fue significativa para el grupo DCL-C ($\chi^2 = 8.368$, $p < .001$, $v = 0.30$) (ver **Tabla 57 y Tabla 61**).

Tabla 61. Tabla de contingencia 2x2 de las puntuaciones obtenidas por debajo y por encima del punto de corte para el dominio lenguaje en la 2ª evaluación del método neuropsicológico actuarial restrictivo

		DCL		
		DCL-E (n=15)	DCL-C (n=7)	
Puntuaciones en las pruebas de lenguaje	Por debajo -1.50	23	20	43
	Por encima -1.50	37	8	45
		60	28	88

Nota. DCL = Deterioro Cognitivo Leve; DCL-E = Deterioro Cognitivo Leve Estable; DCL-C = Deterioro Cognitivo Leve Conversor.

En el ANEXO III **Tabla 38C** a **Tabla 47C** se pueden apreciar las puntuaciones obtenidas por cada grupo de DCL, dominio cognitivo y participante en la 2ª evaluación del método neuropsicológico actuarial restrictivo.

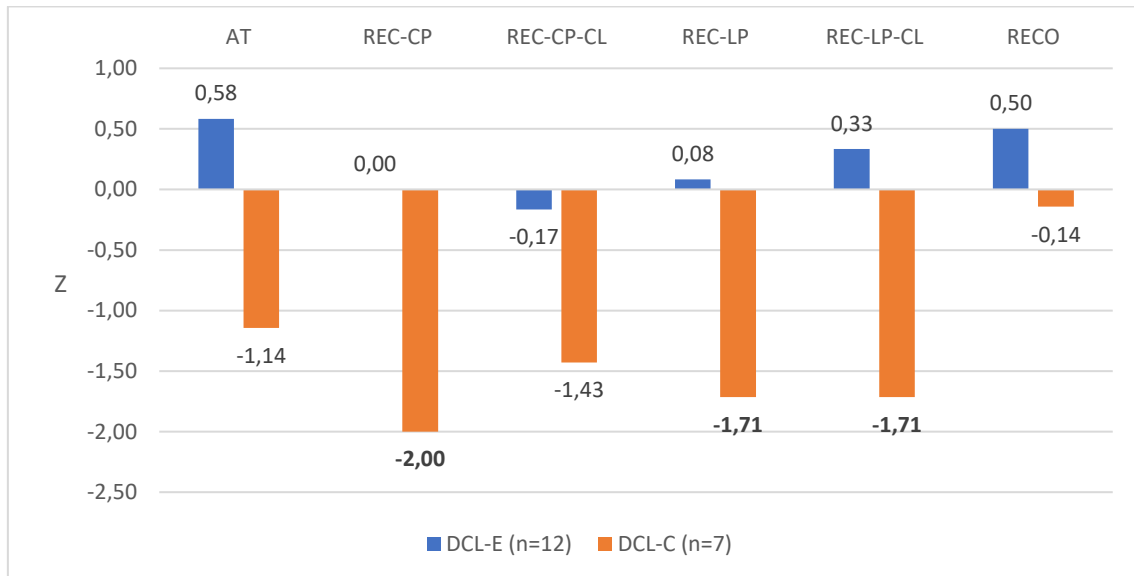
En conclusión, en la segunda evaluación se constató la existencia de diferencias en el perfil cognitivo entre el DCL-C y DCL-E. Desde el punto de vista evolutivo, el DCL de tipo conversor fue una variable que se asoció a la frecuencia del número de pruebas por debajo del punto corte en los dominios aprendizaje y memoria episódica verbal, praxias, gnosias y lenguaje dos años antes de la conversión a EA. El tamaño del efecto fue mediano para memoria, praxias y lenguaje, y pequeño para praxias. El tipo de DCL no influyó sobre las puntuaciones de la función ejecutiva. Respecto a la primera evaluación, el seguimiento longitudinal mostró una afectación cognitiva que abarcaba más dominios cognitivos en el caso del DCL-C. En lo referente a los subtipos, el DCL-C mostró un perfil cognitivo caracterizado por el DCLam mientras que en el caso del DCL-E fue el DCLna.

3.3. Resultados de puntuaciones típicas y fenotipos cognitivos y de la caracterización del DCL objetivo en los grupos DCL-E y DCL-C en la 3ª evaluación

3.3.1 Fenotipo 3ª evaluación

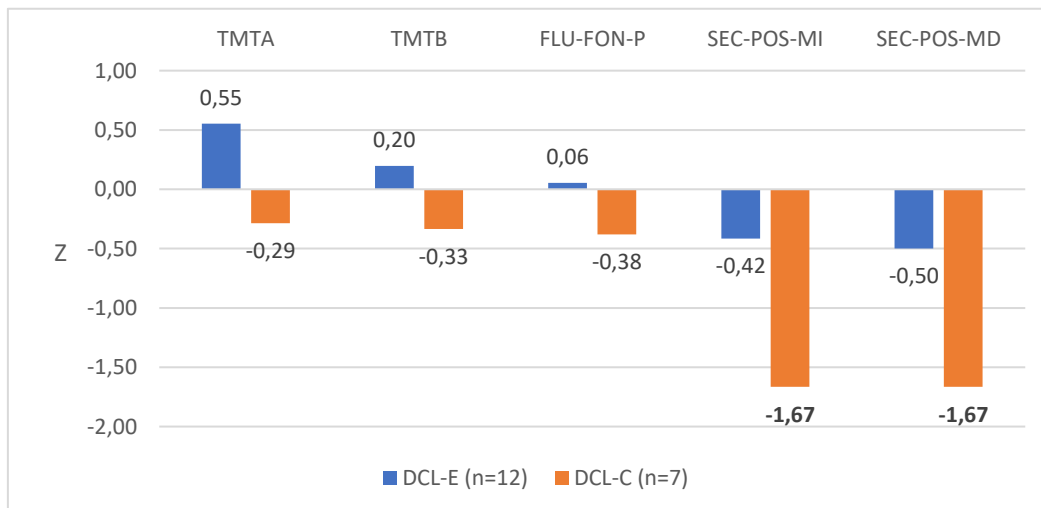
La transformación de puntuaciones directas en puntuaciones típicas en la tercera evaluación mostró que el grupo DCL-E rindió por debajo del punto de corte en todas las pruebas de los dominios cognitivos a excepción de las gnosias. Por el contrario, el grupo DCL-C mostró un rendimiento deficitario (-1.50DE) en todos los dominios cognitivos (ver **Figura 30, 31, 32, 33 y 34**).

Figura 30. Comparativa de puntuaciones típicas obtenidas por los grupos DCL-E (n=12) y DCL-C (n=7) en las pruebas constituyentes del dominio aprendizaje y memoria episódica verbal. 3ª evaluación método neuropsicológico actuarial restrictivo



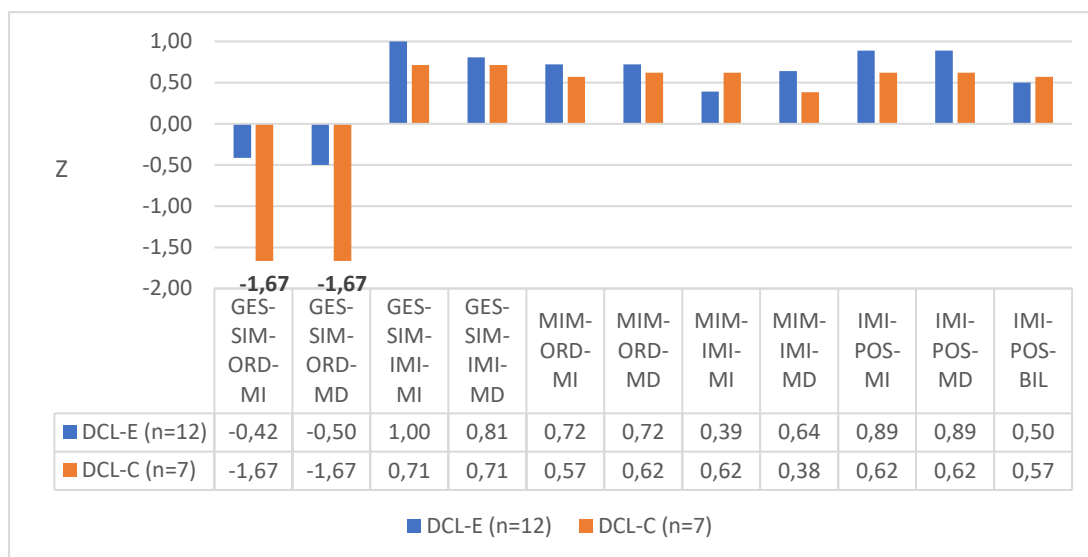
Nota. En negrita puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte (-1.50DE). Todas las medidas incluidas pertenecen al Test Aprendizaje Verbal España Complutense. AT = Aprendizaje Total; REC-CP = Recuerdo a Corto Plazo; REC-CP-CL = Recuerdo a Corto Plazo facilitado por Claves; REC-LP = Recuerdo a Largo Plazo; REC-LP-CL = Recuerdo a Largo Plazo facilitado por Claves; RECO = Reconocimiento.

Figura 31. Comparativa de puntuaciones típicas obtenidas por los grupos DCL-E (n=12) y DCL-C (n=7) en las pruebas constituyentes del dominio funciones ejecutivas. 3ª evaluación método neuropsicológico actuarial restrictivo



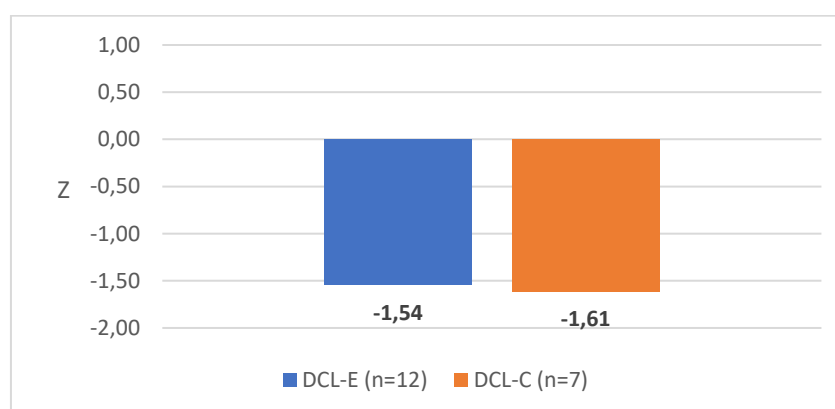
Nota. En negrita puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte (-1.50DE). TMTA = Trail Making Test parte A; TMTB = Trail Making Test parte B; FLU-FON-P = Fluencia Fonética letra "P"; SEC-POS-MI = Secuencia de Posturas Mano Izquierda; SEC-POS-MD = Secuencia de Posturas Mano Derecha.

Figura 32. Comparativa de puntuaciones típicas obtenidas por los grupos DCL-E (n=12) y DCL-C (n=7) en las pruebas constituyentes del dominio praxias. 3ª evaluación método neuropsicológico actuarial restrictivo



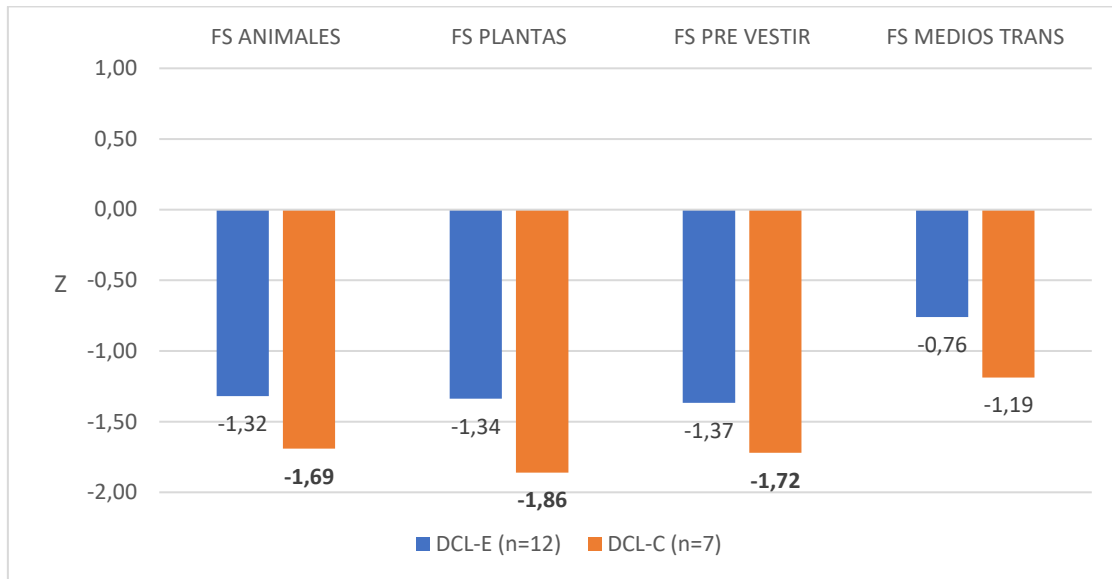
Nota. En negrita puntuaciones que quedan por debajo punto de corte (-1.50DE). GES-SIM-ORD-MI = Gesto Simbólico a la Orden Mano Izquierda; GES-SIM-ORD-MD = Gesto Simbólico a la Orden Mano Derecha; GES-SIM-IMI-MI = Gesto Simbólico Imitación Mano Izquierda; GES-SIM-IMI-MD = Gesto Simbólico Imitación Mano Derecha; MIM-ORD-MI = Mímica a la Orden Mano Izquierda; MIM-ORD-MD = Mímica a la Orden Mano Derecha; MIM-IMI-MI = Mímica Imitación Mano Izquierda; MIM-IMI-MD = Mímica Imitación Mano Derecha; IMI-POS-MI = Imitación Posturas Mano Izquierda; IMI-POS-MD = Imitación Posturas Mano Derecha; IMI-POS-BIL = Imitación de Posturas Bilateral.

Figura 33. Comparativa de puntuaciones típicas obtenidas por los grupos DCL-E (n=12) y DCL-C (n=7) en las pruebas constituyentes del dominio gnosias. 3ª evaluación método neuropsicológico actuarial restrictivo



Nota. En negrita puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte (-1.50DE). 15-O = Test de los 15 Objetos.

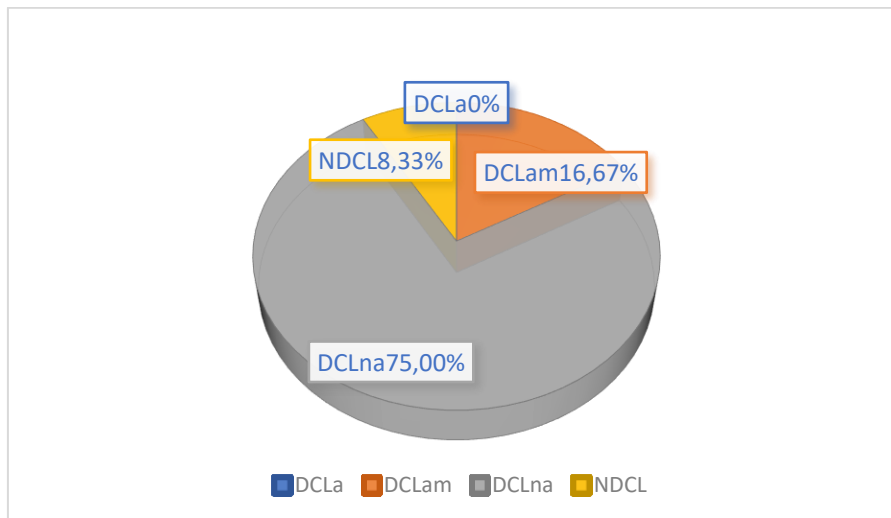
Figura 34. Comparativa de puntuaciones típicas obtenidas por los grupos DCL-E (n=12) y DCL-C (n=7) en las pruebas constituyentes del dominio lenguaje. 3ª evaluación método neuropsicológico actuarial restrictivo



Nota. En negrita puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte (-1.50DE). FS = Fluencia Semántica; PRE VESTIR = Prendas de Vestir; MEDIOS TRANS = Medios de Transporte.

La aplicación del árbol de decisión del *método neuropsicológico actuarial restrictivo* (ver **Figura 13**) en la tercera evaluación determinó que el DCLna (n=9) fue el subtipo más frecuente en el grupo DCL-E (n=12) (75.00%) mientras que el DCLam (n=6) lo fue en el grupo DCL-C (n=7) (85.71%). La composición del grupo DCL-E se completó con dos participantes clasificados como DCLam (n=2) (16.67%) y un participante con puntuaciones dentro de los límites normales (n=1) (8.33%) (ver **Figura 35**). Respecto el cambio entre subtipos de DCL, un caso de DCLam en la anterior evaluación transaccionó a DCLna (8.33%). Tres casos clasificados en la anterior evaluación como NDCL, convirtieron a DCLna (25.00%). Seis casos mantuvieron estabilidad en el subtipo (50.00%), cinco participantes DCLna y uno DCLam (ver **Tabla 62**).

Figura 35. Representación gráfica de los fenotipos cognitivos en el DCL-E (n=12) en la 3ª evaluación método neuropsicológico actuarial restrictivo



Nota. DCLa = Deterioro Cognitivo Leve amnésico; DCLam = Deterioro Cognitivo Leve amnésico multidominio; DCLna = Deterioro Cognitivo Leve no amnésico; NDCL = No DCL.

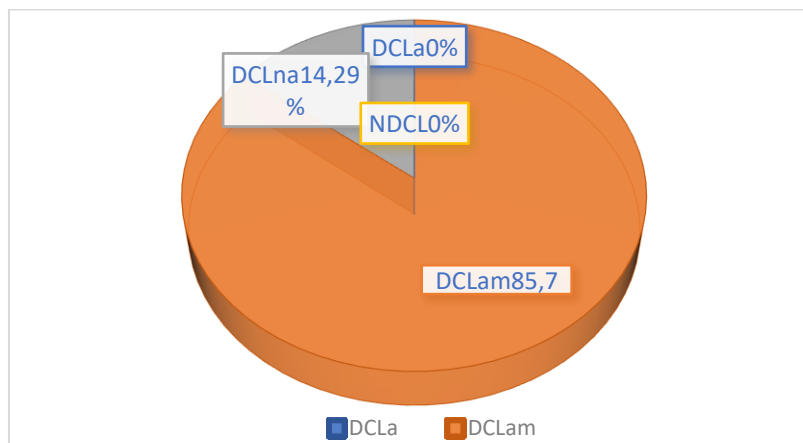
Tabla 62. Estabilidad e inestabilidad de los subtipos de DCL y NDCL clasificados en función del método neuropsicológico actuarial restrictivo en el grupo DCL-E a lo largo de las tres evaluaciones

Participante	Evaluación 1	Evaluación 2	Evaluación 3
17	DCLna	DCLam	DCLam
25	DCLam	-	-
26	DCLam	DCLam	DCLam
28	DCLna	DCLna	DCLna
30	DCLna	NDCL	DCLna
34	DCLam	DCLam	-
46	DCLna	DCLna	DCLna
50	DCLna	DCLna	DCLna
52	DCLam	-	-
53	DCLna	DCLna	DCLna
56	DCLna	NDCL	DCLna
60	NDCL	NDCL	DCLna
63	DCLna	DCLna	-
76	DCLna	DCLam	-
77	NDCL	NDCL	NDCL
78	DCLam	DCLam	DCLna
88	DCLna	DCLna	DCLna

Nota. DCLa = Deterioro Cognitivo Leve amnésico; DCLam = Deterioro Cognitivo Leve amnésico multidominio; DCLna = Deterioro Cognitivo Leve no amnésico; NDCL = NO DCL.

Por otra parte, el grupo DCL-C (n=7) se compuso mayoritariamente de participantes clasificados como DCLam (n=6) (85.71%) y DCLna (n=1) (14.29%). No hubo participantes clasificados como NDCL. En relación con los cambios entre subtipos respecto a la evaluación anterior, dos casos transaccionaron de subtipo (28.57%). En un caso previo de DCLna evolucionó a DCLam y en otro caso clasificado como DCLam se clasificó en la tercera evaluación como DCLna (ver **Figura 36** y **Tabla 63**).

Figura 36. Representación gráfica de los subtipos de DCL en el grupo DCL-C (n=7) en la 3ª evaluación método neuropsicológico actuarial restrictivo



Nota. DCLa = Deterioro Cognitivo Leve amnésico; DCLam = Deterioro Cognitivo Leve amnésico multidominio; DCLna = Deterioro Cognitivo Leve no amnésico; NDCL = No DCL.

Tabla 63. Estabilidad e inestabilidad de los subtipos de DCL y NDCL clasificados en función del método neuropsicológico actuarial restrictivo en el grupo DCL-C

Participante	Evaluación 1	Evaluación 2	Evaluación 3
6	DCLam	DCLna	DCLam
7	DCLam	DCLam	DCLam
31	DCLam	DCLam	DCLam
38	DCLna	DCLam	DCLam
51	DCLam	DCLam	DCLam
55	DCLam	DCLam	DCLna
75	DCLam	DCLam	DCLam

Nota. DCLam = Deterioro Cognitivo Leve amnésico multidominio; DCLna = Deterioro Cognitivo Leve no amnésico.

3.3.2. Cuantificación 3ª evaluación

De forma preliminar al contraste de diferencias entre grupos de DCL se realizaron análisis para comprobar los supuestos de normalidad y homogeneidad de varianzas. Para determinar la bondad de ajuste se aplicó la prueba Shapiro-Wilk. Posteriormente, se utilizó la prueba de Levene para comprobar la igualdad de varianzas entre los grupos de DCL. Como puede observarse en la **Tabla 48C**, ninguna de las variables se ajustó a la distribución normal.

La prueba de Levene mostró igualdad de las varianzas entre los grupos DCL-E y DCL-C. Para la variable *Número de pruebas que quedan por debajo del punto de corte en el dominio gnosis*, no hubo suficientes parejas de dispersión/nivel exclusivas para calcular el estadístico de Levene (ANEXO III **Tabla 49C**). Con el fin de homogeneizar la comunicación de resultados, se mantuvo el uso de la prueba *chi cuadrado*.

Tras las aclaraciones pertinentes, se presentan los resultados obtenidos en la tercera evaluación del método actuarial restrictivo.

El grupo DCL-C (n=7) presentó una mayor frecuencia de pruebas por debajo del punto de corte que el grupo DCL-E (n=12) en los dominios memoria, función ejecutiva y lenguaje (ver **Tabla 64**). Respecto al dominio *aprendizaje y memoria episódica verbal*, el grupo DCL-C puntuó por debajo de $-1.50DE$ en 23 de 26 puntuaciones (46.93%), en cambio, el grupo DCL-E solo puntuó por debajo en 7 de 65 (9.72%). La diferencia de frecuencia de puntuaciones por debajo del punto de corte fue significativa para la variable tipo de DCL. Concretamente, el grupo DCL-C mostró una frecuencia significativamente mayor que el grupo DCL-E en el dominio *aprendizaje y memoria episódica verbal* ($\chi^2 = 21.658$; $p < .001$; $v = 0.42$) (ver **Tabla 65**).

Tabla 64. Frecuencias de puntuaciones obtenidas por el DCL-E (n=12) y por el DCL-C (n=7) por debajo del punto de corte para la definición de deterioro cognitivo objetivo en el método neuropsicológico actuarial restrictivo. 3ª evaluación

Variables	Nº de puntuaciones por dominio	DCL-E (n = 12)			DCL-C (n = 7)			χ^2	p	Tamaño del efecto ^b
		Nº de puntuaciones obtenidas por el grupo DCL-E	Frecuencia de puntuaciones que quedan por debajo del PC en el DCL-E	% de puntuaciones que quedan por debajo del PC	Nº de puntuaciones obtenidas por el grupo DCL-C	Frecuencia de puntuaciones que quedan por debajo del PC en el DCL-C	% de puntuaciones que quedan por debajo del PC			
Aprendizaje y Memoria Episódica Verbal										
Función ejecutiva	6	72	7	9.72%	49	23	46.93%	21.658	< .001	0.42
Praxias	5	58	10	17.24%	33	12	36.36%	4.195	.040	0.21
Gnosias	11	132	9	6.81%	77	11	14.28%	3.133	.076	0.12
Lenguaje	1	12	11	91.67%	7	6	85.71%	0.166	.683	0.09
	4	48	22	45.83%	28	20	71.43%	4.686	.003	0.24

Nota. DCL-E = Deterioro Cognitivo Leve Estable; DCL-C = Deterioro Cognitivo Leve Conversor; PC = Punto de Corte.

^a V de Cramer.

Tabla 65. Tabla de contingencia 2x2 de las puntuaciones obtenidas por debajo y por encima del punto de corte para el dominio aprendizaje y memoria episódica verbal en la 3ª evaluación del método neuropsicológico actuarial restrictivo

		DCL		
		DCL-E (n=12)	DCL-C (n=7)	
Puntuaciones en las pruebas de aprendizaje y memoria episódica verbal	Por debajo -1.50	7	23	30
	Por encima -1.50	65	26	91
		72	49	121

Nota. DCL = Deterioro Cognitivo Leve; DCL-E = Deterioro Cognitivo Leve Estable; DCL-C = Deterioro Cognitivo Leve Conversor.

En referencia al *dominio función ejecutiva*, el grupo DCL-C obtuvo una mayor frecuencia de puntuaciones por debajo del punto de corte en comparación con el grupo DCL-E. El DCL-C puntuó en 12 de 33 puntuaciones frente a 10 de 58 en el grupo DCL-E por debajo de -1.50DE, lo que supuso el 36.36% y 17.24% de las puntuaciones, respectivamente. El grupo DCL-C presentó de forma significativa una mayor frecuencia de pruebas por debajo del punto de corte en comparación con el DCL-E ($\chi^2 = 1.340$; $p < .247$; $v = 0.11$) (ver **Tabla 64** y **Tabla 66**).

Tabla 66. Tabla de contingencia 2x2 de las puntuaciones obtenidas por debajo y por encima del punto de corte para el dominio función ejecutiva en la 3ª evaluación del método neuropsicológico actuarial restrictivo

		DCL		
		DCL-E (n=12)	DCL-C (n=7)	
Puntuaciones en las pruebas de función ejecutiva	Por debajo -1.50	10	12	22
	Por encima -1.50	48	21	69
		58	33	91

Nota. DCL = Deterioro Cognitivo Leve; DCL-E = Deterioro Cognitivo Leve Estable; DCL-C = Deterioro Cognitivo Leve Conversor.

Respecto al *dominio lenguaje* se hallaron diferencias significativas en la frecuencia de puntuaciones por debajo del punto de corte en función del tipo de DCL. En concreto, El DCL-C presentó significativamente un mayor número de pruebas por debajo y un menor número de pruebas por encima del punto de corte que el grupo DCL-E ($\chi^2 = 4.686$; $p = .030$; $v = 0.24$). Así, el 71.43% de las puntuaciones de fluencia semántica obtenidas por el grupo DCL-C se situaron por debajo del punto de corte frente al 45.83% de las puntuaciones presentadas por el grupo DCL-E (ver **Tabla 64** y **Tabla 67**).

Tabla 67. Tabla de contingencia 2x2 de las puntuaciones obtenidas por debajo y por encima del punto de corte para el dominio lenguaje en la 3ª evaluación del método neuropsicológico actuarial restrictivo

		DCL		
		DCL-E (n=15)	DCL-C (n=7)	
Puntuaciones en las pruebas de lenguaje	Por debajo -1.50	22	20	42
	Por encima -1.50	26	8	34
		48	28	76

Nota. DCL = Deterioro Cognitivo Leve; DCL-E = Deterioro Cognitivo Leve Estable; DCL-C = Deterioro Cognitivo Leve Conversor.

Finalmente, la variable tipo conversor/estable en el DCL no influyó en el número de pruebas por debajo del punto de corte ni en el dominio *praxias* ni en *gnosias*. En el dominio *praxias*, el grupo DCL-C obtuvo un mayor número de pruebas por debajo de -1.50DE que el grupo DCL-E. Específicamente, 11 de 77 puntuaciones en grupo DCL-C, lo que supuso el 14.28% y 9 de 132 puntuaciones en el grupo DCL-E, representando el 7.31% del total. La diferencia en la frecuencia de puntuaciones por debajo de -1.50DE no fue significativa entre los grupos DCL ($\chi^2 = 3.133$; $p = .076$; $v = 0.12$) (ver **Tabla 64**).

Respecto al dominio *gnosias*, ambos grupos de DCL puntuaron de forma mayoritaria por debajo del punto de corte. En concreto, el grupo DCL-C obtuvo un rendimiento por debajo de -1.50DE en 6 de 7 puntuaciones, representado un 85.71% del total de las puntuaciones del grupo. Por otra parte, el grupo DCL-E presentó 11 de 12 puntuaciones por debajo del punto de corte, lo que significó el 91.66% de las puntuaciones. El tipo de

DCL (estable vs conversor) no influyó en la frecuencia observada de puntuaciones por debajo del punto de corte en el dominio gnosias ($\chi^2 = 0.1663$; $p = .683$; $v = 0.09$) (ver **Tabla 64**).

En el ANEXO III **Tabla 50C** a **Tabla 58C** se pueden apreciar las puntuaciones obtenidas por cada grupo de DCL, dominio cognitivo y participante en la 3ª evaluación del método neuropsicológico actuarial restrictivo.

En resumen, en la tercera evaluación se halló que el tipo conversor de DCL influyó de forma significativa en la frecuencia de puntuaciones por debajo del punto de corte en aprendizaje y memoria episódica verbal, función ejecutiva y lenguaje. El tamaño del efecto fue moderado para el dominio memoria y pequeño para los dominios función ejecutiva y lenguaje. Por el contrario, no hubo asociación entre el tipo DCL conversor o estable en los dominios praxias y gnosias. De nuevo, las puntuaciones obtenidas por el DCL-C en memoria y lenguaje fueron los dominios cognitivos con mayores porcentajes de pruebas por debajo del punto de corte un año antes de la conversión a EA. En lo que se refiere a los subtipos de DCL, se constató la existencia de perfiles mayoritariamente amnésico multidominio para el DCL-C y no amnésico para el DCL-E.

4. Análisis de las diferencias en la caracterización del deterioro cognitivo objetivo a través del método neuropsicológico actuarial integral entre el DCL-E y el DCL-C a lo largo de las tres evaluaciones

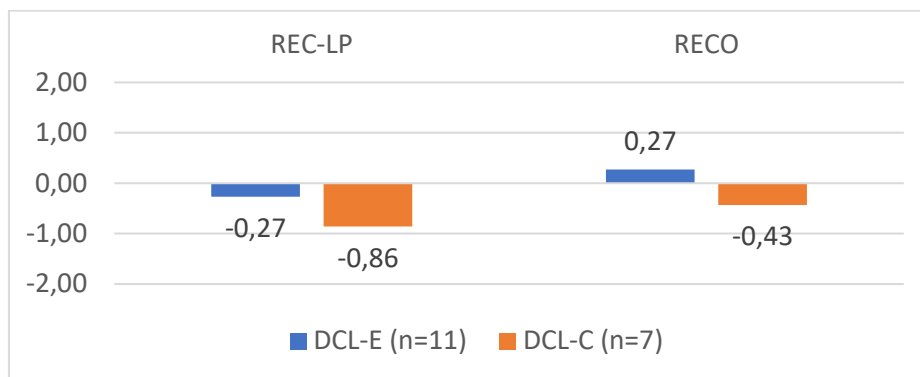
Como paso previo para la caracterización del deterioro cognitivo objetivo a través del método neuropsicológico actuarial integral se transformaron las puntuaciones directas obtenidas por los participantes de ambos grupos a puntuaciones típicas para examinar la caracterización de fenotipos cognitivos, así como para establecer el número de pruebas por participante consideradas deficitarias al situarse por debajo del punto de corte (-1.00DE).

4.1 Resultados de puntuaciones típicas y fenotipos cognitivos en los grupos DCL-E y DCL-C en la 1ª evaluación

4.1.1 Fenotipo 1ª evaluación

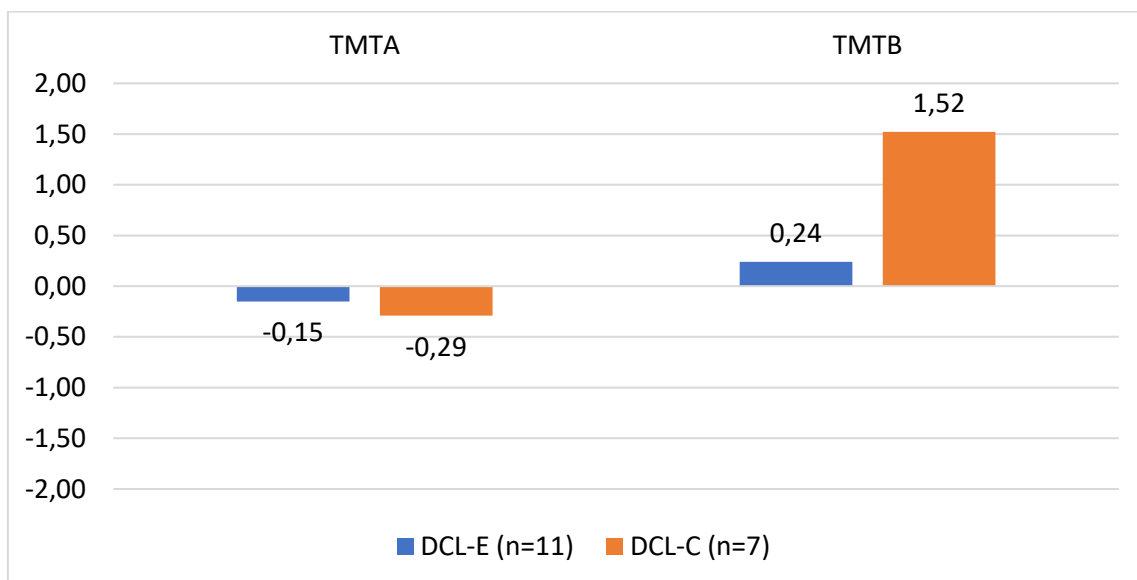
La transformación de puntuaciones directas en puntuaciones típicas en la primera evaluación mostró que ambos grupos tuvieron un rendimiento cognitivo y funcional dentro de los límites considerados normales (ver **Figura 37, 38 y 39**).

Figura 37. Comparativa de puntuaciones típicas obtenidas por los grupos DCL-E (n=11) y DCL-C (n=7) en las pruebas constituyentes del dominio aprendizaje y memoria episódica. 1ª evaluación método actuarial integral



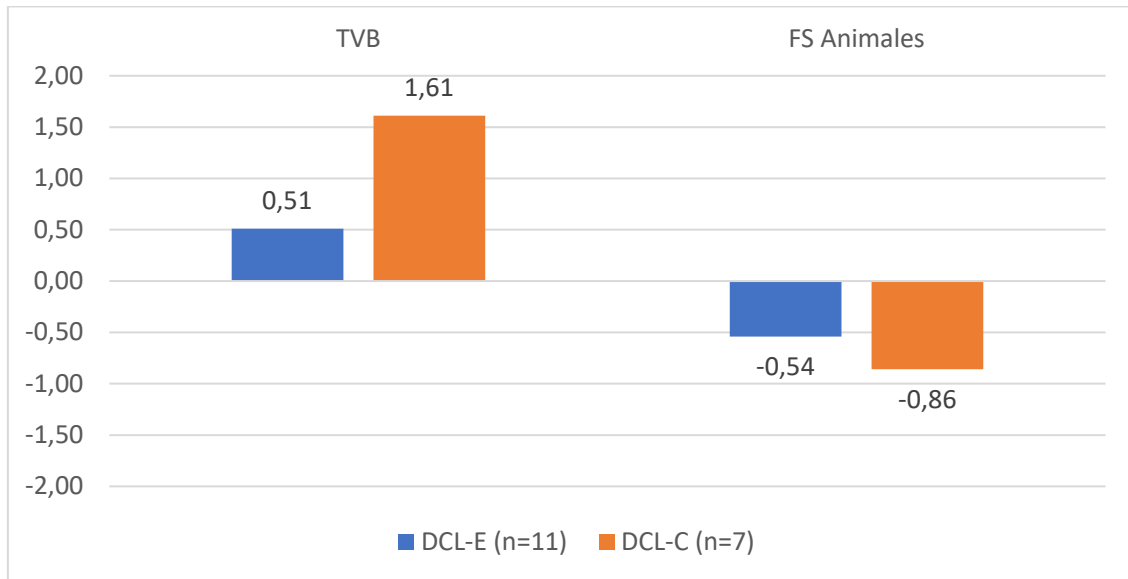
Nota. Todas las medidas incluidas pertenecen al Test Aprendizaje Verbal España Complutense. REC-LP = Recuerdo a Largo Plazo; RECO = Reconocimiento.

Figura 38. Comparativa de puntuaciones típicas obtenidas por los grupos DCL-E (n=11) y DCL-C (n=7) en las pruebas constituyentes del dominio funciones ejecutivas. 1ª evaluación método neuropsicológico actuarial integral



Nota. TMTA = Trail Making Test parte A; TMTB = Trail Making Test parte B.

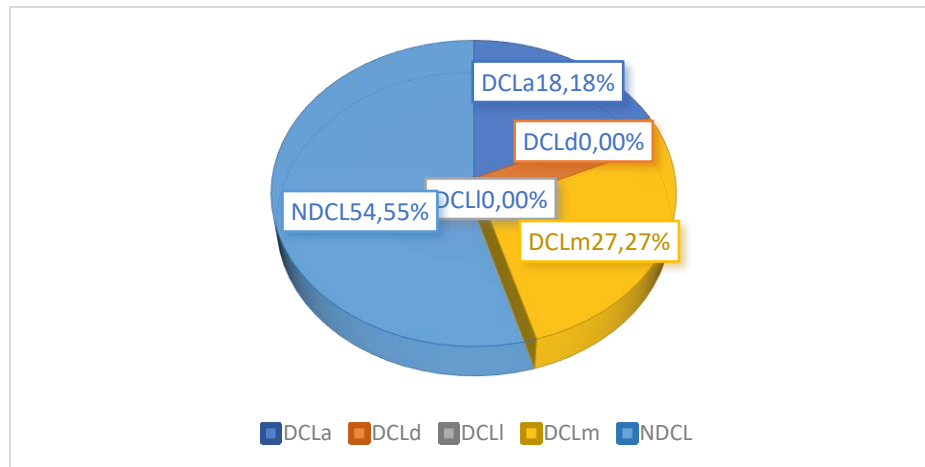
Figura 39. Comparativa de puntuaciones típicas obtenidas por los grupos DCL-E (n=11) y DCL-C (n=7) en las pruebas constituyentes del dominio lenguaje. 1ª evaluación método neuropsicológico actuarial integral



Nota. TVB = Test de Vocabulario de Boston; FS = Fluencia Semántica.

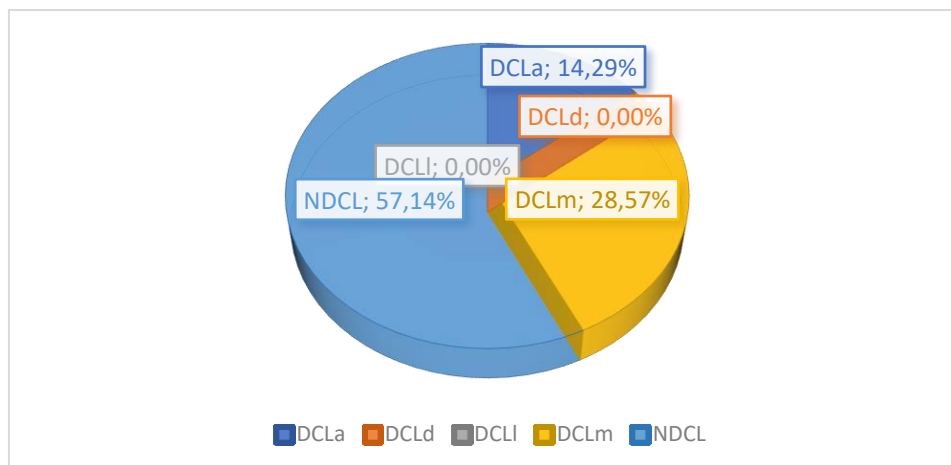
Una vez obtenidas las puntuaciones típicas de cada participante se procedió a aplicar el árbol decisional del *método neuropsicológico actuarial integral* (ver **Figura 14**) para examinar la existencia de fenotipos cognitivos. El grupo DCL-E (n=11) quedó constituido por los siguientes subtipos de DCL: DCLm (n=3) (27.27%), DCLa (n=2) (18.18%). La mayoría de los participantes se clasificaron como NDCL (n=6) 54.55% (ver **Figura 40**). Por otra parte, el grupo DCL-C (n=7) se compuso de los subtipos DCLa (n=1) (14.29%) y DCLm (n=2) (28.75%). Más de la mitad del grupo DCL-C se consideró NDCL (n=4) (57.14 %) (ver **Figura 41**).

Figura 40. Representación gráfica de los fenotipos cognitivos en el DCL-E (n=11). 1ª evaluación método neuropsicológico actuarial integral



Nota. DCLa = Deterioro Cognitivo Leve amnésico; DCLd = Deterioro Cognitivo Leve disejecutivo; DCLI = Deterioro Cognitivo Leve lingüístico; DCLm = Deterioro Cognitivo Leve mixto; NDCL = No DCL.

Figura 41. Representación gráfica de los fenotipos cognitivos en el DCL-C (n=7). 1ª evaluación método neuropsicológico actuarial integral



Nota. DCLa = Deterioro Cognitivo Leve amnésico; DCLd = Deterioro Cognitivo Leve disejecutivo; DCLI = Deterioro Cognitivo Leve lingüístico; DCLm = Deterioro Cognitivo Leve mixto; NDCL = No DCL.

4.1.2 Cuantificación 1ª evaluación

Previamente a la realización de los análisis estadísticos para el contraste de diferencias entre los grupos de DCL, se llevó a cabo una exploración de las variables para tomar decisiones adecuadas en función de las pruebas de normalidad y homogeneidad de la

varianza. El resultado del estadístico Shapiro-Wilk mostró que las variables no se distribuían según el modelo de distribución normal (ver ANEXO III **Tabla 59C**).

Por otra parte, la prueba de Levene puso de manifiesto la igualdad de varianzas entre los grupos DCL-E y DCL-C (ver ANEXO III **Tabla 60C**). Estos resultados obligaron a utilizar pruebas no paramétricas como la *prueba chi cuadrado* para las variables que no se ajustaron a la distribución normal.

Tras comprobar previamente los supuestos de normalidad e igualdad de varianzas, se procede a describir los resultados de la caracterización del deterioro cognitivo objetivo en los grupos DCL-E y DCL-C.

Como resultado de la comparación de las frecuencias de puntuaciones por debajo del punto de -1.00DE, se observó que no hubo diferencias significativas en ninguno de los dominios cognitivos y funcionalidad entre los grupos DCL-E y DCL-C (ver **Tabla 68**).

En el ANEXO III **Tabla 61C** a **Tabla 66C** se pueden apreciar las puntuaciones obtenidas por cada grupo de DCL, dominio cognitivo y participante en la 1ª evaluación del método neuropsicológico actuarial integral.

Tabla 68. Frecuencias de puntuaciones obtenidas por el DCL-E (n=11) y por el DCL-C (n=7) por debajo del punto de corte para la definición de deterioro cognitivo objetivo en el método neuropsicológico actuarial integral. 1ª evaluación

Variables	Nº de puntuaciones por dominio	DCL-E (n = 11)			DCL-C (n = 7)			χ^2	p	Tamaño del efecto ^b
		Nº de puntuaciones obtenidas por el grupo DCL-E	Frecuencia de puntuaciones que quedan por debajo del PC en el DCL-E	% puntuaciones que quedan por debajo del PC	Nº de puntuaciones obtenidas por el grupo DCL-C	Frecuencia de puntuaciones que quedan por debajo del PC en el DCL-C	% puntuaciones que quedan por debajo del PC			
Aprendizaje y memoria episódica	2	22	7	31.82%	14	6	42.86%	0.451	.501	0.11
Función ejecutiva	2	21	8	38.10%	14	5	35.71%	0.020	0.88	0.02
Lenguaje	2	22	9	40.91%	14	5	35.71%	0.097	.755	0.05
Funcional	1	11	0	0.00%	7	0	0.00%	0.166	--	--

Nota. DCL-E = Deterioro Cognitivo Leve Estable; DCL-C = Deterioro Cognitivo Leve Conversor; PC = Punto de Corte; χ^2 = Chi Cuadrado.

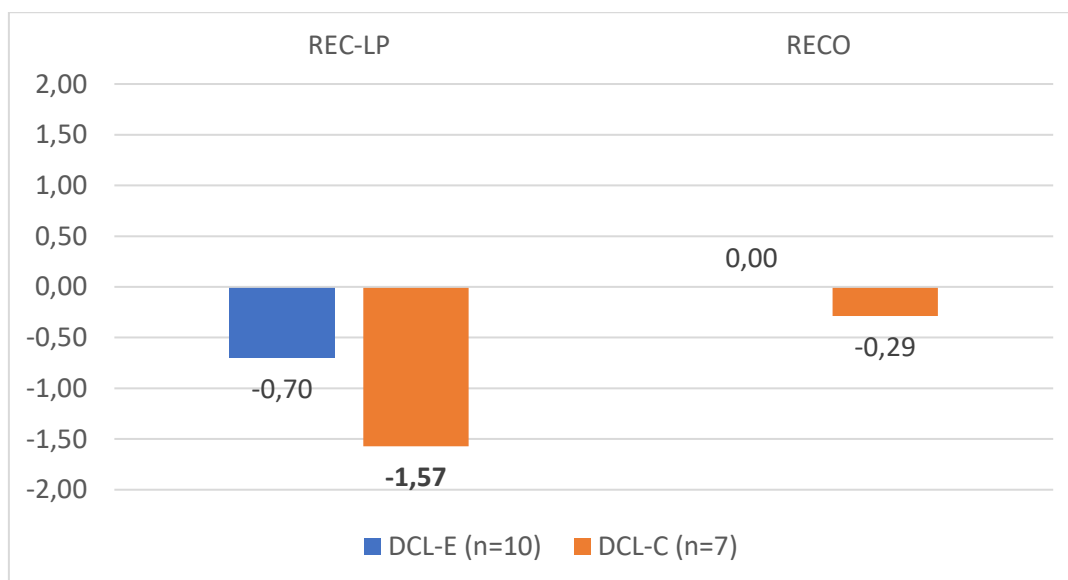
^aV de Cramer.

4.2 Resultados de las puntuaciones típicas y fenotipos cognitivos y de la caracterización del DCL objetivo en los grupos DCL-E y DCL-C en la 2ª evaluación

4.2.1 Resultados de las puntuaciones típicas y fenotipos cognitivos DCL-E y DCL-C en la 2ª evaluación

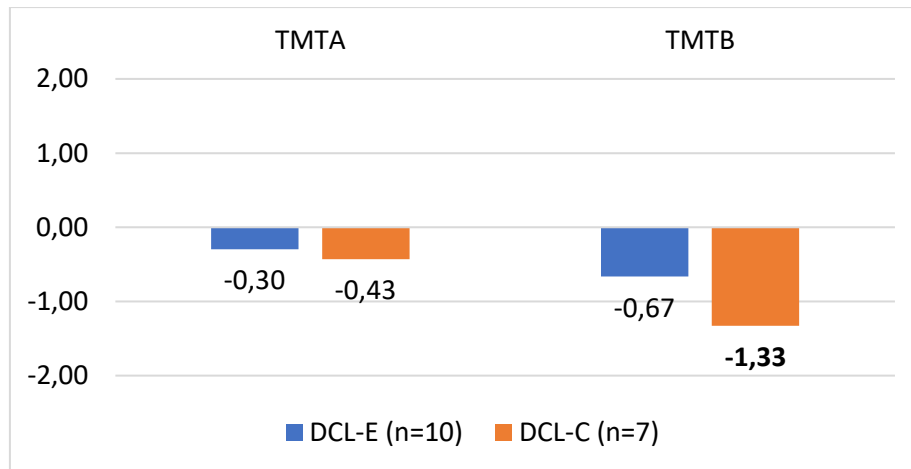
Se realizó la transformación de las puntuaciones directas obtenidas en la segunda evaluación en puntuaciones típicas. El grupo DCL-C presentó puntuaciones que quedaron por debajo del punto de corte (-1.00DE) en una prueba del *dominio aprendizaje y memoria episódica* (ver **Figura 42**), en una prueba del *dominio funciones ejecutivas* (ver **Figura 43**) y una prueba del *dominio lenguaje* (ver **Figura 44**). Por su parte, el DCL-E obtuvo puntuaciones dentro de los límites de normalidad en todas las pruebas que compusieron el método neuropsicológico actuarial integral. A nivel funcional ninguno de los dos grupos de DCL obtuvieron puntuaciones deficitarias.

Figura 42. Comparativa de puntuaciones típicas obtenidas por los grupos DCL-E (n=10) y DCL-C (n=7) en las pruebas constituyentes del dominio aprendizaje y memoria episódica. 2ª evaluación método neuropsicológico actuarial integral



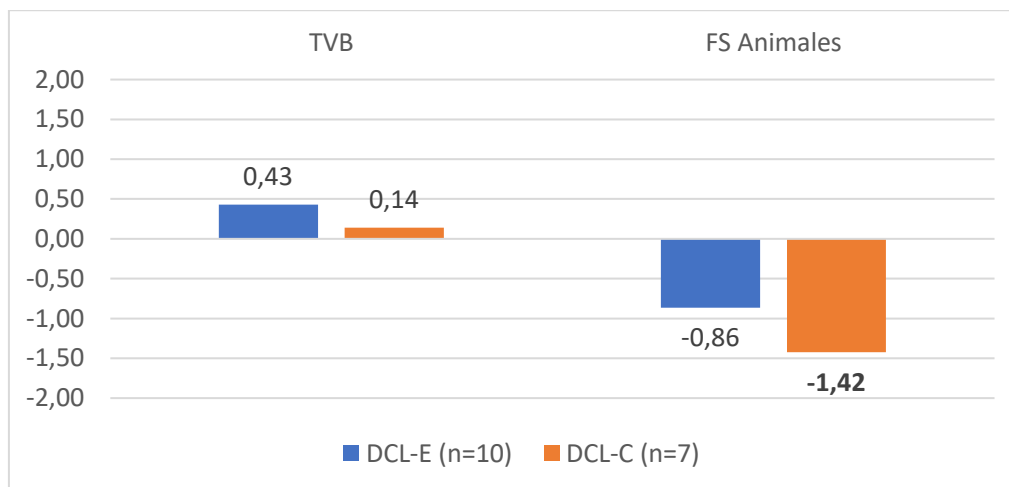
Nota. En negrita puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte (-1.00DE). Todas las medidas incluidas pertenecen al Test Aprendizaje Verbal España Complutense. REC-LP = Recuerdo a Largo Plazo; RECO = Reconocimiento.

Figura 43. Comparativa de puntuaciones típicas obtenidas por los grupos DCL-E (n=10) y DCL-C (n=7) en las pruebas constituyentes del dominio funciones ejecutivas. 2ª evaluación método neuropsicológico actuarial integral



Nota. En negrita puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte (-1.00DE). TMTA = Trail Making Test parte A; TMTB = Trail Making Test parte B.

Figura 44. Comparativa de puntuaciones típicas obtenidas por los grupos DCL-E (n=10) y DCL-C (n=7) en las pruebas constituyentes del dominio lenguaje. 2ª evaluación método neuropsicológico actuarial integral

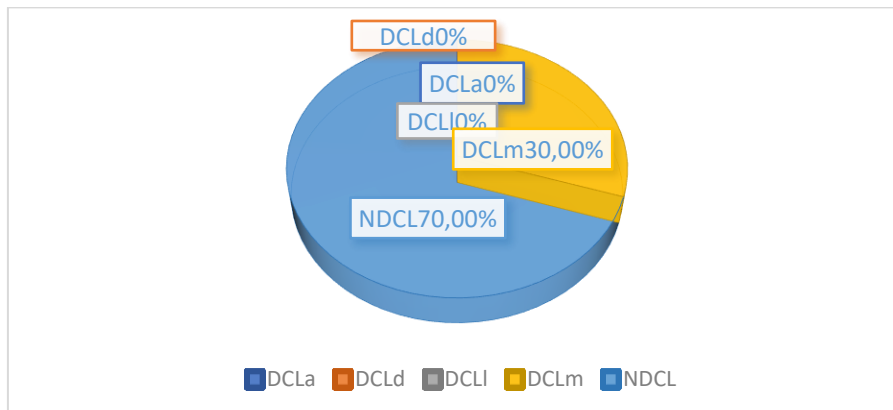


Nota. En negrita puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte (-1.00DE). TVB = Test de Vocabulario de Boston; FS = Fluencia Semántica.

Una vez obtenidas las puntuaciones típicas se aplicó para cada participante el árbol de decisión del *método neuropsicológico actuarial integral* (ver **Figura 14**) para detectar los subtipos de DCL más predominantes tanto en el grupo DCL-E como en el grupo DCL-C. En el grupo DCL-E (n=10) el fenotipo cognitivo más frecuente fue el DCLm (n=3)

(30.00%). Sin embargo, la mayoría de los participantes de este grupo fueron clasificados como NDCL (n=7) (70.00%) (ver **Figura 45**).

Figura 45. Representación gráfica de los fenotipos cognitivos en el DCL-E (n=10). 2ª evaluación método neuropsicológico actuarial integral



Nota. DCLa = Deterioro Cognitivo Leve amnésico; DCLd = Deterioro Cognitivo Leve disejecutivo; DCLI = Deterioro Cognitivo Leve lingüístico; DCLm = Deterioro Cognitivo Leve mixto; NDCL = No DCL.

Respecto a la evolución y transición respecto a los fenotipos obtenidos en la primera evaluación, seis participantes se mantuvieron en la misma categoría en la segunda evaluación. En referencia a los cambios de subtipo, el DCLa fue el subtipo más inestable, convirtiéndose en un caso a DCLm y en otro caso a NDCL. Finalmente, un caso de DCLm retornó a la normalidad cognitiva (NDCL) (ver **Tabla 69**).

Tabla 69. Estabilidad e inestabilidad de los subtipos de DCL y NDCL clasificados en función del método neuropsicológico actuarial integral en el grupo DCL-E. 1ª y 2ª evaluación

Participante	Evaluación 1	Evaluación 2
3	NDCL	NDCL
20	DCLm	DCLm
21	NDCL	NDCL
23	NDCL	NDCL
24	NDCL	NDCL
27	DCLa	DCLm
29	NDCL	-

(continuación)

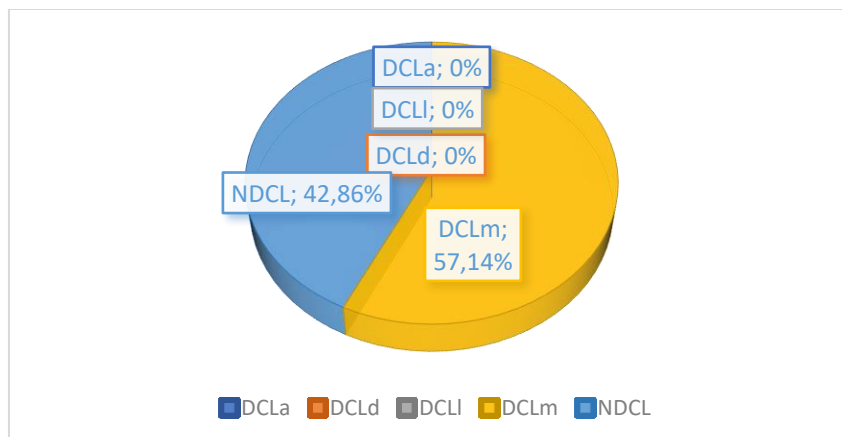
Tabla 69. Estabilidad e inestabilidad de los subtipos de DCL y NDCL clasificados en función del método neuropsicológico actuarial integral en el grupo DCL-E. 1ª y 2ª evaluación (continuación)

Participante	Evaluación 1	Evaluación 2
40	NDCL	NDCL
41	DCLa	NDCL
45	DCLm	NDCL
72	DCLm	DCLm
74	NDCL	-

Nota. DCLa = Deterioro Cognitivo Leve amnésico; DCLd = Deterioro Cognitivo Leve disejecutivo; DCLI = Deterioro Cognitivo Leve lingüístico; DCLm = Deterioro Cognitivo Leve mixto; NDCL = No DCL.

Por su parte, el grupo DCL-C (n=7) se compuso por un 57.14% del subtipo DCLm (n=4) y 42.86% de NDCL (n=3) (ver **Figura 46**).

Figura 46. Representación gráfica de los fenotipos cognitivos en el DCL-C (n=7). 2ª evaluación método neuropsicológico actuarial integral



Nota. DCLa = Deterioro Cognitivo Leve amnésico; DCLd = Deterioro Cognitivo Leve disejecutivo; DCLI = Deterioro Cognitivo Leve lingüístico; DCLm = Deterioro Cognitivo Leve mixto; NDCL = No DCL.

En lo referente a la estabilidad e inestabilidad de los fenotipos cognitivos en el grupo DCL-C (n=7), el 42.85% (n=3) se mantuvo en el mismo fenotipo cognitivo que en la primera evaluación mientras que el 57.14% (n=4) mostró cambios de reversión a la normalidad, de evolución a otro subtipo de DCL y conversión de la normalidad a DCL. Concretamente, dos participantes mostraron conversión de NDCL a DCLm. Otro participante evolucionó

de DCLa a DCLm. Finalmente, un participante clasificado previamente como DCLm retornó a la normalidad cognitiva (ver **Tabla 70**).

Tabla 70. Estabilidad e inestabilidad de los subtipos de DCL y NDCL clasificados en función del método neuropsicológico actuarial integral en el grupo DCL-C- 1ª y 2ª evaluación

Participante	Evaluación 1	Evaluación 2
1	NDCL	DCLm
8	NDCL	NDCL
10	DCLa	DCLm
36	DCLm	NDCL
39	NDCL	DCLm
65	DCLm	DCLm
68	NDCL	NDCL

Nota. DCLa = Deterioro Cognitivo Leve amnésico; DCLd = Deterioro Cognitivo Leve disejecutivo; DCLI = Deterioro Cognitivo Leve lingüístico; DCLm = Deterioro Cognitivo Leve mixto; NDCL = No DCL.

4.2.2 Cuantificación 2ª evaluación

Preliminarmente al contraste de diferencias entre grupos de DCL, se realizaron los análisis para comprobar los supuestos de normalidad y homocedasticidad de las variables. Para ello, se calcularon el estadístico Shapiro-Wilk y la prueba de Levene. El resultado del estadístico Shapiro-Wilk puso de manifiesto que ninguna de las variables se ajustó a la distribución normal ($p < .05$) (ver ANEXO III **Tabla 67C**). Por otra parte, los resultados obtenidos de la prueba de Levene indicaron que existió igualdad de varianzas en las variables entre los grupos DCL-E y DCL-C ($p > .05$) (ver ANEXO III **Tabla 68C**). Partiendo de los resultados obtenidos, se optó por el uso de la prueba no paramétrica *chi cuadrado* para el contraste de las diferencias de frecuencias de puntuaciones por debajo del punto de corte entre los grupos.

Una vez realizadas las consideraciones previas, se procede a exponer los resultados obtenidos en la segunda evaluación del método neuropsicológico actuarial integral.

El resultado de la comparación de la frecuencia de pruebas por debajo del punto de corte para cada dominio cognitivo y funcional fue la no existencia de diferencias significativas entre los grupos DCL-E y DCL-C (ver **Tabla 71**).

En el ANEXO III **Tabla 69C** a **Tabla 74C** se pueden apreciar las puntuaciones obtenidas por cada grupo de DCL, dominio cognitivo y participante en la 2ª evaluación del método neuropsicológico actuarial integral.

Tabla 71. Frecuencias de puntuaciones obtenidas por el grupo DCL-E (n=10) y por el grupo DCL-C (n=7) por debajo del punto de corte para la definición de deterioro cognitivo objetivo en el método neuropsicológico actuarial integral. 2ª evaluación

Variables	Nº de puntuaciones por dominio	DCL-E (n = 10)		DCL-C (n = 7)		χ^2	p	Tamaño del efecto ^b		
		Nº de puntuaciones obtenidas por el grupo DCL-E	Frecuencia de puntuaciones que quedan por debajo del PC en el DCL-E	% puntuaciones que quedan por debajo del PC	Nº de puntuaciones obtenidas por el grupo DCL-C				Frecuencia de puntuaciones que quedan por debajo del PC en el DCL-C	% puntuaciones que quedan por debajo del PC
Aprendizaje y memoria episódica	2	20	9	45.00%	14	8	57.14%	0.458	.485	0.11
Función ejecutiva	2	18	8	44.44%	12	9	75.00%	2.737	.098	0.30
Lenguaje	2	20	6	30.00%	14	7	50.00%	1.394	.237	0.20
Funcional	1	10	0	0.00%	7	0	0.00%	--	--	--

Nota. DCL-E = Deterioro Cognitivo Leve Estable; DCL-C = Deterioro Cognitivo Leve Conversor; PC = Punto de Corte; χ^2 = Chi Cuadrado.

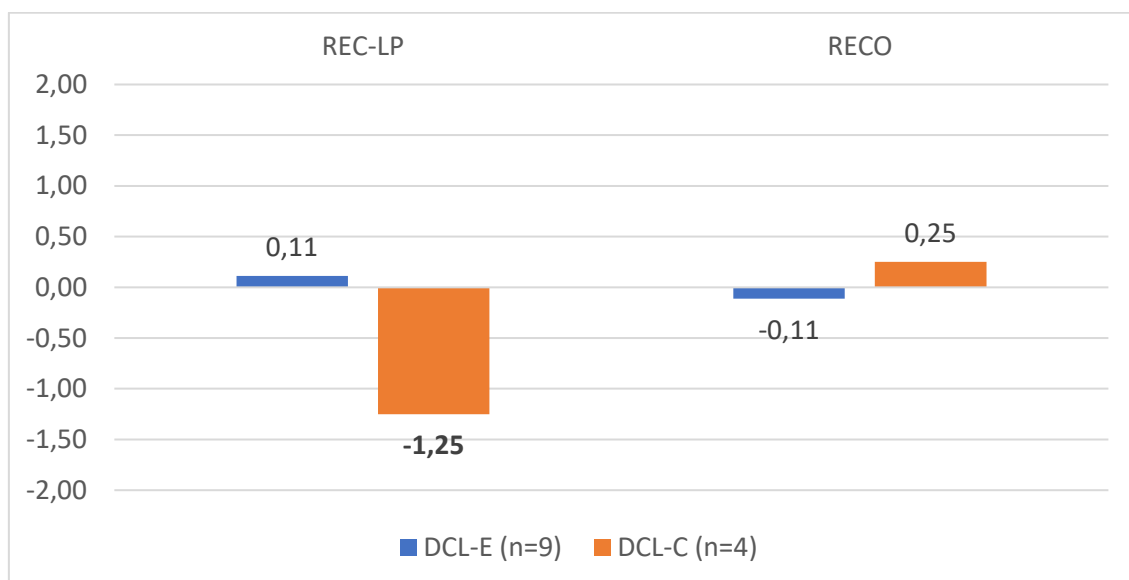
^aV de Cramer.

4.3 Resultado de las puntuaciones típicas y fenotipos cognitivos y de la caracterización del DCL objetivo en los grupos DCL-E y DCL-C en la 3ª evaluación

4.3.1. Resultados de las puntuaciones típicas y fenotipos cognitivos en los grupos DCL-E y DCL-C en la 3ª evaluación

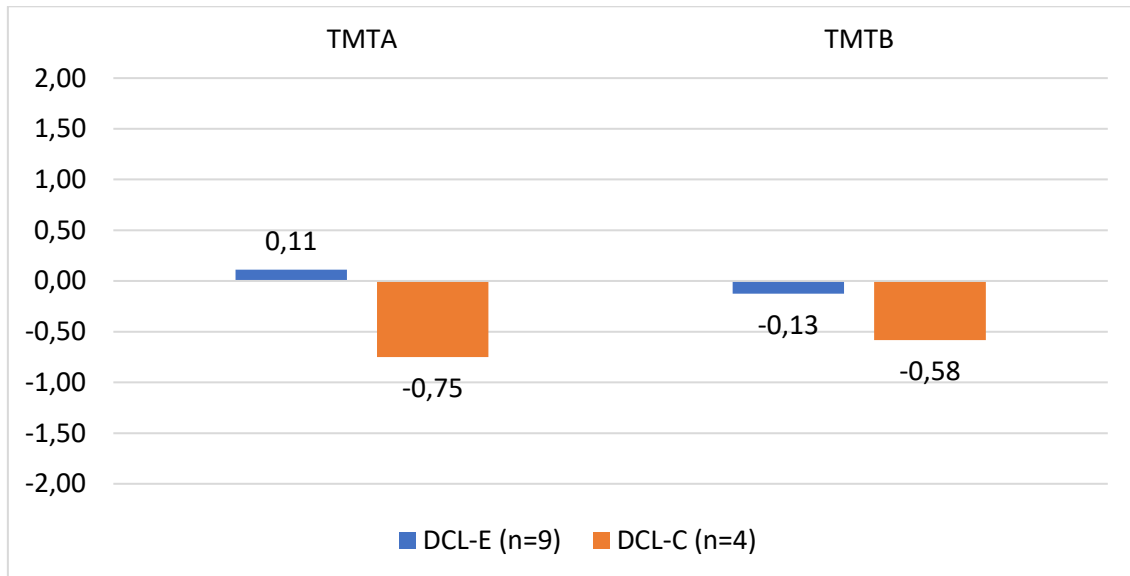
Como paso previo a la caracterización de los fenotipos cognitivos se transformaron las puntuaciones directas obtenidas en la tercera evaluación en puntuaciones típicas. El grupo DCL-C mostró una puntuación que quedó por debajo del punto de corte en los dominios cognitivos *aprendizaje* y *memoria episódica* y *lenguaje* (ver **Figura 47 y 49**). Por el contrario, no se hallaron puntuaciones por debajo del punto de corte (-1.00DE) en el dominio *funciones ejecutivas* (ver **Figura 48**). Por su parte, el grupo DCL-E obtuvo un rendimiento dentro de los límites normales en todos los dominios cognitivos a excepción del dominio *lenguaje*, donde se obtuvo una puntuación por debajo de criterio objetivo (-1.00DE) en la prueba *Fluencia Semántica Animales* (ver **Figura 49**). Finalmente, ninguno de los dos grupos mostró puntuaciones deficitarias en el dominio funcional.

Figura 47. Comparativa de puntuaciones típicas obtenidas por los grupos DCL-E (n=9) y DCL-C (n=4) en las pruebas constituyentes del dominio aprendizaje y memoria episódica. 3ª evaluación método neuropsicológico actuarial integral



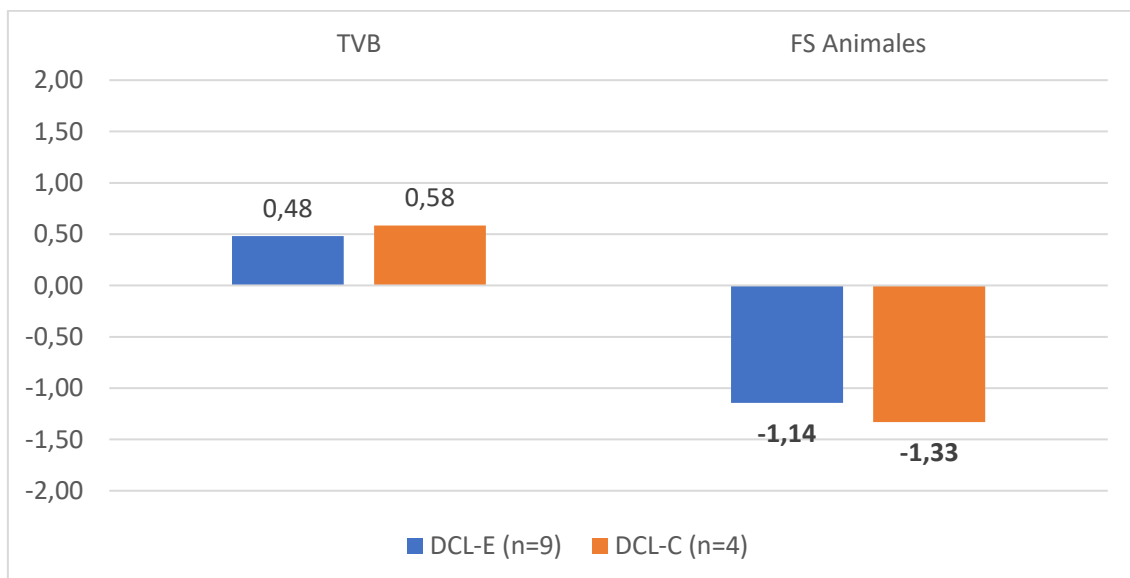
Nota. En negrita puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte (-1.00DE). Todas las medidas incluidas pertenecen al Test Aprendizaje Verbal España Complutense. REC-LP = Recuerdo a Largo Plazo; RECO = Reconocimiento.

Figura 48. Comparativa de puntuaciones típicas obtenidas por los grupos DCL-E (n=9) y DCL-C (n=4) en las pruebas constituyentes del dominio funciones ejecutivas. 3ª evaluación método neuropsicológico actuarial integral



Nota. TMTA = Trail Making Test parte A; TMTB = Trail Making Test parte B.

Figura 49. Comparativa de puntuaciones típicas obtenidas por los grupos DCL-E (n=9) y DCL-C (n=4) en las pruebas constituyentes del dominio lenguaje. 3ª evaluación método neuropsicológico actuarial integral

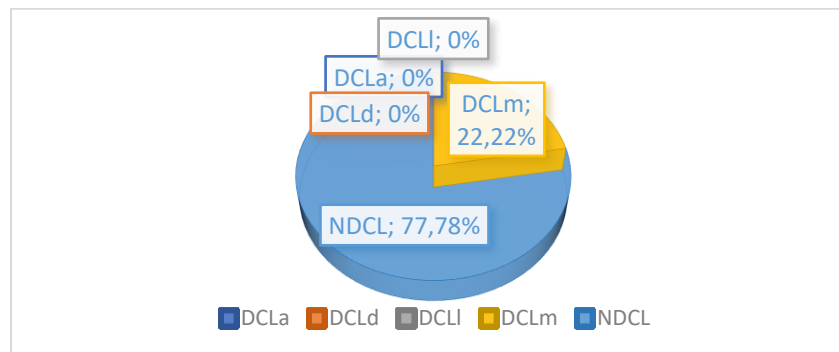


Nota. En negrita puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte (-1.00DE). TVB = Test de Vocabulario de Boston; FS = Fluencia Semántica.

Tras obtener las puntuaciones típicas, estas se utilizaron para caracterizar el perfil cognitivo de los participantes a través del árbol de decisión del *método neuropsicológico actuarial integral* (ver **Figura 14**). Tal y como puede observarse en la **Figura 50**, el único

subtipo de DCL presente en el grupo DCL-E ($n = 9$) fue el DCLm ($n = 2$) (22.22%). La mayoría de los participantes de este grupo fueron clasificados como NDCL ($n=7$) (77.78 %). En lo que respecta a evolución o reversión, en comparación con la segunda evaluación, ninguno de los participantes cambió de subtipo de DCL y aquellos que fueron clasificados como NDCL se mantuvieron en la misma categoría en la tercera evaluación (ver **Tabla 72**).

Figura 50. Representación gráfica de los fenotipos cognitivos en el DCL-E ($n=9$). 3ª evaluación método neuropsicológico actuarial integral



Nota. DCLa = Deterioro Cognitivo Leve amnésico; DCLd = Deterioro Cognitivo Leve disejecutivo; DCLI = Deterioro Cognitivo Leve lingüístico; DCLm = Deterioro Cognitivo Leve mixto; NDCL = No DCL.

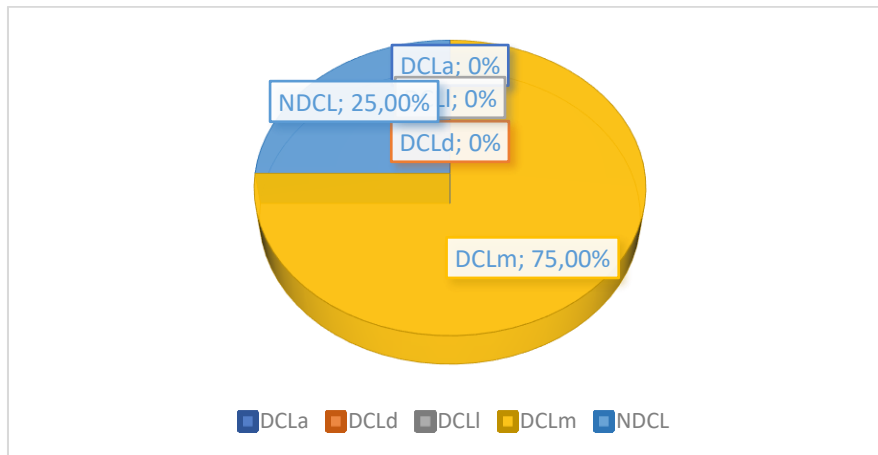
Tabla 72. Estabilidad e inestabilidad de los subtipos de DCL y NDCL clasificados en función del método neuropsicológico actuarial integral en el grupo DCL-E

Participante	Evaluación 1	Evaluación 2	Evaluación 3
3	NDCL	NDCL	NDCL
20	DCLm	DCLm	NDCL
21	NDCL	NDCL	NDCL
23	NDCL	NDCL	NDCL
24	NDCL	NDCL	NDCL
27	DCLa	DCLm	DCLm
29	NDCL	-	-
40	NDCL	NDCL	NDCL
41	DCLa	NDCL	-
45	DCLm	NDCL	NDCL
72	DCLm	DCLm	DCLm
74	NDCL	-	-

Nota. DCLa = Deterioro Cognitivo Leve amnésico; DCLd = Deterioro Cognitivo Leve disejecutivo; DCLI = Deterioro Cognitivo Leve lingüístico; DCLm = Deterioro Cognitivo Leve mixto; NDCL = No DCL.

Respecto grupo DCL-C (n = 4), el DCLm fue el único subtipo de DCL presente en la tercera evaluación (n=3) (75.00%). Solo una persona se clasificó como NDCL (n=1) lo que supuso el (25.00%) (ver **Figura 51**).

Figura 51. Representación gráfica de los fenotipos cognitivos en el DCL-C (n=4). 3ª evaluación método neuropsicológico actuarial integral



Nota. DCLa = Deterioro Cognitivo Leve amnésico; DCLd = Deterioro Cognitivo Leve disejecutivo; DCLi = Deterioro Cognitivo Leve lingüístico; DCLm = Deterioro Cognitivo Leve mixto; NDCL = No DCL.

En lo que concierne a la estabilidad e inestabilidad de los subtipos de DCL y NDCL, en la tercera evaluación se observó una concordancia del 75.00% con la segunda evaluación. Solo se observó un único caso que convirtió de NDCL a DCLm (ver **Tabla 73**).

Tabla 73. Estabilidad e inestabilidad de los subtipos de DCL y NDCL clasificados en función del método neuropsicológico actuarial integral en el grupo DCL-C

Participante	Evaluación 1	Evaluación 2	Evaluación 3
1	NDCL	DCLm	DCLm
8	NDCL	NDCL	NDCL
10	DCLa	DCLm	-
36	DCLm	NDCL	DCLm
39	NDCL	DCLm	DCLm
65	DCLm	DCLm	-
68	NDCL	NDCL	-

Nota. DCLa = Deterioro Cognitivo Leve amnésico; DCLd = Deterioro Cognitivo Leve disejecutivo; DCLi = Deterioro Cognitivo Leve lingüístico; DCLm = Deterioro Cognitivo Leve mixto; NDCL = No DCL.

4.3.2 Cuantificación 3ª evaluación

Nuevamente, se comprobaron los supuestos de ajuste a la distribución normal y de homocedasticidad de las variables para elegir posteriormente las pruebas estadísticas más adecuadas para el contraste de diferencias entre grupos. Para ello, se calculó el estadístico Shapiro-Wilk para el contraste de hipótesis de normalidad y el estadístico de Levene para el contraste de la hipótesis de igualdad de varianzas. Como se expone en la **Tabla 75C** (ver ANEXO III), el resultado del estadístico Shapiro-Wilk señaló que ninguna de las variables se ajustó a la distribución normal ($p < .05$) a excepción de *Número de pruebas que quedaron por debajo del punto de corte para el dominio Función Ejecutiva* ($S-W = 0.812(13)$, $p = .010$). La prueba de Levene indicó igualdad de varianzas entre grupos para todas las variables analizadas ($p > .05$) (ver ANEXO III **Tabla 76C**).

Partiendo de los resultados expuestos se optó por el uso de la prueba no paramétrica *chi cuadrado* para el contraste de diferencias en la frecuencia de pruebas por debajo del punto del punto de corte. Se exponen a continuación los resultados obtenidos.

La variable tipo de DCL influyó en la frecuencia de pruebas por debajo de -1.00DE en el dominio *funciones ejecutivas*. Concretamente, el grupo DCL-C obtuvo 6 de 8 puntuaciones posibles por debajo del punto de corte, suponiendo el 75.00%, mientras que el grupo DCL-E puntuó en 6 de 18 siguiendo el mismo criterio, representando el 33.33% ($\chi^2 = 3.869$ $p = .049$ $v = 0.38$) (ver **Tabla 74 y Tabla 75**). El tipo de DCL no representó una variable con influencia para obtener diferencialmente una mayor frecuencia de puntuaciones por debajo del punto de corte en ninguno de los dominios cognitivos restantes ni en la actividad funcional.

En el ANEXO III **Tabla 77C a Tabla 82C** se pueden apreciar las puntuaciones obtenidas por cada grupo de DCL, dominio cognitivo y participante en la 3ª evaluación del método neuropsicológico actuarial integral.

Tabla 74. Frecuencias de puntuaciones obtenidas por el grupo DCL-E (n=9) y por el grupo DCL-C (n=4) por debajo del punto de corte para la definición de deterioro cognitivo objetivo en el método neuropsicológico actuarial integral. 3ª evaluación

Variables	Nº de puntuaciones por dominio	DCL-E (n = 9)		DCL-C (n = 4)			χ^2	p	Tamaño del efecto ^b	
		Nº de puntuaciones obtenidas por el grupo DCL-E	Frecuencia de puntuaciones que quedan por debajo del PC en el DCL-E	% puntuaciones que quedan por debajo del PC	Nº de puntuaciones obtenidas por el grupo DCL-C	Frecuencia de puntuaciones que quedan por debajo del PC en el DCL-C				% puntuaciones que quedan por debajo del PC
Aprendizaje y memoria episódica	2	18	5	27.78%	8	3	37.50%	0.245	.062	0.09
Función ejecutiva	2	18	6	33.33%	8	6	75.00%	3.869	.049	0.385
Lenguaje	2	18	6	33.33%	8	3	37.50%	0.042	.836	0.04
Funcional	1	9	0	0.00%	4	0	0.00%	--	--	--

Nota. DCL-E = Deterioro Cognitivo Leve Estable; DCL-C = Deterioro Cognitivo Leve Conversor; PC = Punto de Corte; χ^2 = Chi Cuadrado.

^a V de Cramer.

Tabla 75. Tabla de contingencia 2x2 de las puntuaciones por debajo y por encima del punto de corte para el dominio funciones ejecutivas en la 3ª evaluación del método neuropsicológico actuarial integral

		DCL		
		DCL-E (n=9)	DCL-C (n=4)	
Puntuaciones en las pruebas de función ejecutiva	Por debajo -1.00	6	6	12
	Por encima -1.00	12	2	14
		18	8	26

Nota. DCL = Deterioro Cognitivo Leve; DCL-E = Deterioro Cognitivo Leve Estable; DCL-C = Deterioro Cognitivo Leve Conversor; FFEE = Funciones Ejecutivas.

5. Análisis de las diferencias en la caracterización del deterioro cognitivo objetivo a través del método neuropsicológico basado en los efectos de práctica entre el DCL-E y el DCL-C a lo largo de las tres evaluaciones

Como paso inicial para la caracterización de deterioro cognitivo mediante el método neuropsicológico basado en los efectos de práctica se transformaron las puntuaciones directas de las semanas A y B en puntuaciones típicas y posteriormente se obtuvo la diferencia entre semanas (B-A). Si la diferencia para una prueba era mayor de 0.66DE, entonces se consideraba la presencia de EP. Posteriormente se calculó el número medio de pruebas en los que se observaron efectos de práctica por dominio cognitivo.

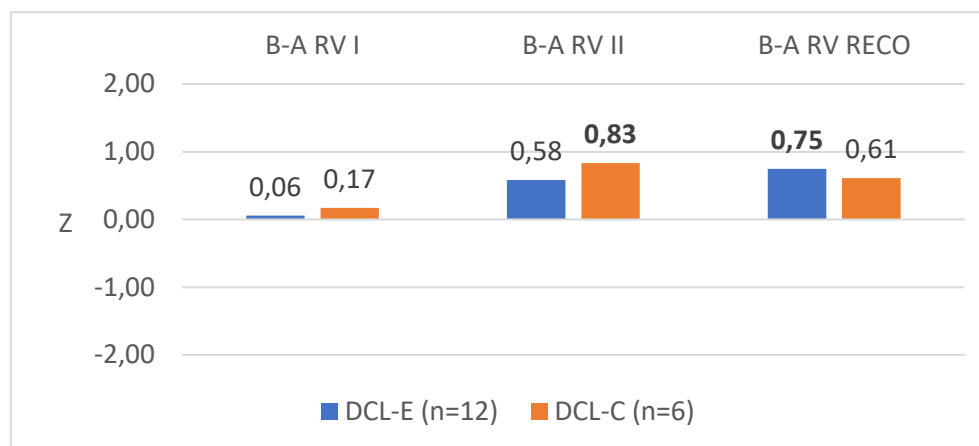
5.1. Resultados de las puntuaciones típicas y fenotipos cognitivos y de la caracterización del DCL objetivo en los grupos DCL-E y DCL-C en la 1ª evaluación

5.1.1. Fenotipo 1ª evaluación

Tal y como pudo observarse en las **Figuras 52 y 53**, ambos grupos mostraron efectos de práctica en pruebas de memoria visual y verbal. Por el contrario, ninguno de los grupos mostró efectos de práctica en pruebas del dominio funciones ejecutivas (ver **Figura 54**). Respecto a la memoria visual, el grupo DCL-E mostró efectos de práctica en la prueba de *Reconocimiento Visual* mientras que el grupo DCL-C se benefició de la exposición repetida en la prueba de *Reproducción Visual II* (ver **Figura 52**). En referencia a la memoria verbal, el grupo DCL-C mostró efectos de práctica en un mayor número de medidas que el grupo DCL-E. Concretamente en las pruebas del TAVEC: *Recuerdo a Corto*

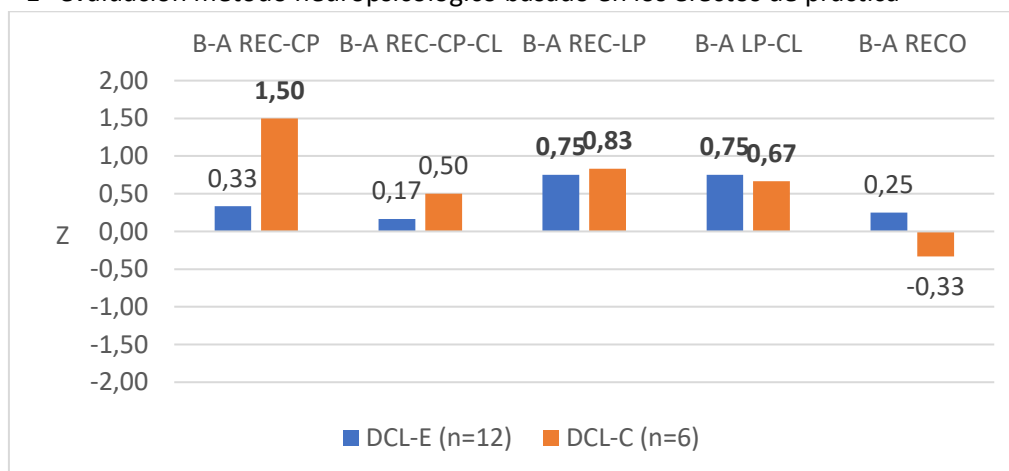
Plazo, Recuerdo a Largo Plazo y Recuerdo a Largo Plazo facilitado por Claves. Por su parte, el grupo DCL-E obtuvo efectos de práctica en las pruebas *Recuerdo a Largo Plazo* y *Recuerdo a Largo Plazo facilitado por Claves* del TAVEC (ver **Figura 53**).

Figura 52. Comparativa de la diferencia entre puntuaciones típicas semanas A y B obtenidas por los grupos DCL-E (n=12) y DCL-C (n=6) en las pruebas de memoria visual. 1ª evaluación método neuropsicológico basado en los efectos de práctica



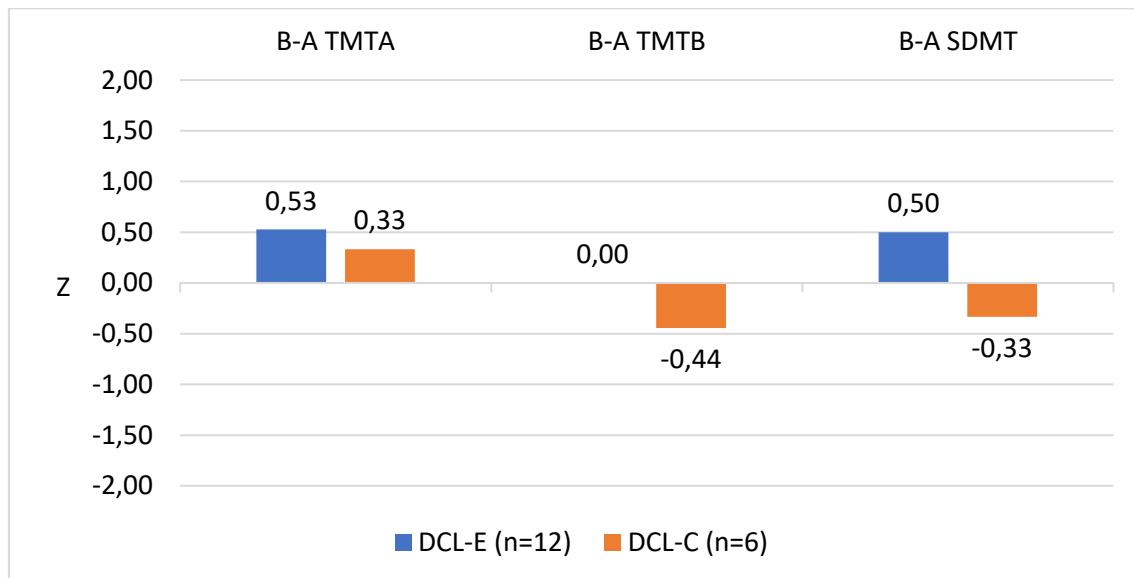
Nota. En negrita puntuaciones que superan punto de corte ($B-A \geq 0.66DE$). Todas las medidas incluidas pertenecen a la Escala de Memoria Wechsler-IV. RV I = Reproducción Visual I; RV II = Reproducción Visual II; RV RECO = Reconocimiento Visual, DCL-E = Deterioro Cognitivo Leve Estable; DCL-C = Deterioro Cognitivo Leve Conversor.

Figura 53. Comparativa de la diferencia entre puntuaciones típicas semanas A y B obtenidas por los grupos DCL-E (n=12) y DCL-C (n=6) en las pruebas memoria verbal. 1ª evaluación método neuropsicológico basado en los efectos de práctica



Nota. En negrita puntuaciones que superan punto de corte ($B-A \geq 0.66DE$). Todas las medidas incluidas pertenecen al Test Aprendizaje Verbal España Complutense. REC-CP = Recuerdo A Corto Plazo; REC-CP-CL = Recuerdo a Corto Plazo facilitado por Claves; REC-LP = Recuerdo a Largo Plazo; REC-LP-CL = Recuerdo a Largo Plazo facilitado por Claves; RECO = Reconocimiento; DCL-E = Deterioro Cognitivo Leve Estable; DCL-C = Deterioro Cognitivo Leve Conversor.

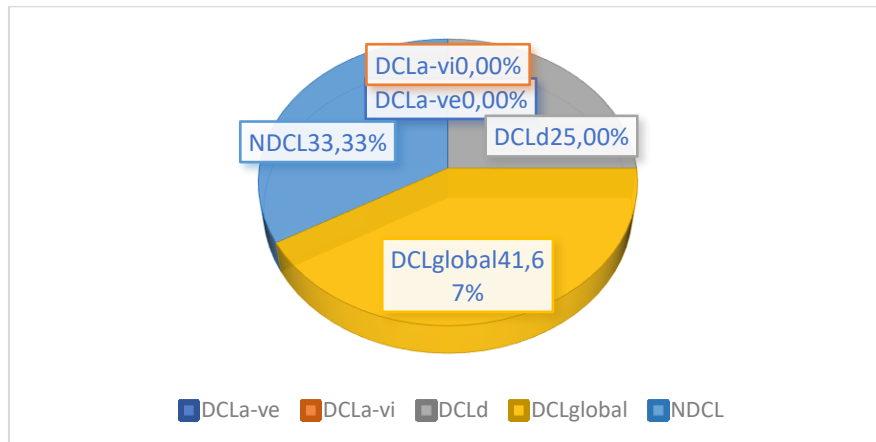
Figura 54. Comparativa de la diferencia entre puntuaciones típicas semanas A y B obtenidas por los grupos DCL-E (n=12) y DCL-C (n=6) en las pruebas funciones ejecutivas. 1ª evaluación método neuropsicológico basado en los efectos de práctica



Nota. En **negrita** puntuaciones que superan punto de corte ($B-A \geq 0.66DE$). TMTA = Trail Making Test A; TMTB = Trail Making Test B; SDMT = Test de Dígitos y Símbolos; DCL-E = Deterioro Cognitivo Leve Estable; DCL-C = Deterioro Cognitivo Leve Conversor.

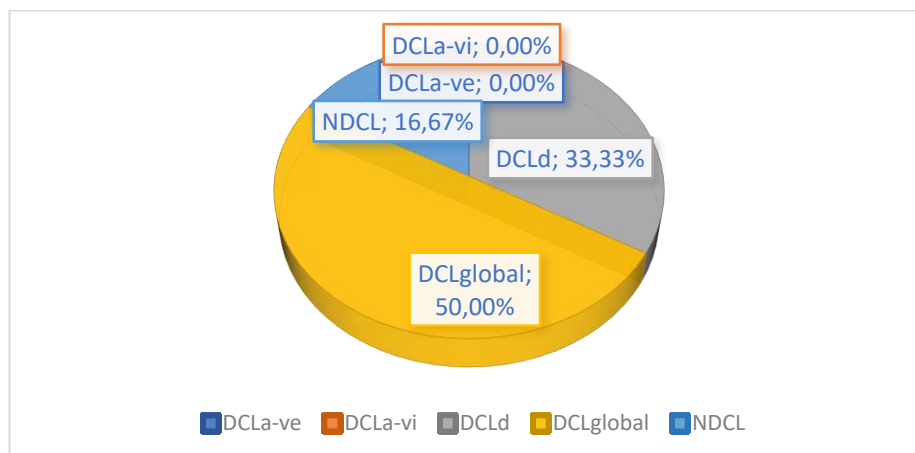
Tras obtener las diferencias en puntuaciones típicas B-A, se utilizó el árbol de decisión (ver **Figura 15**) para obtener la caracterización fenotípica cognitiva de cada participante de los grupos DCL-E y DCL-C. EL grupo DCL-E (n=12) se compuso mayoritariamente del subtipo de DCL global (n=5) (41.63%), mostrando ausencia de efectos de práctica tanto en los dominios de memoria episódica verbal y visual como en el dominio funciones ejecutivas. Además, el DCL disejecutivo (en adelante, DCLd) fue el segundo subtipo de DCL más frecuente (n=3) (25.00%). Hasta un 33.33% del grupo mostró efectos de práctica en los dominios de memoria episódica y funciones ejecutivas y se clasificó como NDCL (n=4) (ver **Figura 55**). Por otra parte, el grupo DCL-C (n=6) se compuso principalmente de los subtipos de DCL DCL global (n=3) (50.00%) y DCLd (n=2) (33.33%). Únicamente un participante fue clasificado como NDCL (n=1) (16.67%) (ver **Figura 56**).

Figura 55. Representación gráfica de los fenotipos cognitivos en el DCL-E (n=12). 1ª evaluación método neuropsicológico basado en los efectos de práctica



Nota. DCLa-ve = Deterioro Cognitivo Leve amnésico verbal; DCLa-vi = Deterioro Cognitivo Leve amnésico visual; DCLd = Deterioro Cognitivo Leve disejecutivo; DCL global = Deterioro Cognitivo Leve global; NDCL = No DCL.

Figura 56. Representación gráfica de los fenotipos cognitivos en el DCL-C (n=6). 1ª evaluación método neuropsicológico basado en los efectos de práctica



Nota. DCLa-ve = Deterioro Cognitivo Leve amnésico verbal; DCLa-vi = Deterioro Cognitivo Leve amnésico visual; DCLd = Deterioro Cognitivo Leve disejecutivo; DCL global = Deterioro Cognitivo Leve global; NDCL = No DCL.

5.1.2. Cuantificación 1ª evaluación

Se comprobaron los supuestos de normalidad y de igualdad de varianzas como paso previo a la selección de pruebas de contraste de diferencias entre grupos DCL-E y DCL-C. Para la comprobación de la bondad de ajuste de las variables se utilizó el estadístico y Shapiro-Wilk mientras que para examinar el supuesto de homocedasticidad se utilizó la prueba de Levene. Como puede observarse en la **Tabla 83C** (ver ANEXO III), los

resultados obtenidos indicaron que las variables *Número de puntuaciones superiores al punto de corte para memoria visual* y *Número de puntuaciones superiores al punto de corte para funciones ejecutivas* no mostraron un ajuste al modelo normal ($S-W = 0,874(18)$, $p = .021$; $S-W = 0,844(18)$, $p = .002$). Por su parte, la variable *Número de puntuaciones superiores al punto de corte para memoria verbal* se ajustó al modelo normal ($S-W = 0,908(18)$, $p = .078$).

El estadístico de Levene mostró igualdad de varianzas entre grupos tanto en las tres variables analizadas (ver ANEXO III **Tabla 84C**).

Dados los resultados obtenidos en los análisis de los supuestos de normalidad y homocedasticidad, se optó por el uso de la prueba *chi cuadrado* para contrastar la frecuencia de puntuaciones por encima de 0.66DE entre los grupos DCL-E y DCL-C. Se exponen a continuación los resultados obtenidos en la primera evaluación.

No se hallaron diferencias en los efectos de práctica obtenidos entre los grupos DCL-E y DCL-C en ninguna de las variables en la primera evaluación (ver **Tabla 76**).

En el ANEXO III **Tabla 85C** a **Tabla 90C** se pueden apreciar las puntuaciones obtenidas por cada grupo de DCL, dominio cognitivo y participante en la 1ª evaluación método neuropsicológico basado en los efectos de práctica.

Tabla 76. Frecuencias de puntuaciones obtenidas por el grupo DCL-E (n=12) y por el grupo DCL-C (n=6) por encima del punto de corte para la definición de efectos de práctica en el método neuropsicológico basado en los efectos de práctica. 1ª evaluación

Variables	Nº de puntuaciones por dominio	DCL-E (n = 12)		DCL-C (n = 6)		χ^2	p	Tamaño del efecto ^b		
		Nº de puntuaciones obtenidas por el grupo DCL-E	Frecuencia de puntuaciones por encima del PC en el DCL-E	% puntuaciones por encima del PC	Nº de puntuaciones obtenidas por el grupo DCL-C				Frecuencia de puntuaciones por encima del PC en el DCL-C	% puntuaciones por encima del PC
Memoria visual	3	36	17	42.22%	18	9	50.00%	0.037	.847	0.02
Memoria verbal	5	60	38	63.33%	30	16	53.33%	0.833	.361	0.09
Función ejecutiva	3	36	11	30.56%	18	4	22.22%	0.415	.519	0.08

Nota. DCL-E = Deterioro Cognitivo Leve Estable; DCL-C = Deterioro Cognitivo Leve Conversor; PC = Punto de Corte; χ^2 = Chi Cuadrado.

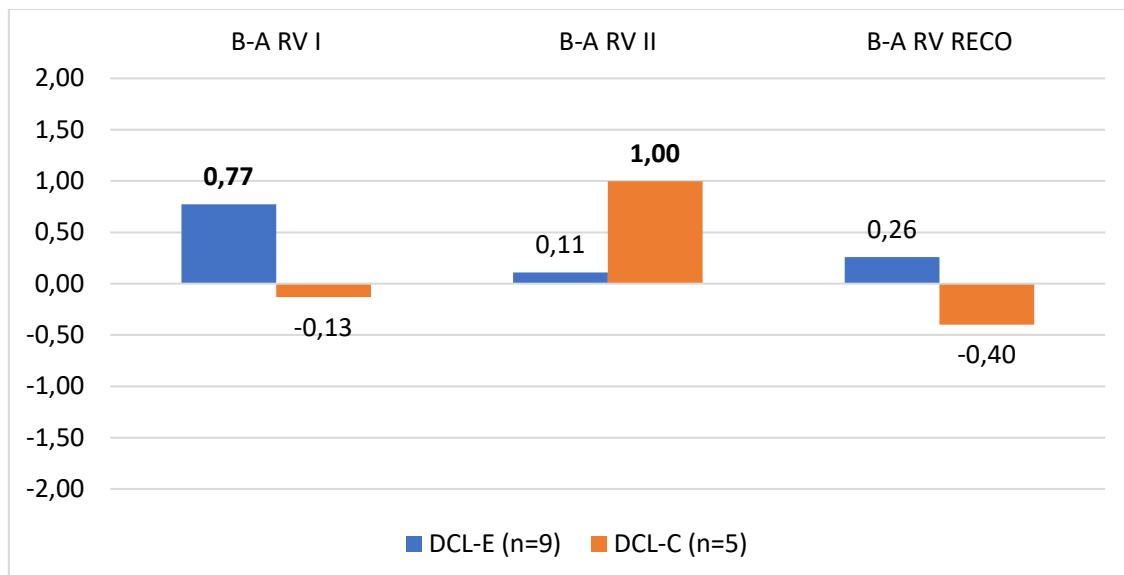
^aV de Cramer.

5.2 Resultados de las puntuaciones típicas y fenotipos cognitivos y de la caracterización del DCL objetivo en los grupos DCL-E y DCL-C en la 2ª evaluación

5.2.1. Fenotipo 2ª evaluación

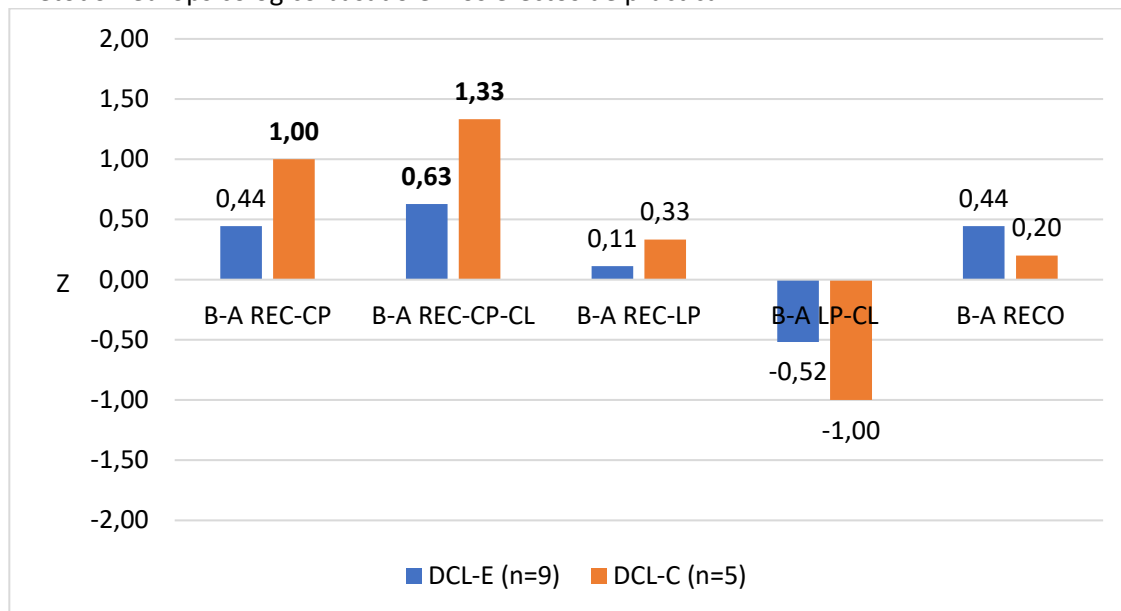
El grupo DCL-E mostró efecto de práctica (≥ 0.66 DE) en la prueba *Reproducción Visual I* mientras que el grupo DCL-C obtuvo beneficio de la exposición repetida en la prueba de memoria episódica visual *Reproducción Visual II* (ver **Figura 57**). En referencia a los resultados obtenidos en memoria verbal, ambos grupos mostraron efectos de práctica. El grupo DCL-E presentó efectos de práctica en la prueba de *Recuerdo a Corto Plazo* del TAVEC. Por otra parte, el grupo DCL-C exhibió efectos de práctica en *Recuerdo a Corto Plazo* y *Recuerdo a Corto Plazo facilitado por Claves* (ver **Figura 58**). Finalmente, en referencia al dominio cognitivo funciones ejecutivas, ninguno de los grupos obtuvo una mejora superior a 0.66DE para ninguna de las tres pruebas que constituyeron dicho dominio cognitivo (ver **Figura 59**).

Figura 57. Comparativa de la diferencia entre puntuaciones típicas semanas A y B obtenidas por los grupos DCL-E (n=9) y DCL-C (n=5) en las de pruebas memoria visual. 2ª evaluación método neuropsicológico basado en los efectos de práctica



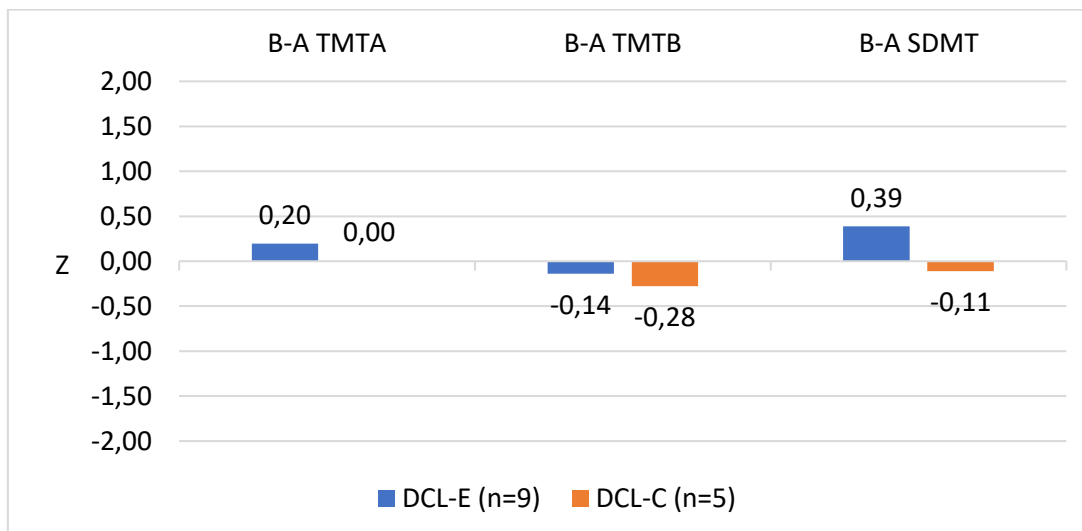
Nota. En negrita puntuaciones que superan punto de corte ($B-A \geq 0.66DE$). Todas las medidas incluidas pertenecen a la Escala de Memoria Wechsler-IV. RV I = Recuerdo Visual a Corto Plazo; RV II = Recuerdo Visual a Largo Plazo; RV RECO = Reconocimiento Visual, DCL-E = Deterioro Cognitivo Leve Estable; DCL-C = Deterioro Cognitivo Leve Conversor.

Figura 58. Comparativa de la diferencia entre puntuaciones típicas semanas A y B obtenidas por los grupos DCL-E (n=9) y DCL-C (n=5) en las pruebas memoria verbal. 2ª evaluación método neuropsicológico basado en los efectos de práctica



Nota. En negrita puntuaciones que superan punto de corte ($B-A \geq 0.66DE$). Todas las medidas incluidas pertenecen al Test Aprendizaje Verbal España Complutense. REC-CP = Recuerdo A Corto Plazo; REC-CP-CL = Recuerdo a Corto Plazo facilitado por Claves; REC-LP = Recuerdo a Largo Plazo; REC-LP-CL = Recuerdo a Largo Plazo facilitado por Claves; RECO = Reconocimiento; DCL-E = Deterioro Cognitivo Leve Estable; DCL-C = Deterioro Cognitivo Leve Conversor.

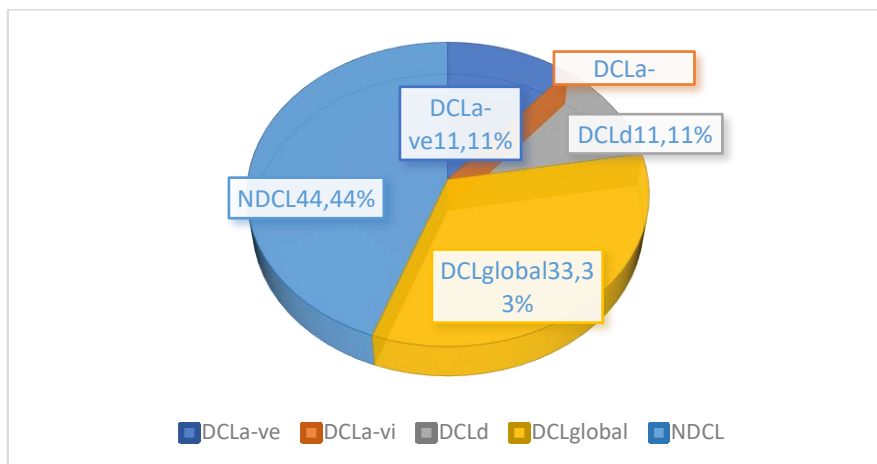
Figura 59. Comparativa de la diferencia entre puntuaciones típicas semanas A y B obtenidas por los grupos DCL-E (n=9) y DCL-C (n=5) en las pruebas funciones ejecutivas. 2ª evaluación método neuropsicológico basado en los efectos de práctica



Nota. En negrita puntuaciones que superan punto de corte ($B-A \geq 0.66 DE$). TMTA = Trail Making Test A; TMTB = Trail Making Test B; SDMT = Test de Dígitos y Símbolos; DCL-E = Deterioro Cognitivo Leve Estable; DCL-C = Deterioro Cognitivo Leve Conversor.

Una vez obtenidas las puntuaciones típicas, estas fueron utilizadas para la caracterización cognitiva de cada participante en base al árbol de decisión del *método neuropsicológico basado en efectos de práctica* (ver **Figura 15**). El grupo DCL-E (n=9) se compuso principalmente del subtipo DCLglobal (n=3) (33.33%) y de participantes que presentaron efectos de práctica de forma generalizada y se clasificaron como NDCL (n=4) (44.44%). En menor medida se detectaron dos subtipos de DCL como fueron DCLa-ve (n=1) (11.11%) y DCLd (n=1) (11.11%) (ver **Figura 60**).

Figura 60. Representación gráfica de los fenotipos cognitivos en el DCL-E (n=9). 2ª evaluación método neuropsicológico basado en los efectos de práctica



Nota. DCLa-ve = Deterioro Cognitivo Leve amnésico verbal; DCLa-vi = Deterioro Cognitivo Leve amnésico visual; DCLd = Deterioro Cognitivo Leve disejecutivo; DCL global = Deterioro Cognitivo Leve global; NDCL = No DCL.

Respecto a la primera evaluación, seis participantes del grupo DCL-E (n=9) cambiaron de fenotipo cognitivo (66.00%) y 2 se mantuvieron con la misma clasificación (25.00%). Tres participantes convirtieron de NDCL a subtipos de DCL, concretamente a DCLglobal, DCLd y DCLa-ve. En un caso hubo evolución de DCLd a DCL global y dos casos de DCLd revirtieron a NDCL (ver **Tabla 77**).

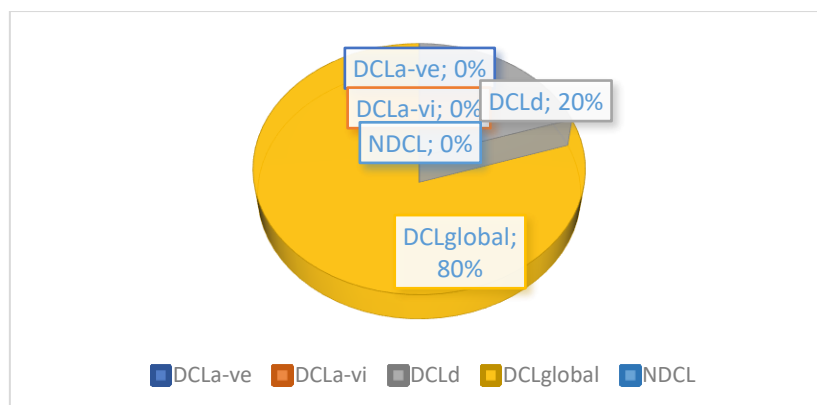
Tabla 77. Estabilidad e inestabilidad de los subtipos de DCL y NDCL clasificados en función del método neuropsicológico basado en los efectos de práctica Integral en el grupo DCL-E. 2ª evaluación

Participante	Evaluación 1	Evaluación 2
48	NDCL	NDCL
49	NDCL	DCLd
54	DCLglobal	-
57	DCLglobal	-
58	NDCL	DCLglobal
59	DCLglobal	NDCL
62	DCLglobal	-
64	NDCL	DCLa-ve
69	DCLglobal	DCLglobal
71	DCLd	DCLglobal
81	DCLd	NDCL
84	DCLd	NDCL

Nota. DCLa-ve = Deterioro Cognitivo Leve amnésico verbal; DCLa-vi = Deterioro Cognitivo Leve amnésico visual; DCLd = Deterioro Cognitivo Leve disejecutivo; DCL global = Deterioro Cognitivo Leve global; NDCL = No DCL.

En referencia al grupo DCL-C (n=5), todos los participantes presentaron fenotipos cognitivos compatibles con DCL, siendo el DCL global el subtipo mayoritario (n=4) (80.00%) seguido del DCLd (n=1) (20.00%) (ver **Figura 61**).

Figura 61. Representación gráfica de los fenotipos cognitivos en el DCL-C (n=5). 2ª evaluación método neuropsicológico basado en los efectos de práctica



Nota. DCLa-ve = Deterioro Cognitivo Leve amnésico verbal; DCLa-vi = Deterioro Cognitivo Leve amnésico visual; DCLd = Deterioro Cognitivo Leve disejecutivo; DCL global = Deterioro Cognitivo Leve global; NDCL = No DCL.

En referencia a la estabilidad de los subtipos de DCL respecto a la primera evaluación, dos participantes DCLd evolucionaron a DCLglobal y un participante NDCL desarrolló conversión a DCLglobal. Un participante con DCL global evolucionó a DCLd (ver **Tabla 78**).

Tabla 78. Estabilidad e inestabilidad de los subtipos de DCL y NDCL clasificados en función del método neuropsicológico basado en los efectos de práctica en el grupo DCL-C. 2ª evaluación

Participante	Evaluación 1	Evaluación 2
42	DCLd	DCLglobal
66	DCLd	DCLglobal
67	DCLglobal	DCLd
82	DCLglobal	DCLglobal
83	DCLglobal	-
92	NDCL	DCLglobal

Nota. DCLa-ve = Deterioro Cognitivo Leve amnésico verbal; DCLa-vi = Deterioro Cognitivo Leve amnésico visual; DCLd = Deterioro Cognitivo Leve disejecutivo; DCL global = Deterioro Cognitivo Leve global; NDCL = No DCL.

5.2.2 Cuantificación 2ª evaluación

Preliminarmente al análisis de las diferencias entre los grupos, se comprobaron los supuestos de bondad de ajuste y homocedasticidad mediante el estadístico Shapiro-Wilk y prueba de Levene, respectivamente. Tras la comprobación de los supuestos señalados se decidió qué prueba era más adecuada para el contraste de diferencias entre grupos. Como se ilustra en la **Tabla 91C** (ver ANEXO III), el resultado de la prueba realizada para comprobar la bondad de ajuste indicó $p < .05$ para las tres variables analizadas: *Número de puntuaciones superiores al punto de corte para memoria visual*, *Número de puntuaciones superiores al punto de corte para memoria verbal* y *Número de puntuaciones superiores al punto de corte para función ejecutiva*.

La comprobación del supuesto de homocedasticidad puso de manifiesto igualdad de varianzas entre grupos para las tres variables ($p > .05$) (ANEXO III **Tabla 92C**)

Una vez se comprobaron los supuestos de normalidad e igualdad de varianzas, se decidió utilizar la prueba no paramétrica *chi cuadrado*. Tras la pertinente justificación

de la toma de decisiones, se exponen a continuación, los resultados obtenidos en la segunda evaluación. Tal y como puede verse en la **Tabla 79**, no se hallaron diferencias significativas entre los grupos DCL-E y DCL-C en los efectos de práctica en ninguna de las tres. En el ANEXO III en la **Tabla 93C** a la **Tabla 98C** se pueden apreciar las puntuaciones obtenidas por grupo de DCL, dominio cognitivo y participante en la 2ª evaluación.

Tabla 79. Frecuencias de puntuaciones obtenidas por el grupo DCL-E (n=9) y por el grupo DCL-C (n=5) por encima del punto de corte para la definición de efectos de práctica en el método neuropsicológico basado en los efectos de práctica. 2ª evaluación

Variables	DCL-E (n = 9)				DCL-C (n = 5)			χ^2	p	Tamaño del efecto ^b
	Nº de puntuaciones por dominio	Nº de puntuaciones obtenidas por el grupo DCL-E	Frecuencia de puntuaciones por encima del PC en el DCL-E	% puntuaciones por encima del PC	Nº de puntuaciones obtenidas por el grupo DCL-C	Frecuencia de puntuaciones por encima del PC en el DCL-C	% puntuaciones por encima del PC			
Memoria visual	3	27	13	48.15%	15	4	26.67%	1.846	.174	0.20
Memoria verbal	5	45	17	37.85%	25	12	48.00%	0.692	.405	0.09
Función ejecutiva	3	27	8	29.63%	15	2	13.33%	1.411	.234	0.18

Nota. DCL-E = Deterioro Cognitivo Leve Estable; DCL-C = Deterioro Cognitivo Leve Conversor; PC = Punto de Corte; χ^2 = Chi Cuadrado.

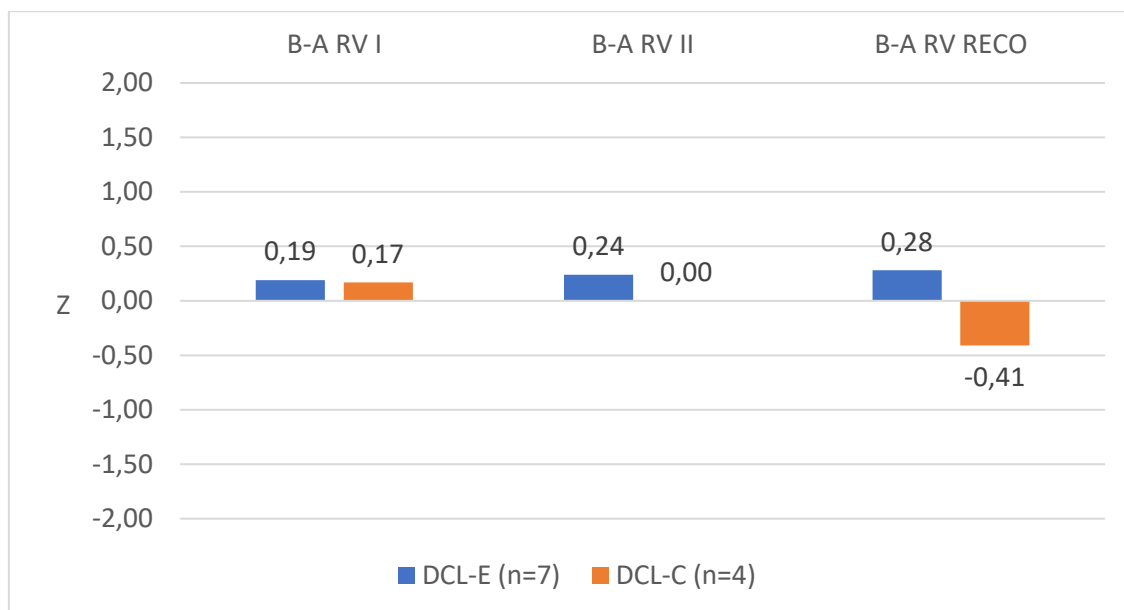
^aV de Cramer.

5.3 Resultados de las puntuaciones típicas y fenotipos cognitivos y de la caracterización del DCL objetivo en los grupos DCL-E y DCL-C en la 3ª evaluación

5.3.1. Fenotipo 3ª evaluación

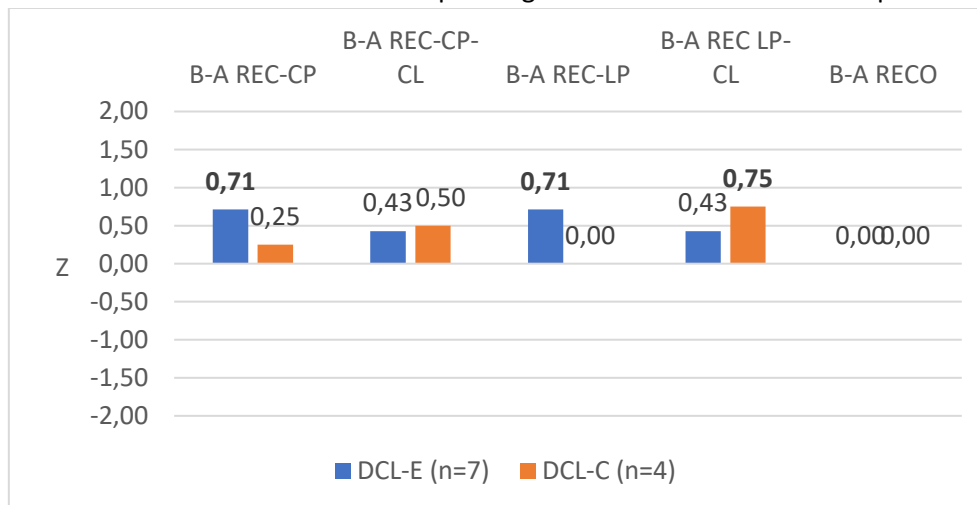
En la tercera evaluación, ninguno de los grupos mostró efectos de práctica en las pruebas de memoria visual (ver **Figura 62**). En referencia a la memoria verbal, el grupo DCL-C únicamente mostró beneficio en el rendimiento cognitivo por exposición repetida en *Recuerdo a Largo Plazo facilitado por Claves* (ver **Figura 63**). Por su parte, el DCL-E mostró efecto de práctica ($B-A \geq 0.66DE$) en las pruebas de *Recuerdo a Corto Plazo* y *Recuerdo a Largo Plazo* del TAVEC (ver **Figura 63**). Ninguno de los dos grupos mostró efectos de práctica en las pruebas de funciones ejecutivas (ver **Figura 64**).

Figura 62. Comparativa de la diferencia entre las puntuaciones típicas semanas A y B obtenidas por los grupos DCL-E (n=7) y DCL-C (n=4) en las pruebas de memoria visual. 3ª evaluación método neuropsicológico basado en los efectos de práctica



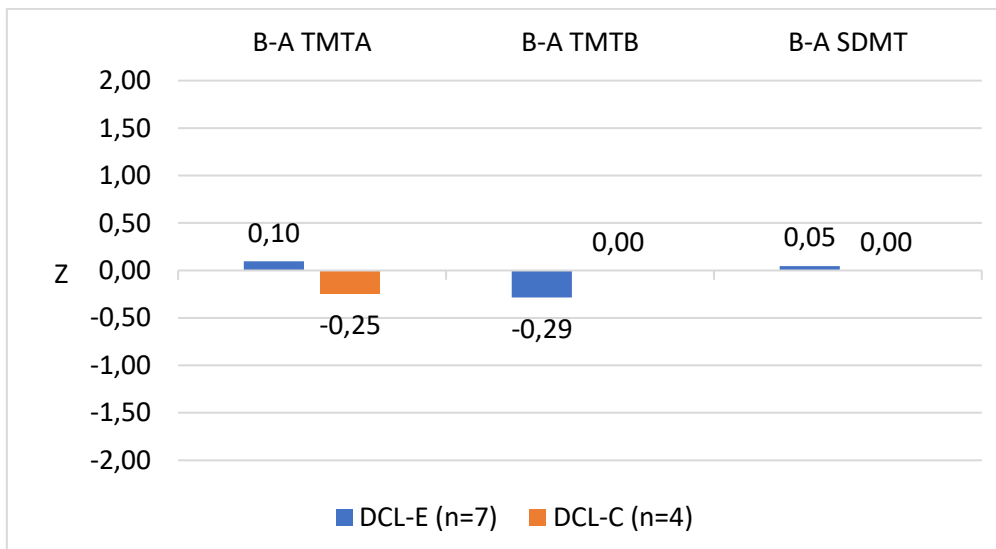
Nota. En negrita puntuaciones que superan punto de corte ($B-A \geq 0.66DE$). Todas las medidas incluidas pertenecen a la Escala de Memoria Wechsler-IV. RV I = Recuerdo Visual a Corto Plazo; RV II = Recuerdo Visual a Largo Plazo; RV RECO = Reconocimiento Visual, DCL-E = Deterioro Cognitivo Leve Estable; DCL-C = Deterioro Cognitivo Leve Conversor.

Figura 63. Comparativa de la diferencia entre las puntuaciones típicas semanas A y B obtenidas por los grupos DCL-E (n=7) y DCL-C (n=4) en las pruebas de memoria verbal. 3ª evaluación método neuropsicológico basado en los efectos de práctica



Nota. En negrita puntuaciones que superan punto de corte ($B-A \geq 0.66DE$). Todas las medidas incluidas pertenecen al Test Aprendizaje Verbal España Complutense. REC-CP = Recuerdo A Corto Plazo; REC-CP-CL = Recuerdo a Corto Plazo facilitado por Claves; REC-LP = Recuerdo a Largo Plazo; REC-LP-CL = Recuerdo a Largo Plazo facilitado por Claves; RECO = Reconocimiento; DCL-E = Deterioro Cognitivo Leve Estable; DCL-C = Deterioro Cognitivo Leve Conversor.

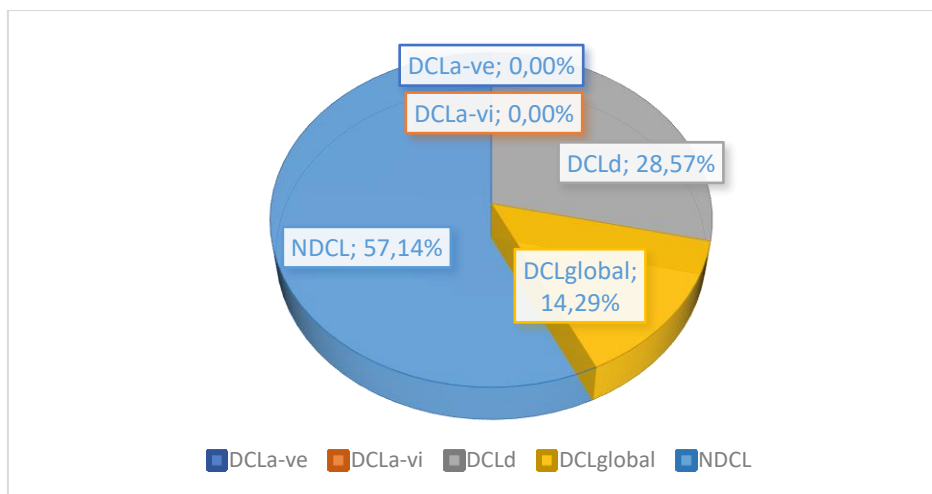
Figura 64. Comparativa de la diferencia entre las puntuaciones típicas semanas A y B obtenidas por los grupos DCL-E (n=7) y DCL-C (n=4) en las pruebas de funciones ejecutivas. 3ª evaluación método neuropsicológico basado en los efectos de práctica



Nota. En negrita puntuaciones que superan punto de corte ($B-A \geq 0.66DE$). TMTA = Trail Making Test A; TMTB = Trail Making Test B; SDMT = Test de Dígitos y Símbolos; DCL-E = Deterioro Cognitivo Leve Estable; DCL-C = Deterioro Cognitivo Leve Conversor.

Obtenidas las puntuaciones típicas se procedió a la caracterización cognitiva de cada participante a través del árbol de decisión del *método neuropsicológico basado en los efectos de práctica* (ver **Figura 15**). El grupo DCL-E (n = 7) estuvo formado principalmente por NDCL (n=4) (57.14%). Respecto a los subtipos DCL, el DCLd (n=2) (28.57%) y DCLglobal (n=1) (14.29%) fueron los fenotipos cognitivos más frecuentes (ver **Figura 65**).

Figura 65. Representación gráfica de los fenotipos cognitivos en el DCL-E (n=7).
3ª evaluación método neuropsicológico basado en los efectos de práctica



Nota. DCLa-ve = Deterioro Cognitivo Leve amnésico verbal; DCLa-vi = Deterioro Cognitivo Leve amnésico visual; DCLd = Deterioro Cognitivo Leve disejecutivo; DCL global = Deterioro Cognitivo Leve global; NDCL = No DCL.

En comparación con la segunda evaluación, se detectaron cuatro cambios de fenotipo lo que supuso una variabilidad del 66.00%. El fenotipo cognitivo más estable fue NDCL, produciéndose una conversión a DCLd y manteniendo la condición NDCL en el 75.00% de los casos. Respecto a los cambios observados en participantes previamente clasificados como DCL, se observó la evolución de un participante de DCLglobal a DCLd y de DCLa-ve a DCLglobal. Finalmente, un participante con DCLglobal mostró reversión a NDCL (ver **Tabla 80**).

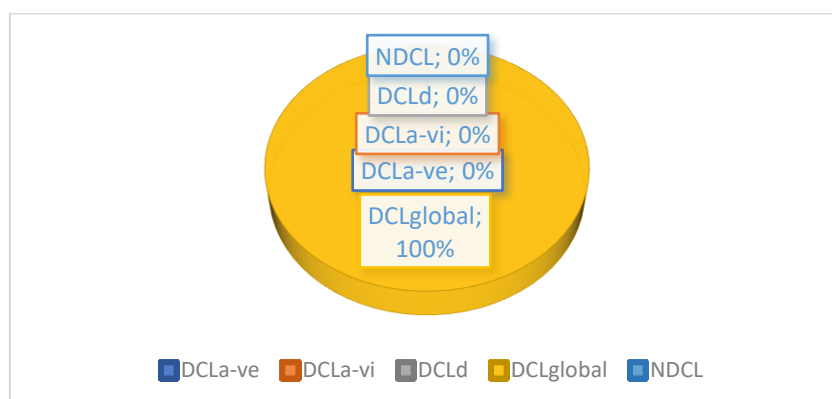
Tabla 80. Estabilidad e inestabilidad de los subtipos de DCL y NDCL clasificados en función del método neuropsicológico basado en los efectos de práctica en el grupo DCL-E. 3ª evaluación

Participante	Evaluación 1	Evaluación 2	Evaluación 3
48	NDCL	NDCL	DCLd
49	NDCL	DCLd	-
54	DCLglobal	-	-
57	DCLglobal	-	-
58	NDCL	DCLglobal	DCLd
59	DCLglobal	NDCL	NDCL
62	DCLglobal	-	-
64	NDCL	DCLa-ve	DCLglobal
69	DCLglobal	DCLglobal	-
71	DCLd	DCLglobal	NDCL
81	DCLd	NDCL	NDCL
84	DCLd	NDCL	NDCL

Nota. DCLa-ve = Deterioro Cognitivo Leve amnésico verbal; DCLa-vi = Deterioro Cognitivo Leve amnésico visual; DCLd = Deterioro Cognitivo Leve disejecutivo; DCL global = Deterioro Cognitivo Leve global; NDCL = No DCL..

El análisis de los fenotipos cognitivos obtenidos en el grupo DCL-C (n=4) determinó que el 100.00% de los participantes mostró un perfil cognitivo compatible con DCL global (ver **Figura 66**).

Figura 66. Representación gráfica de los fenotipos cognitivos en el DCL-C (n=4). 3ª evaluación método neuropsicológico basado en los efectos de práctica



Nota. DCLa-ve = Deterioro Cognitivo Leve amnésico verbal; DCLa-vi = Deterioro Cognitivo Leve amnésico visual; DCLd = Deterioro Cognitivo Leve disejecutivo; DCL global = Deterioro Cognitivo Leve global; NDCL = No DCL.

En comparación con la segunda evaluación, el grupo DCL-C no mostró ningún cambio en la tercera evaluación, manteniendo la misma caracterización que la obtenida en la evaluación anterior (ver **Tabla 81**).

Tabla 81. Estabilidad e inestabilidad de los subtipos de DCL y NDCL clasificados en función del método neuropsicológico basado en los efectos de práctica en el grupo DCL-C (n=4). 3ª evaluación

Participante	Evaluación 1	Evaluación 2	Evaluación 3
42	DCLd	DCLglobal	DCLglobal
66	DCLd	DCLglobal	DCLglobal
67	DCLglobal	DCLd	-
82	DCLglobal	DCLglobal	DCLglobal
83	DCLglobal	-	-
92	NDCL	DCLglobal	DCLglobal

Nota. DCLa-ve = Deterioro Cognitivo Leve amnésico verbal; DCLa-vi = Deterioro Cognitivo Leve amnésico visual; DCLd = Deterioro Cognitivo Leve disejecutivo; DCL global = Deterioro Cognitivo Leve global; NDCL = No DCL.

5.3.2 Cuantificación 3ª evaluación

De forma preliminar a la selección de pruebas estadísticas idóneas y el posterior análisis de las diferencias entre grupos se comprobó el cumplimiento de los supuestos de normalidad y de igualdad de varianzas para cada una de las variables a estudio. Para ello, se utilizó el estadístico Shapiro-Wilk, para examinar la bondad de ajuste, y la prueba de Levene para determinar el supuesto de homocedasticidad. Los resultados obtenidos señalaron que la variable *Número de puntuaciones superiores al punto de corte para la memoria visual* y *Número de puntuaciones superiores al punto de corte para función ejecutiva* no se ajustaron al modelo de distribución normal ($S-W = 0,724(11)$, $p = .001$; $S-W = 0,754(11)$, $p = .002$). Por el contrario, la variable *Número de puntuaciones superiores al punto de corte para memoria verbal* se ajustó a la distribución normal ($p > .05$) (ver ANEXO III **Tabla 99C**).

Tras comprobar el supuesto de normalidad se procedió a comprobar la igualdad de varianzas entre los grupos DCL-E y DCL-C. La prueba de Levene señaló resultados estadísticamente significativos ($p > .05$) tanto para la variable *Número de puntuaciones superiores al punto de corte para memoria visual* como para *Número de puntuaciones*

superiores al punto de corte para memoria verbal. Para la variable *Número de puntuaciones superiores al punto de corte para función ejecutiva* no hubo suficientes parejas de dispersión/nivel exclusivas para calcular el estadístico de Levene. Se aceptó igualdad de varianzas para ambas variables entre grupos (ver ANEXO III **Tabla 100C**).

Tras los análisis preliminares, se optó utilizar para la prueba *chi cuadrado* para analizar la frecuencia de puntuaciones que superaron el punto de corte que definió la existencia de efecto de práctica. Se describen a continuación los resultados obtenidos.

La variable tipo de DCL influyó en la frecuencia de puntuaciones que superaron el punto de corte definitorio para la presencia de efectos de práctica en memoria verbal y funciones ejecutivas. El grupo DCL-C mostró una menor frecuencia de puntuaciones que superaron el punto de corte en ambos dominios cognitivos en comparación con el grupo DCL-E. Respecto a la memoria verbal, el grupo DCL-C manifestó efectos de práctica en 5 de 20 puntuaciones posibles (25.00%) frente 18 de 35 (51.43%) obtenido por el DCL-E (ver **Tabla 83**). Esta diferencia fue marginalmente significativa ($\chi^2 = 3.653$ $p = .056$ $v = 0.25$) (ver **Tabla 82**). No se obtuvieron diferencias significativas en las frecuencias de puntuaciones en las que se obtuvieron efectos de práctica entre grupos en memoria visual. En referencia a las en las pruebas asociadas a funciones ejecutivas, se constató la ausencia del efecto de práctica en el grupo DCL-C que contrastó con la presencia del efecto de práctica en 7 de 21 puntuaciones posibles (33.33%) en el grupo DCL-E (ver **Tabla 84**). La diferencia de frecuencias de efectos de práctica entre grupos en las pruebas de funciones ejecutiva fue significativa ($\chi^2 = 5.076$ $p = .024$ $v = 0.39$) (ver **Tabla 82**).

Tabla 82. Frecuencias de puntuaciones obtenidas por el grupo DCL-E (n=7) y por el grupo DCL-C (n=4) por encima del punto de corte para la definición de efecto de práctica en el método neuropsicológico basado en los efectos de práctica. 3ª evaluación

Variables	DCL-E (n =7)				DCL-C (n = 4)			χ^2	p	Tamaño del efecto ^b
	Nº de puntuaciones por dominio	Nº de puntuaciones obtenidas por el grupo DCL-E	Frecuencia de puntuaciones por encima del PC en el DCL-E	% puntuaciones por encima del PC	Nº de puntuaciones obtenidas por el grupo DCL-C	Frecuencia de puntuaciones por encima del PC en el DCL-C	% puntuaciones por encima del PC			
Memoria visual	3	21	7	33.33%	12	3	25.00%	0.251	.616	0.08
Memoria verbal	5	35	18	51.43%	20	5	25.00%	3.653	.056	0.25
Función ejecutiva	3	21	7	33.33%	12	0	0.00%	5.076	.024	0.39

Nota. DCL-E = Deterioro Cognitivo Leve Estable; DCL-C = Deterioro Cognitivo Leve Conversor; PC = Punto de Corte; χ^2 = Chi Cuadrado.

^aV de Cramer.

Tabla 83. Tabla de contingencia 2x2 de las puntuaciones obtenidas por debajo y por encima del punto de corte para el dominio memoria verbal en la 3ª evaluación del método neuropsicológico basado en los efectos de práctica

		DCL		
		DCL-E (n=7)	DCL-C (n=4)	
Puntuaciones en las pruebas de memoria verbal	Por debajo 0.66	17	15	32
	Por encima 0.66	18	5	23
		35	20	55

Nota. DCL = Deterioro Cognitivo Leve; DCL-E = Deterioro Cognitivo Leve Estable; DCL-C = Deterioro Cognitivo Leve Conversor.

Tabla 84. Tabla de contingencia 2x2 de las puntuaciones obtenidas por debajo y por encima del punto de corte para el dominio funciones ejecutivas en la 3ª evaluación del método neuropsicológico basado en los efectos de práctica

		DCL		
		DCL-E (n=7)	DCL-C (n=4)	
Puntuaciones en las pruebas de funciones ejecutivas	Por debajo 0.66	14	12	26
	Por encima 0.66	7	0	7
		21	12	33

Nota. DCL = Deterioro Cognitivo Leve; DCL-E = Deterioro Cognitivo Leve Estable; DCL-C = Deterioro Cognitivo Leve Conversor.

En ANEXO III en la **Tabla 101C** a la **Tabla 106C** se pueden observar las puntuaciones obtenidas cada grupo de DCL, dominio cognitivo y participante en la 3ª evaluación del método neuropsicológico basado en los efectos de práctica.

En síntesis, los resultados del análisis de los efectos de práctica en la última evaluación pusieron de manifiesto una mayor tendencia a presentar dichos efectos por parte del grupo DCL-E tanto en las pruebas de memoria verbal como en las de funciones ejecutivas. Por el contrario, el grupo DCL-C manifestó un menor efecto de práctica en las pruebas de memoria visual y verbal, así como en las pertenecientes al dominio función ejecutiva. Estas diferencias fueron significativas entre grupos para memoria verbal y funciones ejecutivas un año antes de la conversión a EA.

6. Análisis longitudinal a través de los métodos de evaluación neuropsicológicos estudiados a lo largo de las tres evaluaciones

En este apartado se analizan únicamente los resultados que resultaron significativos. En este caso, fueron el método neuropsicológico actuarial restrictivo y el método neuropsicológico basado en los efectos de práctica.

6.1. Análisis longitudinal a través del método neuropsicológico actuarial restrictivo

Se compararon los cambios en las frecuencias de puntuaciones por debajo y por encima del punto de corte en diferentes momentos temporales del seguimiento. De tal forma, que cada participante resultó ser su propia condición control y se realizaron comparaciones apareadas entre evaluaciones para constatar la existencia de variaciones o estabilidad en el funcionamiento cognitivo tanto en el grupo de DCL-E como en el grupo DCL-C.

Dadas las comprobaciones realizadas previamente para los supuestos de normalidad y homogeneidad de la varianza, para el análisis de las variables se optó por el uso de pruebas no paramétricas como el *Test de McNemar* para muestras relacionadas o en su defecto la *Distribución Binomial* cuando el número de cambios de una condición a otra es menor a 25.

El DCL-E, en comparación con el DCL-C, presentó un menor número medio de pruebas por dominio cognitivo situado por debajo del punto de corte (-1.50DE) a lo largo de las tres evaluaciones (ver **Tabla 85** y **Tabla 86**). Además, en ambos grupos se observó que tanto el número de pruebas que quedaron por debajo del punto de corte se mantuvo relativamente constante a lo largo de las tres evaluaciones con oscilaciones que no superaron más de una prueba entre evaluaciones (ver **Figura 67, 68, 69, 70 y 71**).

Tabla 85. Número medio de pruebas por debajo del punto de corte obtenido por el grupo DCL-E en el método neuropsicológico actuarial restrictivo a lo largo de las tres evaluaciones

Variables	Número de pruebas	1ª Evaluación	2ª Evaluación	3ª Evaluación
		DCL-E (n = 17)	DCL-E (n = 15)	DCL-E (n = 12)
		Md (P ₂₅ -P ₇₅) M (DT)	Md (P ₂₅ -P ₇₅) M (DT)	Md (P ₂₅ -P ₇₅) M (DT)
Aprendizaje y memoria verbal episódica	6	0.00 (0.00-1.50)	1.00 (0.00-1.00)	0.00 (0.00-0.00)
Función Ejecutiva	5	0.00 (0.00-2.00)	0.00 (0.00-1.00)	0.00 (0.00-1.00)
Praxias	11	1.00 (0.00-1.50)	0.00 (0.00-0.00)	1.00 (0.00-1.50)
Gnosias ^a	1	0.70 (0.46)	0.60 (0.50)	0.92 (0.27)
Lenguaje	4	1.00 (1.00-3.00)	1.00 (0.00-3.00)	1.00 (1.00-2.50)

Nota. M = Media; Mdn = Mediana; DT = Desviación típica; P₂₅-P₇₅ = Rango intercuartílico DCL-E = Deterioro Cognitivo Leve Estable; DCL-C = Deterioro Cognitivo Leve Conversor.

^aVariable que se ajusta a la normalidad.

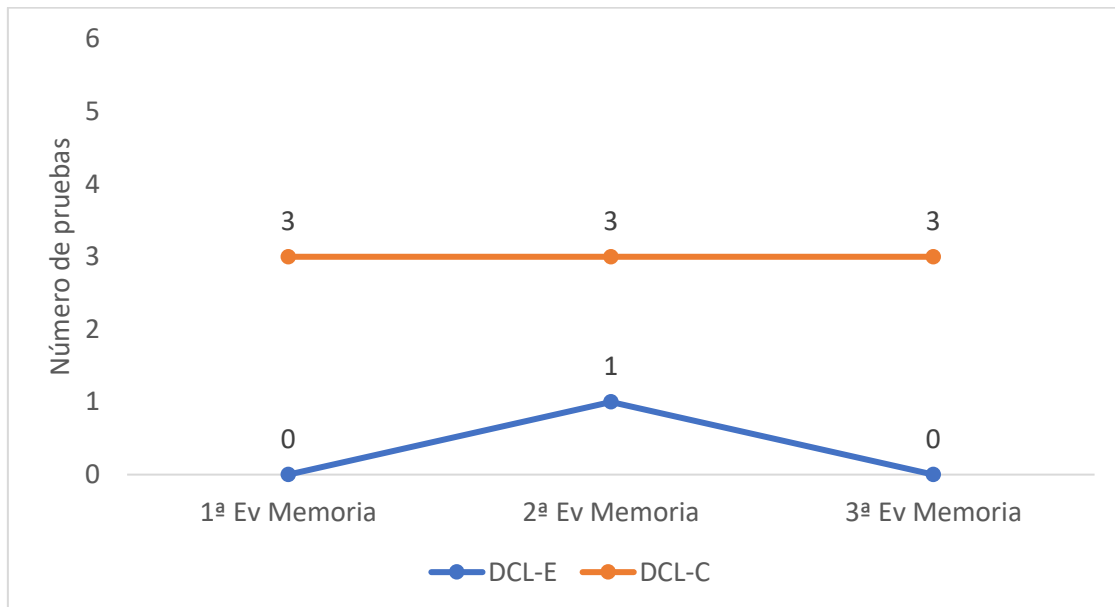
Tabla 86. Número medio de pruebas por debajo del punto de corte obtenido por el grupo DCL-C en el método neuropsicológico actuarial restrictivo a lo largo de las tres evaluaciones

Variables	Número de pruebas	1ª Evaluación	2ª Evaluación	3ª Evaluación
		DCL-C (n = 7)	DCL-C (n = 7)	DCL-C (n = 7)
		Md (P ₂₅ -P ₇₅) M (DT)	Md (P ₂₅ -P ₇₅) M (DT)	Md (P ₂₅ -P ₇₅) M (DT)
Aprendizaje y memoria verbal episódica	6	3.00 (1.00-5.00)	3.00 (1.00-4.00)	3.00 (1.00-4.00)
Función Ejecutiva	5	2.00 (2.00-2.00)	1.00 (0.00-4.00)	1.00 (0.00-2.00)
Praxias	11	1.00 (0.00-2.00)	1.00 (0.00-5.00)	1.00 (0.00-2.00)
Gnosias ^a	1	1.00 (0.00)	1.00 (0.00)	1.00 (0.00)
Lenguaje	4	2.00 (1.00-3.00)	3.00 (2.00-4.00)	2.00 (2.00-4.00)

Nota. M = Media; Mdn = Mediana; DT = Desviación típica; P₂₅-P₇₅ = Rango intercuartílico DCL-E = Deterioro Cognitivo Leve Estable; DCL-C = Deterioro Cognitivo Leve Conversor.

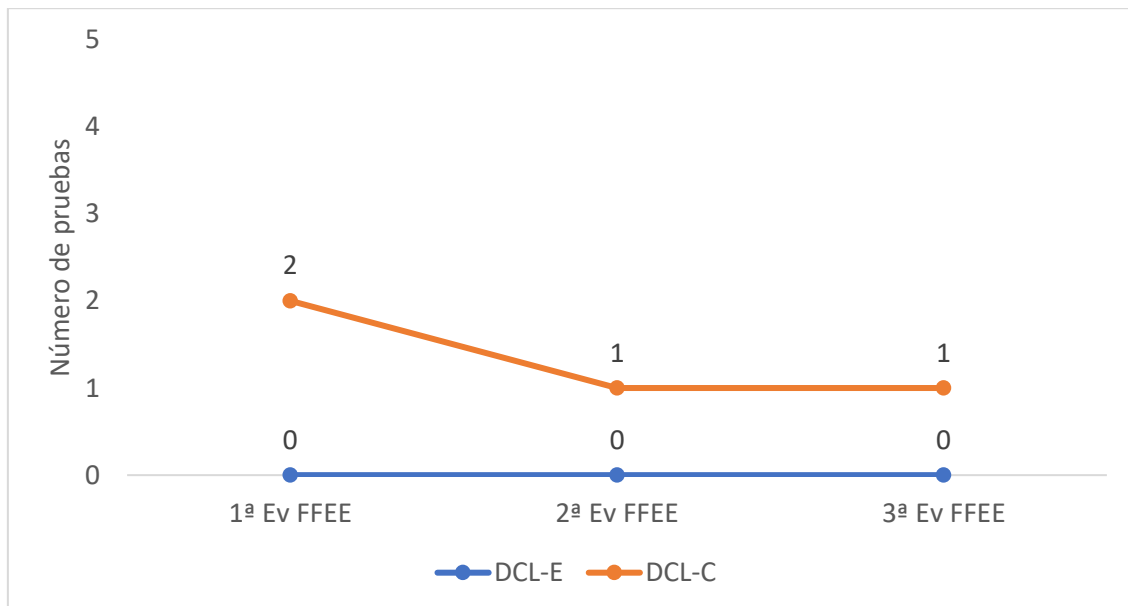
^aVariable que se ajusta a la normalidad.

Figura 67. Número medio de pruebas por debajo de $-1.50DE$ en el dominio aprendizaje y memoria verbal episódica en cada una de las evaluaciones para los grupos DCL-E y DCL-C



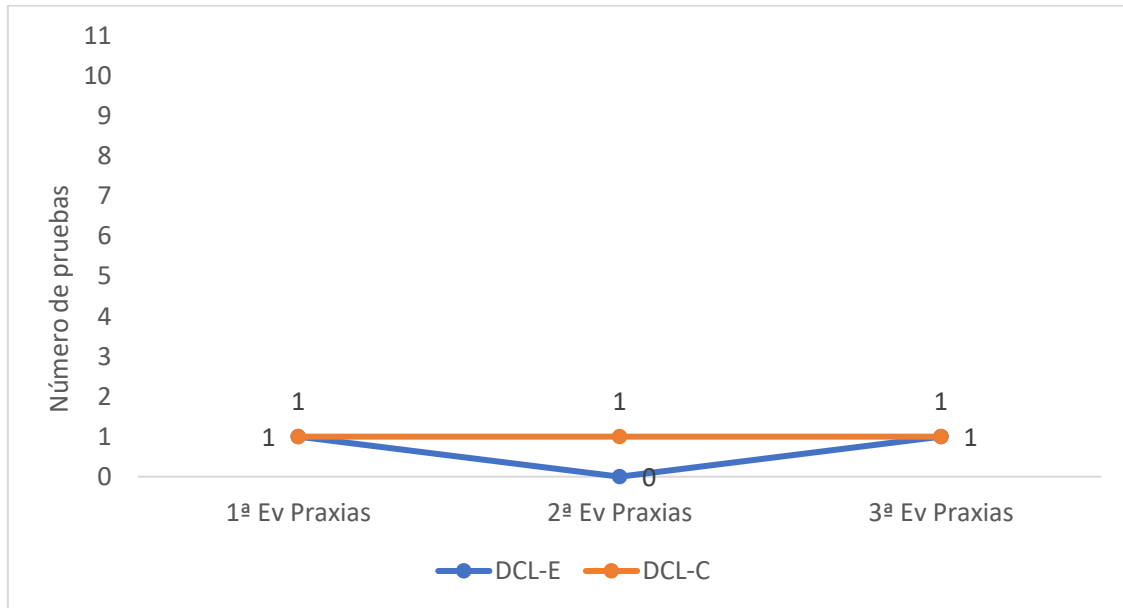
Nota. Ev = Evaluación; DCL-E = Deterioro Cognitivo Leve Estable; DCL-C = Deterioro Cognitivo Leve Conversor.

Figura 68. Número medio de pruebas por debajo de $-1.50DE$ en el dominio funciones ejecutivas en cada una de las evaluaciones para los grupos DCL-E y DCL-C



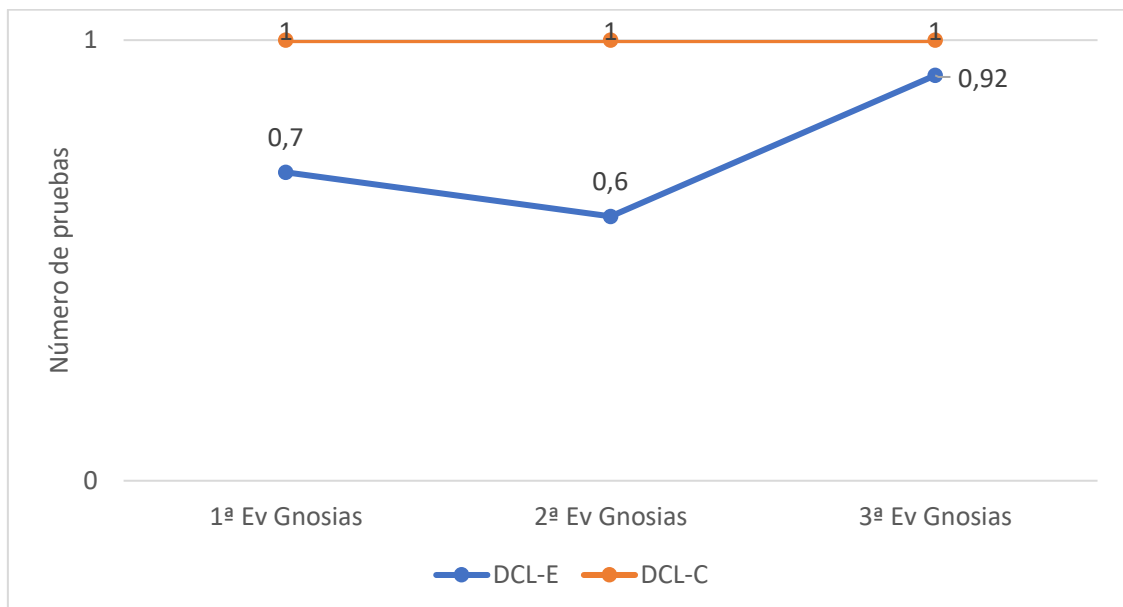
Nota. Ev = Evaluación; DCL-E = Deterioro Cognitivo Leve Estable; DCL-C = Deterioro Cognitivo Leve Conversor.

Figura 69. Número medio de por debajo de $-1.50DE$ en el dominio praxias en cada una de las evaluaciones para los grupos DCL-E y DCL-C



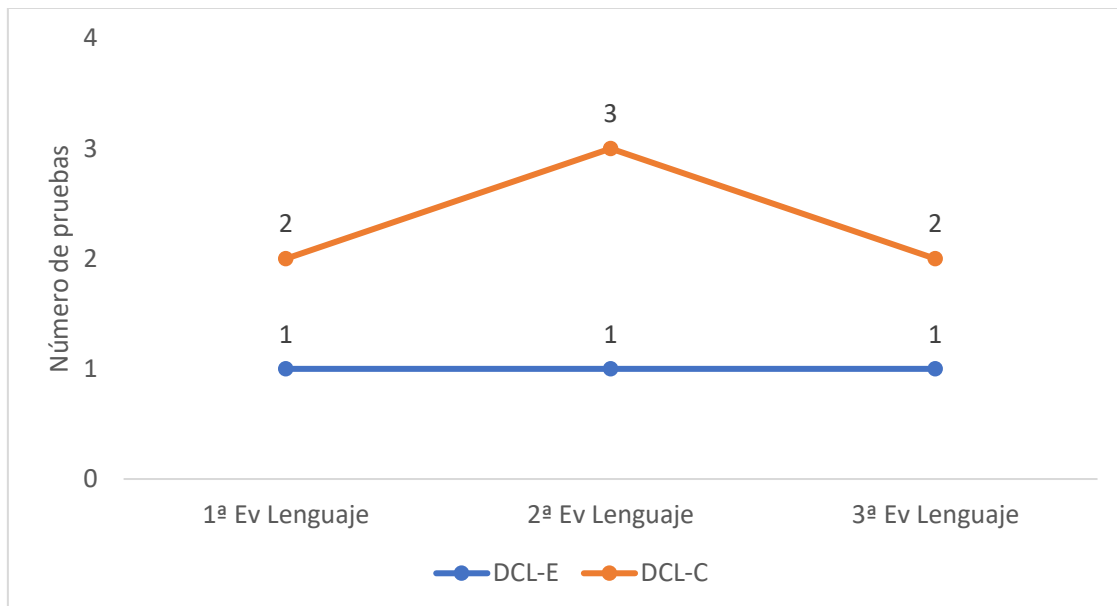
Nota. Ev = Evaluación; DCL-E = Deterioro Cognitivo Leve Estable; DCL-C = Deterioro Cognitivo Leve Conversor.

Figura 70. Número medio de pruebas por debajo de $-1.50DE$ en el dominio gnosias en cada una de las evaluaciones para los grupos DCL-E y DCL-C



Nota. Ev = Evaluación; DCL-E = Deterioro Cognitivo Leve Estable; DCL-C = Deterioro Cognitivo Leve Conversor.

Figura 71. Número medio de pruebas por debajo de $-1.50DE$ en el dominio lenguaje en cada una de las evaluaciones para los grupos DCL-E y DCL-C



Nota. Ev = Evaluación; DCL-E = Deterioro Cognitivo Leve Estable; DCL-C = Deterioro Cognitivo Leve Conversor.

La comparación de cambios de frecuencias de puntuaciones por debajo del punto de corte entre evaluaciones (1ª vs 2ª; 2ª vs 3ª y 1ª vs 3ª) no fue significativa en el grupo DCL-E para los dominios cognitivos aprendizaje y memoria verbal episódica, función ejecutiva, praxias, gnosias y lenguaje (ver en ANEXO III **Tabla 107C a Tabla 121C**).

En referencia al DCL-C, no se hallaron diferencias significativas en los cambios de frecuencias de puntuaciones por debajo del punto de corte en las comparaciones entre evaluaciones 2ª vs 3ª y 1ª vs 3ª del dominio aprendizaje y memoria verbal episódica (ver ANEXO III **Tabla 122C y Tabla 123C**), para todas las comparaciones en praxias (ver ANEXO III **Tabla 124C, Tabla 125C y Tabla 126C**) y entre las evaluaciones 2ª vs 3ª y 1ª vs 3ª en gnosias (ver ANEXO III **Tabla 127C y Tabla 128C**). La comparación entre evaluaciones no pudo calcularse al presentar los mismos valores en ambas variables en los dominios cognitivos función ejecutiva y lenguaje. Por la misma razón, no se calculó la variación entre 1ª vs 2ª evaluación para los dominios memoria y gnosias.

En resumen, el método neuropsicológico actuarial restrictivo mostró consistencia en la detección de los subtipos DCL-E y DCL-C, no mostrando variaciones en las frecuencias de puntuaciones por debajo del punto de corte a lo largo de las tres evaluaciones. Este

resultado podría ser indicativo de robustez en la detección del DCL-E y DCL-C del método neuropsicológico actuarial restrictivo frente a otros métodos neuropsicológicos incluso tres años antes de la conversión a EA. Se discuten las implicaciones diagnósticas y pronósticas en el apartado discusión.

6.2. Análisis longitudinal de los efectos de práctica

En esta sección se presentan los análisis que tuvieron como objetivo comparar las alteraciones en la frecuencia de las puntuaciones por debajo y por encima del punto de corte en varios momentos durante el período de seguimiento. Esto permitió utilizar a cada participante como su propia condición de control y facilitó el establecimiento de comparaciones pareadas entre las evaluaciones, lo que permitió verificar la presencia de variaciones o estabilidad en el funcionamiento cognitivo de ambos grupos de DCL

Dadas las comprobaciones realizadas previamente para los supuestos de normalidad y homogeneidad de la varianza, para el análisis de las variables se optó por el uso de pruebas no paramétricas como el *Test de McNemar* para muestras relacionadas o en su defecto la *Distribución Binomial* cuando el número de cambios de una condición a otra fue menor a 25.

Como puede verse en la **Tabla 87**, el grupo DCL-E mostró disminución en el número medio de pruebas en las que se obtuvo efecto de práctica en memoria visual y verbal entre la 1ª y 2ª evaluación, mientras que presentó estabilidad en los efectos de práctica obtenidos en el número de pruebas de funciones ejecutivas a lo largo de las tres evaluaciones. Además, entre la 2ª y 3ª evaluación, los efectos de práctica obtenidos tanto en memoria visual como verbal se mantuvieron estables. Por otra parte, el grupo DCL-C disminuyó en el número medio de pruebas que mostraron efectos de práctica tanto en las pruebas que compusieron el dominio memoria verbal como función ejecutiva (ver **Tabla 88**). Las pruebas de función ejecutiva fueron las primeras en perder el efecto de práctica entre la 1ª y 2ª evaluación, sin recuperar el beneficio de la exposición repetida a las mismas pruebas en la 3ª evaluación. Por otra parte, la memoria verbal del grupo DCL-C mantuvo el efecto de práctica entre la 1ª y 2ª evaluación para disminuir en la 3ª evaluación antes de la conversión a EA. Finalmente, la memoria visual

perdió el efecto de práctica en la 2ª evaluación, pero recuperó el número medio de pruebas en las que se constató la presencia de efectos de práctica, igualando los niveles hallados en la 1ª evaluación. Véanse las **Figuras 72, 73 y 74** para una comparación gráfica de la evolución del número medio de pruebas en las que se obtuvieron efectos de práctica en ambos grupos de DCL.

Tabla 87. Número medio de pruebas por encima del punto de corte obtenido por el grupo DCL-E en el método neuropsicológico basado en los efectos de práctica a lo largo de las tres evaluaciones

Variables	Número de pruebas	1ª Evaluación	2ª Evaluación	3ª Evaluación
		DCL-E (n = 12) Md (P ₂₅ -P ₇₅) M (DT)	DCL-E (n = 10) Md (P ₂₅ -P ₇₅) M (DT)	DCL-E (n = 7) Md (P ₂₅ -P ₇₅) M (DT)
Memoria Visual	3	1.50 (0.75-2.00)	1.00 (1.00-2.00)	1.00 (1.00-1.00)
Memoria Verbal	5	3.00 (1.75-3.25)	2.00 (1.00-3.00)	2.00 (1.50-3.00)
Función Ejecutiva	3	1.00 (0.00-1.25)	1.00 (1.00-1.00)	1.00 (0.50-1.50)

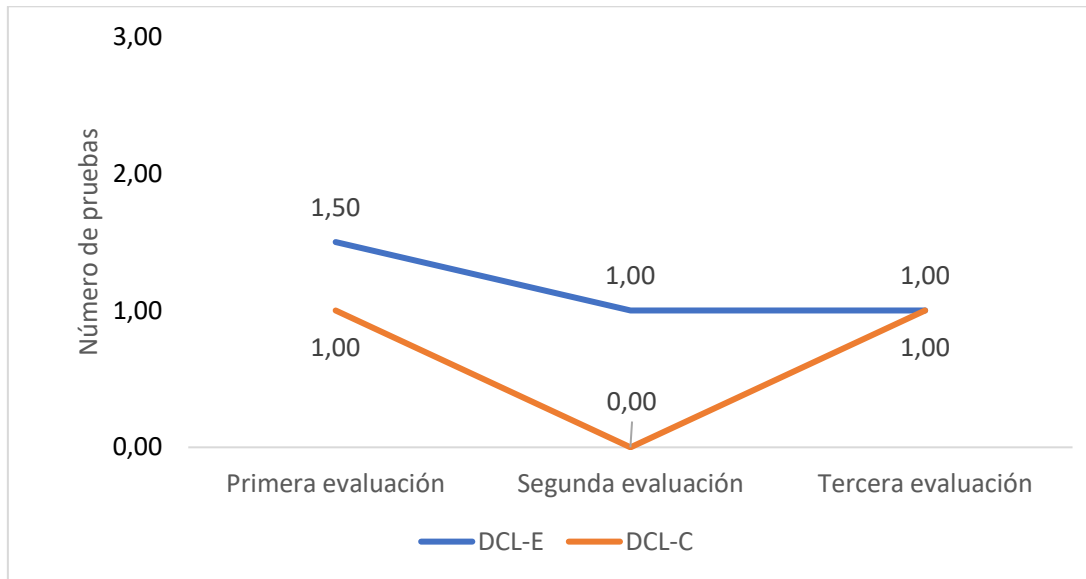
Nota. M = Media; Mdn = Mediana; DT = Desviación típica; P₂₅-P₇₅ = Rango intercuartílico DCL-E = Deterioro Cognitivo Leve Estable; DCL-C = Deterioro Cognitivo Leve Conversor.

Tabla 88. Número medio de pruebas por encima del punto de corte obtenido por el grupo DCL-C en el método neuropsicológico basado en los efectos de práctica a lo largo de las tres evaluaciones.

Variables	Número de pruebas	1ª Evaluación	2ª Evaluación	3ª Evaluación
		DCL-C (n = 6) Md (P ₂₅ -P ₇₅) M (DT)	DCL-C (n = 5) Md (P ₂₅ -P ₇₅) M (DT)	DCL-C (n = 4) Md (P ₂₅ -P ₇₅) M (DT)
Memoria Visual	3	1.00 (1.00-2.50)	0.00 (0.00-2.00)	1.00 (0.75-1.00)
Memoria Verbal	5	3.00 (1.50-3.00)	3.00 (2.00-3.00)	1.00 (0.00-2.25)
Función Ejecutiva	3	0.50 (0.00-1.00)	0.00 (0.00-1.00)	0.00 (0.00-0.00)

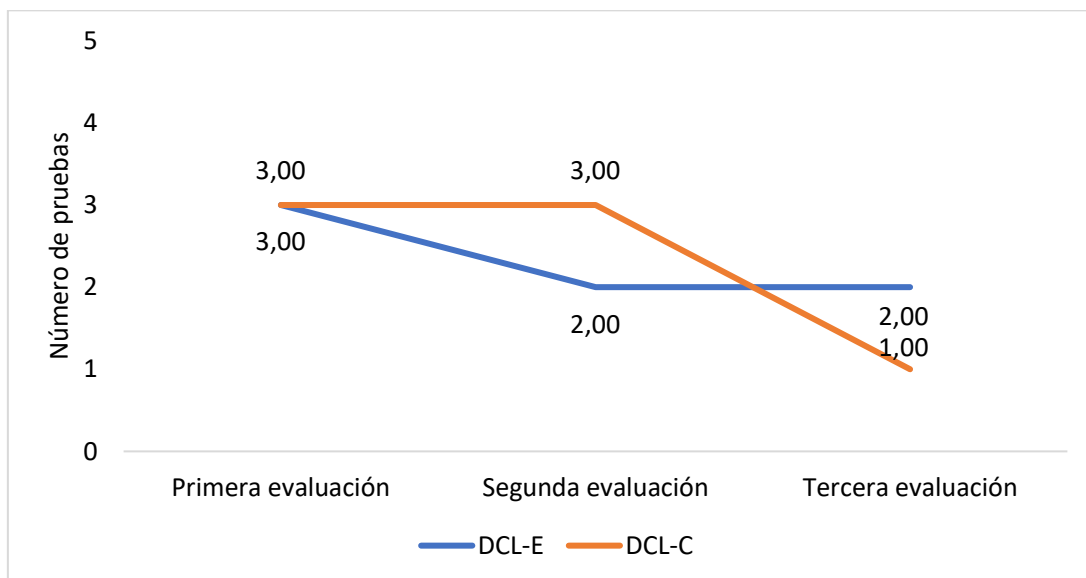
Nota. M = Media; Mdn = Mediana; DT = Desviación típica; P₂₅-P₇₅ = Rango intercuartílico DCL-E = Deterioro Cognitivo Leve Estable; DCL-C = Deterioro Cognitivo Leve Conversor.

Figura 72. Evolución del número medio de pruebas en las que se hallaron efectos de práctica para las pruebas de memoria visual en los grupos DCL-E y DCL-C a lo largo de las tres evaluaciones



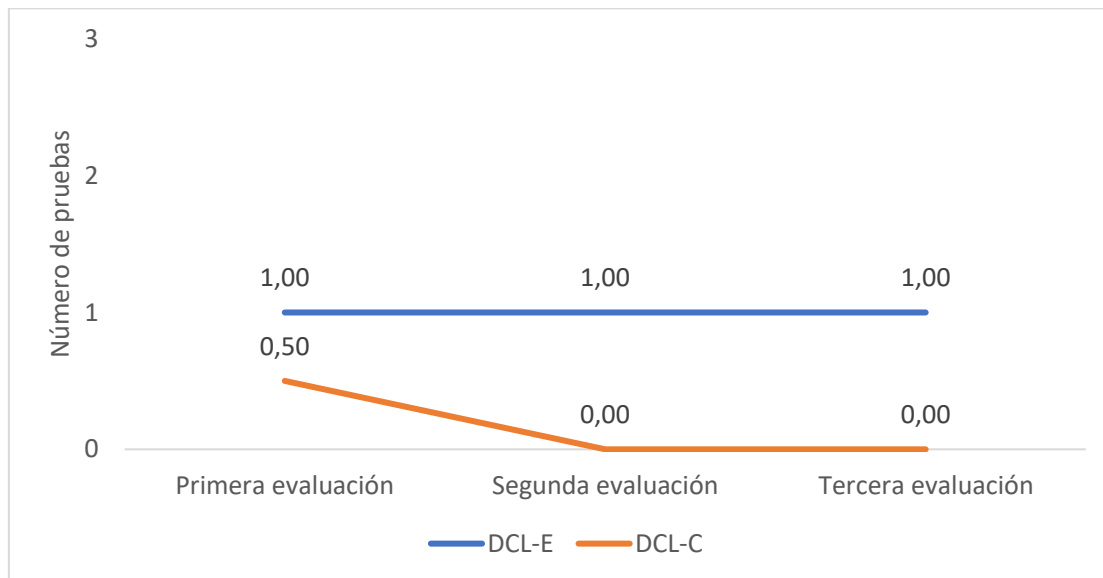
Nota. DCL-E = Deterioro Cognitivo Leve Estable; DCL-C = Deterioro Cognitivo Leve Conversor.

Figura 73. Evolución del número medio de pruebas en las que se hallaron efectos de práctica para las pruebas de memoria verbal en los grupos DCL-E y DCL-C a lo largo de las tres evaluaciones



Nota. DCL-E = Deterioro Cognitivo Leve Estable; DCL-C = Deterioro Cognitivo Leve Conversor.

Figura 74. Evolución del número medio de pruebas en las que se hallaron efectos de práctica para las pruebas de funciones ejecutivas en los grupos DCL-E y DCL-C a lo largo de las tres evaluaciones



Nota. DCL-E = Deterioro Cognitivo Leve Estable; DCL-C = Deterioro Cognitivo Leve Conversor.

La comparación de cambio de frecuencias de efectos de práctica entre evaluaciones (1ª vs 2ª; 2ª vs 3ª y 1ª vs 3ª) no fue significativa para memoria visual (ver ANEXO III **Tabla 129C, 130C y 131C**), verbal (ver ANEXO III **Tabla 131C, 132C y 133C**) ni en funciones ejecutivas (ver ANEXO III **Tabla 134C, 135C y 136C**) en el DCL-E.

En referencia a la comparación de cambio de frecuencias de efectos de práctica entre evaluaciones (1ª vs 2ª; 2ª vs 3ª y 1ª vs 3ª) en el grupo DCL-C no fue significativa para memoria visual (ver ANEXO III **Tabla 138C, 139C y 140C**), verbal (ver ANEXO III **Tabla 141C y 142C**) ni funciones ejecutivas (ver ANEXO III **Tabla 143C, 144C y 145C**). La comparación entre la 1ª y 2ª evaluación para las pruebas de memoria verbal no pudo calcularse porque ambas variables no son dicotómicas con los mismos valores.

En resumen, desde una perspectiva longitudinal los resultados obtenidos indicaron que la presencia de efectos de práctica permanece relativamente invariable en el grupo DCL-E tanto para las pruebas de memoria visual y verbal como para las funciones ejecutivas. En contraste, los efectos de práctica disminuyeron según avanzó el seguimiento y el

deterioro cognitivo en el grupo DCL-C en las pruebas de memoria verbal, visual y funciones ejecutivas. Además, en el grupo DCL que convirtió a EA se pudo observar cómo la pérdida de efectos de práctica en las evaluaciones posteriores no se lograba recuperar en la evaluación siguiente. La comparación de frecuencias de efectos de práctica entre evaluaciones no fue significativa en ninguna de las comparaciones (ver ANEXO III), para ninguno de los dominios cognitivos, en ninguno de los dos grupos de DCL. Las implicaciones de estos resultados se discuten en la discusión.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

El presente trabajo de investigación ha tenido como objetivo general analizar la capacidad de detección del DCL Conversor a Enfermedad de Alzheimer a través de tres métodos de evaluación neuropsicológicos a lo largo de un seguimiento longitudinal de tres años.

1. Identificar la proporción de casos de DCL que convierten a EA a lo largo del seguimiento longitudinal

La muestra de este estudio estuvo compuesta por 61 participantes con diagnóstico clínico reciente de DCL. Tras finalizar el seguimiento longitudinal de tres años, 20 personas desarrollaron EA dando lugar a una prevalencia del 32.79% y a una tasa de conversión anual media del 10.93%. Por otra parte, 41 participantes no evolucionaron a EA (67.21%) y se mantuvieron con el diagnóstico inicial de DCL.

Los resultados obtenidos en esta investigación se encuentran en consonancia con los resultados comunicados en el metaanálisis de Hu et al. (2017). De acuerdo con los autores, en muestras clínicas se ha observado que la estabilidad del DCL oscila entre 34-54% de los casos, mientras que la conversión a EA se sitúa entre 27-43% de los participantes. A su vez, los autores indican que dos de los principales factores que contribuyen a la conversión a EA son la edad y ser mujer. En el presente estudio, se observó que el grupo de edad mayoritario fue el situado en la franja de edad de 71-75 años (36.07% de la muestra) y las mujeres constituyeron 59.02% de los participantes. A pesar de no hallarse diferencias significativas en la variable sexo y edad entre los subgrupos de DCL, en el subgrupo DCL-C (n=20) se observa un mayor número de mujeres (n =12) (60.00%) que de hombres (n=8) (40.00%). En referencia a la variable edad, las mujeres que desarrollaron EA tenían 76 años mientras que los hombres eran ligeramente mayores 77,75 años al inicio del seguimiento. Este resultado sigue la línea de resultados previos que señalan mayor riesgo de deterioro cognitivo en mujeres cuando concurre con edad avanzada (Ferretti et al., 2018; Lee et al., 2023; Li et al., 2016; Sindi et al., 2021).

El resultado de la tasa de conversión anual media de DCL a EA fue del 10.93%. Dicha cifra de conversión se sitúa entre las tasas de conversión anual halladas previamente en muestras clínicas (7.5-16.5%) (Mitchell y Shiri-Feshki, 2009; Ward et al., 2013).

Los resultados obtenidos son parcialmente similares a los obtenidos por otros estudios realizados en nuestro país con seguimientos longitudinales que se encuentran entre dos y tres años. En un estudio de seguimiento a tres años de una muestra comunitaria de 105 participantes se detectó una tasa de conversión de 22.85% y una estabilidad del 77.14% (García-Herranz et al., 2016). Estos datos son equivalentes a los hallados en la presente tesis y las mínimas diferencias observadas, como un mayor y menor porcentaje de DCL-E y DCL-C respectivamente, podrían deberse a la procedencia de las muestras de participantes y factores sociodemográficos; menor edad y mayor nivel educativo. En otro estudio de seguimiento de dos años de una cohorte clínica (n = 33), se detectó DCL-E en el 63.63% de los casos mientras que el 36.36% se clasificó como DCL-C al progresar a demencia al final del seguimiento (López et al., 2016). En un estudio de seguimiento de tres años de duración en una muestra clínica de 205 participantes (121 participantes con DCL), se constató que el 19.01% de los DCL convirtieron a demencia mientras que el 80.99% se mantuvo como DCL-E (Picón et al., 2019). Los datos de conversión y estabilidad comunicados por los autores contrastan con los hallados en el presente estudio. Las diferencias sociodemográficas entre muestras podrían explicar potencialmente las diferencias entre resultados. A pesar de que ambas muestras proceden de entornos clínicos, la muestra de Picón y colaboradores presentó en término medio más años de educación y menor edad que la muestra del presente estudio.

En resumen, los datos de conversión y estabilidad hallados en la muestra de DCL se sitúan en consonancia con los datos publicados anteriormente en muestras clínicas. En la comparación con estudios realizados en nuestro país se puede observar la existencia de datos de estabilidad superiores y de conversión menores. Estas diferencias se observan principalmente en estudios con tamaño muestral grande (n>100). Además, algunos factores como la edad de los participantes y los años de educación podrían explicar potencialmente algunas de las diferencias halladas.

2. Examinar la existencia de fenotipos cognitivos y su trayectoria en los grupos DCL-Estable y DCL-Convertor a través de los tres métodos de evaluación neuropsicológicos

Los resultados obtenidos en este trabajo ponen de manifiesto que, con independencia del método de evaluación neuropsicológico empleado, el grupo DCL-C se compuso mayoritariamente por el subtipo de DCL con afectación en múltiples dominios cognitivos; así mismo, el grupo DCL-E se caracterizó por el subtipo DCLna y NDCL.

En referencia a los fenotipos cognitivos obtenidos a través del método neuropsicológico actuarial restrictivo, el grupo DCL-C estuvo constituido de forma constante por el subtipo DCLam (85.71%) y no se detectaron reversiones a la normalidad cognitiva, mientras que el grupo DCL-E se compuso mayoritariamente por el subtipo DCLna (58.82%, 40.00%, 75.00%, en las sucesivas evaluaciones). Además, a lo largo del seguimiento longitudinal, en el grupo DCL-C no se detectó ningún caso compatible con NDCL mientras que el grupo DCL-E se observaron un 11.76%, 26.67% y 8.33% de los casos, en las respectivas evaluaciones. Por otra parte, la aplicación del método neuropsicológico actuarial integral en la primera evaluación detectó mayor frecuencia del DCLm tanto en el grupo DCL-C como en el grupo DCL-E (28.57% vs 27.27%). Sin embargo, el fenotipo más frecuente fue el NDCL tanto en el grupo DCL-C (57.14%) como en el grupo DCL-E (54.55%). Durante el seguimiento longitudinal, se pudo observar un patrón opuesto entre grupos. Mientras que el grupo DCL-C aumentó el número del DCLm (57.14%; 75.00%) y disminuyó el número de NDCL (42.86%; 25.00%); en el grupo DCL-E disminuyó el número de DCLm (30.00%; 22.22%) y aumentó el número de NDCL (70.00%; 77.78%).

Los resultados obtenidos son congruentes con la evidencia actual que señala que el DCL con afectación cognitiva múltiple es el subtipo de DCL que presenta mayor riesgo de conversión a EA y una menor reversión a la normalidad (Aerts et al., 2017; Cloutier et al., 2021; Díaz-Mardomingo et al., 2010; Ganguli et al., 2019; García-Herranz et al., 2016). Por otra parte, el grupo DCL-E se caracterizó por la presencia mayoritaria y creciente a lo largo del seguimiento longitudinal del subtipo DCLna. El subtipo DCLna se ha caracterizado por presentar un menor riesgo de conversión a EA en comparación con las presentaciones amnésicas del DCL y ser un subtipo más proclive tanto a una trayectoria

cognitiva más inestable como a la reversión a la normalidad (García-Herranz et al., 2016; Oltra-Cucarella et al. 2018; Overton et al., 2019b; Overton et al., 2023; Thomas et al., 2019).

Los resultados alcanzados sobre las trayectorias de los participantes ponen de manifiesto diferencias en torno a la estabilidad e inestabilidad diagnóstica en función del método neuropsicológico actuarial utilizado. Así, la aplicación del método neuropsicológico actuarial restrictivo obtuvo una estabilidad diagnóstica del 100.00%, es decir, una vez diagnosticado una participante como DCL se mantuvo entre subtipos de DCL hasta el final del seguimiento. Además, la estabilidad entre subtipos del DCL fue del 71.43% y se mantuvo constante a lo largo del seguimiento. No hubo reversiones a la normalidad cognitiva. Por su parte, el grupo DCL-E mostró estabilidad diagnóstica variable (73.34% y 66.67%). La reversión a la normalidad cognitiva estuvo presente en el subtipo DCLna y también se observaron transiciones de NDCL a DCLna. La aplicación de método neuropsicológico actuarial integral obtuvo menor estabilidad diagnóstica que el método neuropsicológico actuarial restrictivo en la comparación entre evaluación 1ª y 2ª, pero mayor entre 2ª y 3ª en el grupo DCL-C. Concretamente, la estabilidad diagnóstica en el grupo DCL-C fue del 42.86% y 75.00%. El cambio más frecuente fue desde NDCL a DCL. El grupo DCL-E mostró mayor estabilidad diagnóstica con la aplicación del método neuropsicológico actuarial integral. Específicamente 70.00% y 88.89%, siendo el cambio más frecuente desde DCLna a NDCL. Estos resultados indicarían que la caracterización del deterioro cognitivo objetivo a través del método neuropsicológico actuarial restrictivo es capaz de detectar un fenotipo cognitivo persistente a lo largo de las tres evaluaciones, siendo compatible con el subtipo DCLam. Por otra parte, las trayectorias cognitivas mostradas en el grupo DCL-E serían más variables, con reversiones a la normalidad y posteriormente transiciones de nuevo al subtipo DCLna. En referencia al método neuropsicológico actuarial integral, la caracterización de deterioro cognitivo objetivo en la primera evaluación a través de este criterio en el grupo DCL-C, en ausencia de seguimiento longitudinal, podría dar lugar a un alto porcentaje de falsos negativos (>50%). A su vez, al final del seguimiento longitudinal, uno de cada cuatro casos del DCL-C seguiría siendo clasificado como NDCL. Esta disminución de falsos negativos podría explicarse por la homogeneidad progresiva en cuanto a los subtipos de DCL en grupo

DCL-C, hallándose mayor número de participantes con DCLm según avanza el seguimiento. Este resultado es congruente con estudios previos que señalan que el número de dominios cognitivos afectados tiene implicaciones diagnósticas pues representaría una etapa más avanzada o severa del deterioro cognitivo (Aerts et al., 2017; Overton et al., 2023).

Los resultados obtenidos a través del método neuropsicológico actuarial restrictivo respecto al método neuropsicológico actuarial integral contrastan con los obtenidos por Jak et al. (2009). Los autores señalan que tanto los criterios integrales como restrictivos representan opciones diagnósticas adecuadas en contextos de investigación y clínicos, con una mayor probabilidad de incurrir en falsos negativos por parte de los criterios restrictivos. Los resultados obtenidos en el presente trabajo indican que los criterios integrales serían más proclives a una tasa elevada de falsos negativos que los criterios restrictivos, al menos, en las evaluaciones iniciales, pero con tendencia a mejorar la detección si existe seguimiento longitudinal. Esta discrepancia podría explicarse por varios factores que diferencian ambos estudios: la presente investigación abarcó un seguimiento longitudinal de mayor duración, el origen de la muestra es clínico y el nivel educativo de los participantes es menor. Por otra parte, pondría en valor la importancia del seguimiento longitudinal como se ha señalado por parte de la AAN y el NIA-AA (Albert et al., 2011; Petersen et al., 2018).

Respecto a la estabilidad diagnóstica, los resultados obtenidos a través del método neuropsicológico actuarial restrictivo superan a los comunicados en un estudio reciente donde se compararon múltiples criterios objetivos de deterioro cognitivo. Polcher et al. (2022), compararon cuatro criterios objetivos de deterioro cognitivo y hallaron que el punto de corte $-1.50DE$ sobre una prueba de memoria mostró una estabilidad diagnóstica del 70%. Este resultado, inferior al obtenido en la presente investigación (100.00%), podría deberse a que en el estudio de Polcher y cols. el criterio $-1.50DE$ únicamente se aplicó a una prueba de memoria en lugar de a una batería neuropsicológica exhaustiva.

En base a la literatura actual, no se han realizado estudios que analicen la detección de fenotipos cognitivos en relación con la presencia de efectos de práctica (EP) en diferentes

dominios cognitivos. Por ello, se asume que la taxonomía utilizada en la presente investigación es una clasificación *ad-hoc*. Tal y como se ha observado en los métodos neuropsicológicos actuariales, la aplicación del método neuropsicológico basado en efectos de práctica puso de manifiesto una mayor frecuencia de DCL global en el grupo DCL-C en comparación con el grupo DCL-E. Este resultado indicaría que el grupo DCL-C mostró desde el inicio del seguimiento una mayor dificultad para beneficiarse de la exposición repetida a la misma evaluación en todos los dominios cognitivos evaluados, mientras que el DCL-E obtuvo beneficio de la misma exposición. Siguiendo con la línea de lo expuesto anteriormente, el 100.00% de los participantes del grupo DCL-C no mostró beneficio de la exposición repetida al mismo material en la última evaluación, lo que supuso un aumento del 50% respecto a la primera evaluación. Este resultado podría interpretarse como un empeoramiento en el funcionamiento cognitivo en el grupo DCL-C que contrasta con la existencia de un patrón inverso en el grupo DCL-E, es decir, según avanza el seguimiento el DCL global es menor en este grupo en detrimento de la categoría NDCL. Este resultado se alinearía con los resultados en estudio previos en los que se ha constatado la disminución de EP cuanto mayor es la severidad de la afectación cognitiva (Almkvist y Graff, 2022; Bender et al., 2022; Duff et al., 2012; Wang et al., 2020).

En resumen, independientemente de la taxonomía utilizada para establecer la presencia de fenotipos cognitivos, la afectación de múltiples dominios parece ser una característica diferencial entre los grupos DCL-C y DCL-E. La aplicación de un criterio restrictivo para definir el deterioro cognitivo objetivo parece detectar de una forma más temprana y consistente en el tiempo a los participantes del grupo DCL-C que el criterio integral, que incurre en un alto porcentaje de falsos negativos en la primera evaluación, pero que tiende a igualar la capacidad de detección cuando el subtipo predominante es el DCL de afectación múltiple. Por otra parte, la clasificación en base a la presencia de EP pone de

manifiesto que la dificultad para obtener dicho efecto ocurre de forma global en la cognición de los participantes del grupo DCL-C. A pesar de las diferencias entre métodos, la mayor afectación de dominios cognitivos parece ser un factor común en los grupos DCL-C, mientras que la afectación simple de un dominio cognitivo o incluso la ausencia de este es una característica frecuente entre los participantes de los grupos DCL-E.

3. Analizar las diferencias significativas en las pruebas cognitivas entre los subgrupos DCL-Estable y DCL-Convertor a través del método neuropsicológico actuarial restrictivo en cada una de las tres evaluaciones

Los resultados obtenidos muestran que los participantes evaluados a través del método neuropsicológico actuarial restrictivo tienen un rendimiento cognitivo diferencial en función de su evolución. El grupo DCL-C, en comparación con el grupo DCL-E, presenta un menor rendimiento en aprendizaje y memoria, gnosias y lenguaje en la primera evaluación, 36 meses antes de la conversión a EA. En la segunda evaluación el grupo DCL-C obtuvo de nuevo un rendimiento inferior en aprendizaje y memoria, gnosias y lenguaje. Finalmente, en la tercera evaluación, además del rendimiento inferior obtenido en las dos evaluaciones anteriores, el DCL-C presenta un menor rendimiento en función ejecutiva que el grupo DCL-E.

Las puntuaciones obtenidas por el grupo DCL-C en las pruebas del TAVEC son predominantes y constantes desde la primera evaluación, obteniendo puntuaciones inferiores en comparación con el grupo DCL-E en *Aprendizaje Total*, *Recuerdo a Corto y Largo Plazo* en las condiciones *Recuerdo Libre* y *Facilitado por Pistas*. Este resultado es congruente con los resultados obtenidos en metaanálisis y revisiones previas donde se ha señalado que las medidas de memoria episódica verbal muestran una excelente capacidad para detectar casos de DCL-C (Belleville et al., 2017; Gainotti et al., 2014; Prado et al., 2019). El deterioro de la memoria episódica es predictivo de la evolución a EA a tres (De Simone et al., 2019; García-Herranz et al., 2016; Grande et al., 2018; Silva et al., 2020), cinco (Hanseeuw y Ivanoiu, 2011; Silva et al., 2013), siete (Bessi et al., 2018) e incluso 10 años antes de la conversión (Dawidowicz et al., 2021). Por otra parte, el DCL-E se caracteriza por presentar puntuaciones superiores en *Aprendizaje Total*, en

Recuerdo a Corto y Largo Plazo y en las condiciones *Libre y Facilitado por Pistas* a lo largo de las tres evaluaciones. El resultado obtenido replicaría los resultados de estudios previos en los que las puntuaciones superiores en las pruebas de memoria episódica constituyeron indicadores fiables de estabilidad cognitiva en seguimiento longitudinales de tres (Clem et al., 2017; Ellendt et al., 2017) y 10 años (Alves et al., 2018; Dawidowicz et al., 2021). Estos resultados enfatizan la importancia de la evaluación de la memoria episódica verbal dada la tendencia de los casos de DCL-C a mostrar déficits mnésicos a consecuencia de la atrofia cortical de las áreas temporales-mediales años antes de la conversión a demencia (De Simone et al., 2017).

Los resultados obtenidos a través de la prueba de los *15-O* señalan que el grupo DCL-C obtiene menos aciertos que el grupo DCL-E en las tres evaluaciones, siendo significativas estas diferencias en la primera y tercera evaluación. Además, el grupo DCL-C obtiene un mayor número de errores tipo II que el DCL-E en la segunda evaluación. Los estudios que utilizan figuras superpuestas como pruebas para valorar la integridad de las habilidades visoespaciales en el DCL son escasos, siendo las pruebas más utilizadas el test de los *15-O* y el test de figuras superpuestas de Poppelreuter. Alegret et al. (2009), utilizaron ambas pruebas para evaluar las habilidades visoperceptivas tanto en participantes con DCL como EA. Mientras que el rendimiento en el test de figuras superpuestas de Poppelreuter no se obtuvieron diferencias entre grupos, el test de los *15-O* sí mostró diferencias, siendo el rendimiento superior en el grupo DCL. Los autores de este estudio concluyen que el test de lo *15-O* podría resultar una medida más precisa que el test de las figuras superpuestas de Poppelreuter para detectar alteraciones visoespaciales sutiles. En un estudio previo, el test de las figuras superpuestas de Poppelreuter no encontró diferencias significativas entre los grupos DCL-C y DCL-E (Mulet et al., 2005). El seguimiento longitudinal de dos años de la muestra de Alegret et al. no mostró diferencias en el número de aciertos ni errores en el test de los *15-O* en línea base entre el subgrupo de DCL que convirtió a demencia y el subgrupo que se mantuvo estable (Alegret et al., 2012). Los autores concluyeron que el test de los *15-O* puede ser una prueba fácil y rápida de administrar para graduar el deterioro cognitivo. Los resultados obtenidos en la presente tesis son discrepantes respecto a los comunicados por Alegret y cols. Tras finalizar el seguimiento de tres años, se hallaron diferencias significativas en

el *número de aciertos* en el test de los *15-O* entre los grupos DCL-C y DCL-E tanto en línea base como un año antes de la conversión a demencia. Además, el *número de errores tipo II* es mayor en el grupo DCL-C en la segunda evaluación. Aunque no se realizaron análisis de regresión en este estudio y se desconoce si el número de aciertos es una variable predictiva de conversión a EA, los resultados indican que es una medida sensible en la detección del deterioro cognitivo con riesgo de progresión a EA más allá de una prueba de graduación del deterioro entre adultos sanos, DCL y EA.

Las diferencias observadas con el estudio de Alegret podrían explicarse en función de diversos factores discordantes entre muestras tanto desde un punto de vista sociodemográfico como de rendimiento cognitivo. En referencia a las características sociodemográficas, ambas muestras presentan una edad similar, pero un mayor número de años de educación en el estudio de Alegret y cols. Esta variable podría resultar determinante para el desempeño en habilidades visoespaciales, dado que se ha hallado la relación entre un menor número de años de educación y un menor rendimiento visoespacial con tamaños del efecto que se sitúan entre pequeños y medios (Berezuk et al., 2021). Además de esta diferencia, no se puede obviar el perfil neuropsicológico completo de ambas muestras en línea base. Mientras que la muestra del estudio de Alegret y cols. únicamente mostró diferencias entre subgrupos de DCL en las medidas reconocimiento verbal y visual en la línea base, en el presente estudio las diferencias de rendimiento son francas y amplias en *Aprendizaje Total*, en *Recuerdo a Corto y Largo Plazo*, en las condiciones *Libre y Facilitado por Pistas*, aciertos en el propio Test de los *15-O* y fluencia verbal semántica *Plantas*. Estas diferencias orientan a la posibilidad de que el grupo DCL-C del presente estudio exhiba desde la línea base un grado más severo de deterioro cognitivo. Adicionalmente, dicha explicación potencial se podría ver respaldada por las puntuaciones directas obtenidas entre grupos en ambos estudios. Comparativamente, el grupo DCL-C del presente estudio presenta puntuaciones inferiores a las obtenidas por el grupo EA en Alegret et al. (2012). Por todo ello, el grupo de DCL-C de la presente investigación presentaría un mayor grado de deterioro cognitivo y obtuvo puntuaciones inferiores que el DCL-E tres años antes de la conversión a EA.

A pesar de no disponer de datos normativos sobre los errores prototípicos que se pueden cometer en la ejecución del test de los 15-O, estos se registraron a lo largo de las tres evaluaciones. El grupo DCL-C cometió un mayor número de errores tipo II (confundir un objeto con otro; decir “*tenedor*” ante una cuchara) en comparación con el DCL-E en las tres evaluaciones. El grupo DCL-C aumentó el número de errores tipo II según avanzó el seguimiento longitudinal, siendo la diferencia significativa con el grupo DCL-E en la 2ª y 3ª evaluación. Este tipo de errores son típicos de cuadros de agnosia visual asociativa que afectan a la vía del “*qué*” y que subyacen a lesiones corticales posteriores como en la EA (Kolb y Whishaw, 2006; Lenoir y Siéroff, 2019; Salimi et al., 2018).

Las puntuaciones obtenidas en el dominio del lenguaje a través de las pruebas de fluencia verbal semántica son inferiores en el grupo DCL-C en las tres evaluaciones en las categorías *plantas*, *prendas de vestir*, *medios de transporte* y *animales*. Mientras que en la primera evaluación únicamente la categoría *plantas* mostró significancia, se obtienen diferencias significativas entre los grupos de DCL en *prendas de vestir* y *medios de transporte*, y *animales*, *plantas* y *prendas de vestir*, en la segunda y tercera evaluación, respectivamente. Los resultados obtenidos en la presente investigación coinciden con los resultados previos donde se señala que los test de fluencia verbal constituyen pruebas con una adecuada capacidad para detectar casos de DCL-C especialmente en seguimientos longitudinales entre 24-36 meses de duración (Belleville et al., 2017; Venneri et al., 2018). Los resultados obtenidos se suman a la evidencia que señala la capacidad de las pruebas de fluencia verbal semántica para distinguir entre DCL-C y DCL-E en tres (García-Herranz et al., 2020), cinco (Clark et al., 2009; Marra et al., 2021) y hasta 10 años antes de la conversión a EA (Hamel et al., 2015).

Se hallaron diferencias significativas en las puntuaciones de función ejecutiva entre los grupos DCL-C y DCL-E en la tercera evaluación. Las alteraciones en la función ejecutiva son frecuentes en el DCL, llegando a constituir la segunda manifestación de afectación cognitiva tras los problemas mnésicos (Alfano et al., 2022; Chehrehnegar et al., 2020). Además, tal y como se ha constatado previamente en la literatura, la alteración en las pruebas de función ejecutiva son frecuentes un año antes de la conversión a demencia (Belleville et al., 2014; Junquera et al., 2020). Tras revisar la literatura, no se han encontrado estudios previos que analicen el rendimiento de la tarea puño-canto-palma o secuencias motoras de Luria en el DCL-C y DCL-E. Existen algunos estudios que señalan que los participantes con DCL cometen menos errores que aquellos con EA (Park y Moon, 2014) y mayor deterioro en seguimientos de dos años en el subtipo DCLam que en el subtipo DCLna (Park, 2012). Los resultados hallados ponen de manifiesto diferencias significativas entre grupos tanto para secuencias con la mano izquierda como con la mano derecha un año antes del final del seguimiento longitudinal y conversión a EA. Algunos estudios han constatado a través de fMRI la activación de redes cerebrales que implican la participación de áreas parietales, áreas suplementarias motoras y cerebelo durante la ejecución de tareas secuenciales motoras, obteniendo evidencia de la intervención de otras áreas más allá de la participación clásica del lóbulo frontal en personas cognitivamente sanas (Chan et al., 2006; Umetsu et al., 2002). Por ello, una explicación potencial a las diferencias halladas entre el grupo DCL-C y DCL-E apuntaría a una mayor afectación de la red cerebral frontoparietal en el grupo que evolucionó a EA respecto al que se mantuvo estable a lo largo del seguimiento.

4. Analizar la existencia de diferencias significativas en las pruebas cognitivas entre los subgrupos DCL-Estable y DCL-Convertor a través del método neuropsicológico actuarial integral en cada una de las tres evaluaciones

Los resultados obtenidos a lo largo de las tres evaluaciones pusieron de manifiesto la ausencia de diferencias significativas entre los grupos para cada uno de los dominios cognitivos a lo largo de las tres evaluaciones.

Este resultado puede explicarse por diferentes factores. En primer lugar, de acuerdo con Polcher et al. (2022), el valor predictivo negativo es del 90% para criterios restrictivos e integrales, dando lugar a la posibilidad de que algunos casos prodrómicos reales con deficiencias cognitivas sutiles no cumplan con los criterios operativos. Otra posibilidad señalaría a factores relacionados con el diseño metodológico. El tamaño muestral del grupo es pequeño desde la primera evaluación y disminuye en las evaluaciones siguientes. Es conocido que, ante tamaños muestrales pequeños la potencia estadística disminuye y la posibilidad de hallar diferencias estadísticamente entre grupos se reduce. En esta línea, se pudo observar la existencia de homogeneidad de la varianza a lo largo de las tres evaluaciones. Este resultado, de la misma forma que el tamaño muestral, ha podido condicionar la posibilidad de encontrar diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

En estudios previos la aplicación del método neuropsicológico actuarial integral ha mostrado capacidad para detectar DCL y reclasificar de forma precisa a participantes clasificados como cognitivamente sanos y DCL con esquemas diagnósticos de consenso como el P/W en muestras de mayor tamaño como en el estudio multicéntrico *ADNI* (n=1.150) (Bondi et al., 2014; Edmonds et al., 2016; Thomas et al., 2019) o en el *Framingham Heart Study* (n= 1.203) (Jak et al., 2016) o un estrato de mayores de 75 años (n=347) (Wong et al., 2018).

Por todo ello, sería deseable aplicar el método neuropsicológico actuarial integral en muestras de mayor tamaño para comprobar si muestra capacidad de detección o por el contrario se replican los resultados obtenidos en la presente investigación.

5. Analizar la existencia de diferencias significativas en las pruebas cognitivas entre los subgrupos DCL-Estable y DCL-Convertor a través del método neuropsicológico efectos de práctica en cada una de las tres evaluaciones

Los resultados obtenidos con el método neuropsicológico basado en efectos de práctica pusieron de manifiesto la presencia de mejoras de rendimiento cuando se comparaban las puntuaciones directas obtenidas en las semanas de evaluación A y B para el dominio cognitivo de memoria en la segunda evaluación. Concretamente, en la semana A el

grupo DCL-C obtuvo un rendimiento inferior en las pruebas del TAVEC *Recuerdo a Corto Plazo*, *Recuerdo a Corto Plazo facilitado por Claves*, *Recuerdo a Largo Plazo* y en la prueba de *Reproducción Visual II* de la WMS-IV. Estas diferencias significativas presentaron un tamaño del efecto grande ($d > 0.80$). Tras administrar la misma batería neuropsicológica en un intervalo de siete días, no se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos en ninguna de las pruebas en la semana B.

Las diferencias obtenidas entre los grupos en las puntuaciones directas en las pruebas de memoria episódica verbal durante la semana A, no se hallaron de nuevo en la semana B en la segunda evaluación. Este resultado podría interpretarse por la presencia de EP en el grupo DCL-C, logrando compensar e igualar el rendimiento obtenido por el grupo DCL-E. A su vez, en la tercera evaluación, la exposición repetida a la misma batería neuropsicológica no resultó en una mejora de rendimiento en las pruebas de memoria episódica cuando se compararon la semana A y B en el grupo DCL-C. Este conjunto de resultados señalaría una progresiva pérdida de los EP en el grupo DCL-C a lo largo del seguimiento longitudinal antes de la conversión a EA.

Los resultados hallados son congruentes con los resultados obtenidos en estudios previos en cohortes comunitarias y clínicas en donde los grupos de DCL que tienden a mostrar menores EP en pruebas de memoria episódica verbal, muestran mayor riesgo de conversión a EA durante el seguimiento posterior. Duff et al. (2011), administraron una batería neuropsicológica exhaustiva en dos ocasiones con un intervalo entre evaluaciones de una semana a una cohorte comunitaria formada por participantes cognitivamente sanos y con DCLa ($n=59$). Los resultados mostraron que aquellos participantes con DCLa que mostraron mínimos EP empeoraron su rendimiento en memoria inmediata y demorada, lenguaje y cognición global un año después de la evaluación repetida. Oltra-Cucarella et al. (2018), analizaron la utilidad la ausencia de EP en la detección de DCLa con alto riesgo de conversión a EA a través de pruebas de memoria verbal en 815 participantes con DCLa del estudio *ADNI* en dos evaluaciones con

un intervalo de seis meses. Los resultados mostraron que el 40.00% de los participantes con DCLa no mostraron EP, siendo este resultado predictor del riesgo de EA en los siguientes seis años. Finalmente, De Simone et al. (2021), analizaron la precisión de los EP en la identificación del DCLa con alto riesgo de conversión a EA en una cohorte clínica italiana de 54 participantes. La autora y colaboradores señalan que la ausencia de EP en las pruebas de memoria episódica verbal fue un indicador pronóstico preciso de la conversión a demencia.

En resumen, la literatura previa y los resultados obtenidos en la presente investigación señalarían que la pérdida de EP podría suponer la vía final de los procesos mnésicos en el contexto de la conversión desde el DCL a la EA. A pesar de que el mecanismo subyacente a los EP se desconoce, se ha especulado como causas explicativas la integridad y funcionalidad del hipocampo o la gravedad de la alteración mnésica (Bender et al., 2022; De Simone et al., 2021; Gavett et al., 2016; Wang et al., 2020).

6. Evidenciar diferencias entre los grupos DCL-Estable y DCL-Convertor en la frecuencia de pruebas por debajo del punto de corte según el deterioro cognitivo objetivo definido en el método neuropsicológico actuarial restrictivo

Los resultados obtenidos mostraron una frecuencia mayor del número de pruebas por debajo del punto de corte por parte del grupo DCL-C en comparación con el DCL-E a lo largo de las tres evaluaciones. En la primera evaluación, la comparación transversal entre los grupos puso de manifiesto que el DCL-C se asoció significativamente a una mayor frecuencia de puntuaciones por debajo del punto de corte en los dominios cognitivos de aprendizaje y memoria, y función ejecutiva que el grupo DCL-E. Respecto a la segunda evaluación, la comparación transversal mostró de nuevo diferencias significativas en cuanto a frecuencia de puntuaciones por debajo del punto de corte, que se asociaron igualmente al DCL-C para los dominios cognitivos de aprendizaje y memoria, praxias, gnosias y lenguaje. Finalmente, en la última evaluación, se halló un patrón similar al evidenciado en las evaluaciones anteriores; el DCL-C se asoció a una mayor frecuencia de puntuaciones por debajo del punto de corte en aprendizaje y memoria episódica, función ejecutiva y lenguaje.

Los resultados obtenidos en relación con la frecuencia de puntuaciones por debajo del punto de corte indican que el DCL-C, a diferencia del DCL-E, obtiene una mayor frecuencia de puntuaciones por debajo del punto de corte en los dominios cognitivos de memoria en las tres evaluaciones, función ejecutiva (primera y tercera evaluación) y lenguaje (segunda y tercera evaluación). En nuestro conocimiento, no existen estudios previos de análisis de frecuencias de puntuaciones por debajo de un punto de corte, en grupos DCL-C y DCL-E, seguidos longitudinalmente durante 36 meses. Este hallazgo ampliaría la aplicabilidad del método neuropsicológico actuarial, no solo para la reclasificación de personas diagnosticadas con otros esquemas diagnósticos como se ha evidenciado en estudios previos (Alfano et al., 2022; Bondi et al., 2014; Emmert et al., 2022; Jak et al., 2016; Wong et al., 2018), sino para detectar la evolución del DCL de forma precoz 36 meses antes de la conversión a EA.

La mayor frecuencia del número de pruebas por debajo del punto de corte en el grupo DCL-C es un resultado congruente con la afectación de memoria en casos de DCL que progresan a EA respecto a aquellos casos que se mantienen estables. La literatura existente ha constatado la presencia de una alteración amplia en pruebas de memoria episódica (Bondi et al., 2017; García-Herranz et al., 2016; Libon et al., 2011; Perri et al., 2005; Weitzner y Calamia, 2020), lenguaje (Alegret et al., 2018; Drummond et al., 2015, 2019; García-Herranz et al., 2020) y función ejecutiva (Facal et al., 2014; Ganguli et al., 2019; Junquera et al., 2020). La concurrencia de alteraciones cognitivas múltiples es indicativa de la presencia del subtipo DCLam, subtipo de DCL más frecuente en el grupo DCL-C, y que se ha asociado a mayor riesgo de conversión a EA (Aerts et al., 2017; Cloutier et al., 2021; Díaz-Mardomingo et al., 2010; Ganguli et al., 2019; García-Herranz et al., 2016).

Otros dominios cognitivos como gnosias y praxias solo mostraron una mayor frecuencia de puntuaciones por debajo del punto de corte en una evaluación. El dominio gnosias, evaluadas a través del test de los *15-O*, únicamente mostró diferencias en frecuencia de puntuaciones por debajo del punto de corte en la segunda evaluación; sin embargo, se obtuvieron diferencias significativas en puntuaciones directas en la primera y tercera evaluación, y en tendencia a la significación en la segunda evaluación ($p = .065$). Estos

resultados se podrían interpretar en términos de dificultad en la ejecución de la prueba, no solo para el DCL-C (100.00% por debajo del punto de corte en la 1ª y 2ª evaluación), sino para el DCL-E donde prevalecía el subtipo DCLna con un menor número de dominios cognitivos afectados. Es posible que desde un punto de vista cognitivo el test de los 15-0 sea altamente demandante incluso para el DCL que no convierte a EA durante el seguimiento. Finalmente, las praxias ideatorias e ideomotoras, evaluadas con los subtest del *TB*, fueron las pruebas con menor porcentaje por debajo del punto de corte de todas las pruebas que constituyeron la batería neuropsicológica del método neuropsicológico actuarial restrictivo. Tan solo se hallaron diferencias significativas en la frecuencia de puntuaciones por debajo del punto de corte en la segunda evaluación, obteniéndose un tamaño del efecto débil. Las praxias ideatorias e ideomotoras no representan alteraciones prototípicas durante el DCL a diferencia de la EA clínicamente instaurada donde los déficits son francos cuando concurren alteraciones muy evidentes en el lenguaje y la memoria (Lesourd et al., 2013; Pelegrín-Valero y Olivera-Pueyo, 2008; Smits et al., 2014).

Si las frecuencias de puntuaciones por debajo del punto de corte variaron o no entre las evaluaciones y los dominios cognitivos para cada uno de los grupos de DCL, fue un aspecto analizado en la presente investigación. Los resultados obtenidos señalan ausencia de diferencias en la comparación de frecuencia de puntuaciones por debajo del punto de corte para cada uno de los dominios cognitivos en las comparaciones entre evaluaciones para ambos grupos de DCL. Este resultado indicaría que las frecuencias de puntuaciones por debajo del punto de corte mostradas desde la primera evaluación son consistentes en el tiempo tanto para el DCL-C como el DCL-E. Es decir, una alta frecuencia de puntuaciones por debajo del punto de corte en el dominio de aprendizaje y memoria episódica que concurren con altas frecuencias de puntuaciones por debajo del punto de

corte en otros dominios, como la función ejecutiva y lenguaje, constituyen un resultado compatible con posible conversión a EA. Por el contrario, frecuencias bajas en puntuaciones por debajo del punto de corte en pruebas del dominio aprendizaje y memoria episódica que concurren a su vez con frecuencias bajas de puntuaciones por debajo del punto de corte en pruebas que formaron parte de los dominios de función ejecutiva y lenguaje, constituye un resultado compatible con posible estabilidad. Ambos resultados confieren robustez al método neuropsicológico actuarial restrictivo para la detección precoz del DCL-C y DCL-E.

Por lo expuesto, la frecuencia de puntuaciones que quedaron por debajo del punto de corte establecido según el criterio objetivo del método neuropsicológico actuarial restrictivo se asocia diferencialmente a la evolución del DCL y permite detectar de forma temprana los casos que permanecerán estables de aquellos que convertirán a EA.

En nuestro conocimiento, no existen estudios previos que hayan realizado un análisis exhaustivo de frecuencias de puntuaciones por debajo del punto de corte en muestras de DCL-C y DCL-E. Dadas las características del tamaño muestral, nuestros resultados deben ser tomados con cautela y deberán ser replicados en futuros estudios que cuenten con una muestra de mayor tamaño.

7. Evidenciar diferencias entre los grupos DCL-Estable y DCL-Convertor en la frecuencia de pruebas por debajo del punto de corte según el deterioro cognitivo objetivo definido en el método neuropsicológico actuarial integral

Los resultados obtenidos en la comparación de las frecuencias de puntuaciones por debajo del punto de $-1.00DE$ señalan ausencia de diferencias significativas para cada uno de los dominios cognitivos y funcionalidad entre los grupos de DCL-E y DCL-C en las dos primeras evaluaciones. Por el contrario, en la comparación transversal entre los grupos en la tercera evaluación se observó una mayor frecuencia de puntuaciones por debajo del punto de corte en las pruebas constituyentes del dominio de funciones ejecutivas en el grupo DCL-C.

La ausencia de diferencias significativas en las frecuencias de puntuaciones por debajo del punto de corte podría deberse, al menos parcialmente, a los factores expuestos anteriormente, que apelaban al tamaño muestral y homogeneidad de la varianza como elementos que podrían condicionar la potencia estadística. Por otra parte, la presencia de diferencias significativas en la frecuencia de las pruebas por debajo del punto de corte en el dominio funciones ejecutivas para el grupo DCL-C, merece análisis y justificación. A pesar de la existencia de significación estadística ($p = .049$), la ausencia de diferencias de frecuencias de puntuaciones por debajo del punto de corte en otros dominios cognitivos, algunos tan prototípicos como el dominio memoria en el grupo DCL-C que evoluciona a EA, nos hace plantearnos que este resultado sea fruto de probabilidad aleatoria.

Otro factor que considerar en la limitación de los resultados obtenidos radica en la composición de la batería neuropsicológica y la probabilidad de encontrar diferencias entre los grupos. El método neuropsicológico actuarial integral original (Jak et al., 2009), utilizado en la presente investigación, constó de tres dominios cognitivos y dos pruebas por dominio. Hallar diferencias de frecuencias de puntuaciones por debajo del punto de corte resulta más improbable en el método neuropsicológico actuarial integral que en el método neuropsicológico actuarial restrictivo, debido principalmente al número de pruebas por dominio cognitivo. Especulativamente, es probable que el reducido número de puntuaciones por dominio junto con un tamaño muestral pequeño no facilite la constatación de diferencias entre grupos a pesar de las diferencias conocidas en la evolución del DCL-E y DCL-C.

8. Evidenciar diferencias entre los grupos DCL-Estable y DCL-Convertor en la frecuencia de pruebas por encima del punto de corte para la definición de efectos de práctica en el método neuropsicológico basado en efectos de práctica

Los resultados obtenidos en las comparaciones transversales entre grupos DCL-E y DCL-C mostraron que únicamente en la 3ª evaluación el tipo de DCL se asoció a una mayor frecuencia de pruebas por encima del punto de corte para establecer la presencia de EP.

Concretamente, el grupo DCL-E obtuvo EP en más de la mitad de las pruebas de memoria verbal y en más de un tercio de las pruebas de funciones ejecutivas (51.43% y 33.33%, respectivamente). Por otra parte, el grupo DCL-C mostró EP en el 25.00% de las pruebas de memoria verbal y en ninguna de las pruebas de funciones ejecutivas. En conclusión, los resultados obtenidos indicarían que el tipo de DCL, desde el punto de vista evolutivo, se asociaría a una menor frecuencia de EP tanto en pruebas de memoria verbal como de funciones ejecutivas, siendo estas diferencias estadísticamente significativas y obteniendo tamaños del efecto moderados.

La literatura previa sobre EP ha constatado la existencia de menores EP en pruebas de memoria verbal episódica en el DCL, asociándose este hallazgo tanto a deterioro cognitivo como a un mayor riesgo de conversión a EA durante el seguimiento longitudinal (Duff et al., 2011, Oltra-Cucarella et al., 2018; De Simone et al., 2021). Los estudios sobre EP y funciones ejecutivas en el DCL son escasos, dificultando la comparación de los resultados obtenidos. Duff et al. (2015), hallaron la presencia de EP en la prueba *TMTB* cuando se administró una batería neuropsicológica en dos ocasiones en un intervalo de una semana. Este resultado es compatible con el obtenido en la 1ª y 2ª evaluación del presente estudio. Sin embargo, el diseño transversal del estudio de Duff y cols. no permite analizar la evolución posterior del grupo que DCL que mostró EP en *TMTB*.

En conjunto, los resultados obtenidos son compatibles con la literatura existente sobre EP y DCL en memoria verbal y amplían los resultados sobre funciones ejecutivas, dominio cognitivo que ha recibido significativamente menor atención por parte de investigaciones previas que la memoria episódica.

Por otra parte, se analizó la existencia de diferencias de frecuencia de EP a nivel intragrupal tanto en el grupo DCL-E como DCL-C. Lo que permitió comprobar si los EP supusieron un indicador de evolución posterior.

La comparación del número medio de pruebas donde se constató la presencia de EP fue variable a lo largo del seguimiento longitudinal y de los dominios cognitivos. Así, las pruebas de memoria visual mostraron relativa estabilidad tanto en las comparaciones entre diferentes evaluaciones para el grupo DCL-E como para el grupo DCL-C. Sin

embargo, en el dominio de memoria verbal, el grupo DCL-C, mostró estabilidad en el EP durante las primeras evaluaciones para mostrar una disminución abrupta en la tercera evaluación. Esta trayectoria contrastó con la mostrada por el grupo DCL-E, el cual se mantuvo relativamente estable durante todo el seguimiento longitudinal. En referencia a las funciones ejecutivas, de forma similar a los resultados obtenidos en memoria verbal, el grupo DCL-E mostró estabilidad en los EP a lo largo del seguimiento longitudinal; sin embargo, el grupo DCL-C mostró una disminución en el número medio de pruebas con presencia de EP desde la 2ª evaluación.

A pesar de que las diferencias descritas no obtuvieron significación en la comparación intragrupal para ninguno de los dominios cognitivos en ninguno de los dos grupos, existe una tendencia que apuntaría a que la presencia y ausencia de EP no se comportaría tanto como un método neuropsicológico de detección, (la frecuencia de EP no muestra diferencias entre los grupos DCL-E y DCL-C en las evaluaciones 1ª y 2ª), sino como un indicador de conversión cuando se realiza seguimiento longitudinal.

Dados los resultados obtenidos y analizándolos junto a los resultados hallados en las comparaciones intergrupales, no se puede excluir la falta de potencia estadística como un posible factor que ha podido contribuir a la dirección de los resultados obtenidos. En futuros estudios sería recomendable administrar la misma batería neuropsicológica utilizada con el mismo intervalo entre evaluaciones utilizado en la presente investigación, pero con un mayor tamaño muestral para comprobar si las diferencias obtenidas entre grupos de DCL y la pérdida de EP durante el seguimiento longitudinal en pruebas de memoria verbal y función ejecutiva son indicativas de evolución a EA y si dicha pérdida permite detectar de forma temprana a grupos de DCL-E y DCL-C.

FORTALEZAS, LIMITACIONES Y LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

FORTALEZAS, LIMITACIONES Y LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

La principal fortaleza del presente trabajo es el análisis exhaustivo de una cohorte de participantes con un diagnóstico reciente de DCL, proveniente de un único centro de datos clínicos, Servicio de Neurología del Centro Médico de Especialidades San José, adscrito al Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza), a la que se ha evaluado anualmente durante tres años. Se han aplicado tres métodos diferentes de evaluación neuropsicológicos para analizar la capacidad de detección del DCL que convierte a EA.

La realización de evaluaciones neuropsicológicas exhaustivas, previamente protocolizadas tanto en contenido como en orden de administración y duración, ha permitido conocer de forma precisa el perfil cognitivo de personas con DCL. En la comparación entre los grupos de DCL-C y DCL-E se ha podido constatar la existencia de tamaños del efecto grandes ($d > 0.80$) en medidas de memoria episódica verbal y visual, fluencia verbal semántica y gnosias visuales como se ha evidenciado previamente en revisiones sistemáticas y metaanálisis de estudios longitudinales de similar duración (Belleville et al., 2017; Prado et al., 2019).

La comparación de frecuencias ha sido una metodología ampliamente utilizada previamente para comprobar la concordancia o discrepancia entre esquemas diagnósticos como P/W vs J/B (Bondi et al., 2014; Edmonds et al., 2016; Emert et al., 2022; Fountain-Zaragoza et al., 2021; Thomas et al., 2019); sin embargo, según nuestros conocimientos, es el primer estudio donde se comparan frecuencias de pruebas por debajo de un punto de corte en grupos de DCL-C y DCL-E durante un seguimiento de tres años. Este enfoque ha permitido constatar a través del método neuropsicológico actuarial restrictivo la existencia de un perfil cognitivo robusto en el tiempo en el grupo DCL-C. En consecuencia, el uso de criterios objetivos para la detección del deterioro cognitivo permite la detección precisa del DCL que convierte a EA. Además, los resultados obtenidos en la presente investigación apuntan a que el método neuropsicológico actuarial restrictivo es un esquema diagnóstico válido para la detección del DCL de mayor riesgo de conversión, mientras que el método neuropsicológico basado en los efectos de práctica podría ser un indicador de conversión a EA. Estos resultados podrían tener un potencial impacto tanto para facilitar la selección de

participantes para ensayos clínicos donde se prueben nuevos tratamientos para la EA, como para iniciar programas de intervención no farmacológica que incidan sobre perfiles de DCL con mayor probabilidad de convertir a EA.

No obstante, este trabajo de investigación presenta limitaciones que se exponen a continuación.

En primer lugar, el tamaño muestral del estudio es pequeño. Ninguno de los tres grupos que formaron cada uno de los métodos de evaluación neuropsicológica superaron los 25 participantes. Es conocida la influencia del tamaño muestral sobre la potencia estadística, pudiendo comprometer la precisión y confiabilidad de los resultados obtenidos. Sin embargo, la presencia de otros factores como el origen común de la muestra, la representatividad de esta, la asignación aleatoria de los participantes a cada método de evaluación y el desarrollo de seguimiento longitudinal de tres años para minimizar la frecuencia de falsos negativos, se consideran aspectos metodológicos que aportan rigor a la investigación realizada.

En segundo lugar, el diseño metodológico utilizado en la investigación no permite una comparación directa entre los métodos de evaluación o combinación de ambos. En futuros estudios resultaría de interés comprobar la capacidad de detección de DCL-C a través del método neuropsicológico actuarial restrictivo con y sin evaluación adicional de los EP para valorar si la combinación de ambos métodos es superior a cada uno de los métodos de evaluación por separado.

En tercer lugar, un factor no valorado en este estudio, pero con potencial relevancia, es el impacto del confinamiento por la emergencia sanitaria COVID-19 en la cognición de los participantes. Las evaluaciones neuropsicológicas se suspendieron desde el 15 de marzo hasta el 21 de junio de 2020, retomándose posteriormente con las debidas medidas sanitarias requeridas por el centro sanitario hasta junio de 2021. La evidencia emergente señala empeoramiento en la sintomatología neuropsiquiátrica y aceleración del declive cognitivo tanto personas con EA como con DCL tras el periodo de confinamiento (Bakker et al., 2023; Barguilla et al., 2020; Lara et al., 2020; Suárez-González et al., 2021). En futuros estudios se podría explorar la existencia y posibles

diferencias de declive cognitivo asociado al confinamiento entre los grupos de DCL-C y DCL-E.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. El DCL es una condición heterogénea en cuanto a la evolución. Dos tercios de la muestra se mantuvieron estables mientras que un tercio de los participantes desarrollaron EA durante el seguimiento longitudinal de tres años.
2. Los participantes con DCL que convierten a EA, evaluados a través del método neuropsicológico actuarial restrictivo, obtuvieron un rendimiento más bajo en memoria episódica verbal, gnosis visuales y lenguaje tres años antes del diagnóstico clínico de demencia.
3. El método neuropsicológico actuarial integral no diferenció entre DCL-C a EA y el DCL-E en ninguna de las tres evaluaciones, obteniendo una alta tasa de falsos negativos en la primera evaluación.
4. Únicamente, se hallaron diferencias significativas entre los grupos a través del método neuropsicológico basado en los efectos de práctica en la última evaluación, indicando que tal método podría considerarse un marcador de conversión a demencia.
5. Con independencia del método de evaluación neuropsicológico utilizado para caracterizar el perfil cognitivo de DCL, el subtipo con afectación multidominio es el más común en el DCL-C a EA. A su vez el DCL no amnésico en sus diferentes caracterizaciones es el subtipo más frecuente en el grupo DCL-E.
6. La estabilidad diagnóstica del DCL-C caracterizado a través del método neuropsicológico actuarial restrictivo fue del 100% de los casos.
7. La frecuencia de pruebas por debajo del punto de corte en el método neuropsicológico actuarial restrictivo se mantuvo estable en las comparaciones entre evaluaciones en el DCL-C y DCL-E, constituyéndose como un método de evaluación neuropsicológico robusto para la detección del DCL.
8. La presencia de altas frecuencias de efectos de práctica en memoria verbal y funciones ejecutivas fue una característica que diferencia al DCL-E y DCL-C.
9. La ausencia de efectos de práctica en pruebas de memoria episódica y función ejecutiva puede ser un indicador de conversión a EA a corto plazo.
10. El uso de criterios objetivos para definir el deterioro cognitivo como el método neuropsicológico actuarial restrictivo pueden ser potencialmente útiles para

calibrar el juicio clínico, reducir falsos positivos y definir grupos clínicos con mayor riesgo de conversión a EA. La pérdida de EP puede ser un marcador de conversión inminente a EA.

REFERENCIAS

- Abolhasani, E., Hachinski, V., Ghazaleh, N., Azarpazhooh, M. R., Mokhber, N., & Martin, J. (2022). Air Pollution and Incidence of Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology*, 10.1212/WNL.0000000000201419. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000201419>
- Acevedo, A., Loewenstein, D. A., Barker, W. W., Harwood, D. G., Luis, C., Bravo, M., Hurwitz, D. A., Agüero, H., Greenfield, L., & Duara, R. (2000). Category fluency test: Normative data for English- and Spanish-speaking elderly. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 6(7), 760-769. <https://doi.org/10.1017/s1355617700677032>
- Aerts, L., Heffernan, M., Kochan, N. A., Crawford, J. D., Draper, B., Trollor, J. N., Sachdev, P. S., & Brodaty, H. (2017). Effects of MCI subtype and reversion on progression to dementia in a community sample. *Neurology*, 88(23), 2225-2232. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004015>
- Ahmed, S., Baker, I., Thompson, S., Husain, M., & Butler, C. R. (2016). Utility of testing for apraxia and associated features in dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 87(11), 1158-1162. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-312945>
- Ahmed, S., Brennan, L., Eppig, J., Price, C. C., Lamar, M., Delano-Wood, L., Bangen, K. J., Edmonds, E. C., Clark, L., Nation, D. A., Jak, A., Au, R., Swenson, R., Bondi, M. W., & Libon, D. J. (2016). Visuoconstructional Impairment in Subtypes of Mild Cognitive Impairment. *Applied neuropsychology. Adult*, 23(1), 43-52. <https://doi.org/10.1080/23279095.2014.1003067>
- Ahmed, S., Haigh, A.-M. F., de Jager, C. A., & Garrard, P. (2013). Connected speech as a marker of disease progression in autopsy-proven Alzheimer's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, 136(Pt 12), 3727-3737. <https://doi.org/10.1093/brain/awt269>
- Alawode, D. O. T., Heslegrave, A. J., Ashton, N. J., Karikari, T. K., Simrén, J., Montoliu-Gaya, L., Pannee, J., O Connor, A., Weston, P. S. J., Lantero-Rodriguez, J., Keshavan, A., Snellman, A., Gobom, J., Paterson, R. W., Schott, J. M., Blennow, K., Fox, N. C., & Zetterberg, H. (2021). Transitioning from cerebrospinal fluid to blood tests to facilitate diagnosis and disease monitoring in Alzheimer's disease. *Journal of Internal Medicine*, 290(3), 583-601. <https://doi.org/10.1111/joim.13332>
- Albanese, E., Launer, L. J., Egger, M., Prince, M. J., Giannakopoulos, P., Wolters, F. J., & Egan, K. (2017). Body mass index in midlife and dementia: Systematic review and meta-regression analysis of 589,649 men and women followed in longitudinal studies. *Alzheimer's & Dementia (Amsterdam, Netherlands)*, 8, 165-178. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2017.05.007>
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., Gamst, A., Holtzman, D. M., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Snyder, P. J., Carrillo, M. C., Thies, B., & 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: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 270-279.
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
- Alegret, M., Boada-Rovira, M., Vinyes-Junqué, G., Valero, S., Espinosa, A., Hernández, I., Modinos, G., Rosende-Roca, M., Mauleón, A., Becker, J. T., & Tárraga, L. (2009). Detection of visuooperceptual deficits in preclinical and mild Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 31(7), 860-867.
<https://doi.org/10.1080/13803390802595568>
- Alegret, M., Cuberas-Borrós, G., Vinyes-Junqué, G., Espinosa, A., Valero, S., Hernández, I., Roca, I., Ruíz, A., Rosende-Roca, M., Mauleón, A., Becker, J. T., Castell-Conesa, J., Tárraga, L., & Boada, M. (2012). A two-year follow-up of cognitive deficits and brain perfusion in Mild Cognitive Impairment and mild Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 30(1), 109-120. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-111850>
- Alegret, M., Peretó, M., Pérez, A., Valero, S., Espinosa, A., Ortega, G., Hernández, I., Mauleón, A., Rosende-Roca, M., Vargas, L., Rodríguez-Gómez, O., Abdelnour, C., Berthier, M. L., Bak, T. H., Ruíz, A., Tárraga, L., & Boada, M. (2018). The Role of Verb Fluency in the Detection of Early Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 62(2), 611-619. <https://doi.org/10.3233/JAD-170826>
- Alegret, M., Valero, S., Ortega, G., Espinosa, A., Sanabria, A., Hernández, I., Rodríguez, O., Rosende-Roca, M., Mauleón, A., Vargas, L., Martín, E., Ruíz, A., Tárraga, L., Amariglio, R. E., Rentz, D. M., & Boada, M. (2015). Validation of the Spanish Version of the Face Name Associative Memory Exam (S-FNAME) in Cognitively Normal Older Individuals. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 30(7), 712-720. <https://doi.org/10.1093/arclin/acv050>
- Alfano, D. P., Grummisch, J. A., Gordon, J. L., & Hadjistavropoulos, T. (2022). A Neuropsychological Approach to Mild Cognitive Impairment. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, acac026. <https://doi.org/10.1093/arclin/acac026>
- Allain, P., Etcharry-Bouyx, F., & Verny, C. (2013). Executive functions in clinical and preclinical Alzheimer's disease. *Revue Neurologique*, 169(10), 695-708. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2013.07.020>
- Almeida, O. P., Hankey, G. J., Yeap, B. B., Golledge, J., & Flicker, L. (2017). Depression as a modifiable factor to decrease the risk of dementia. *Translational Psychiatry*, 7(5), e1117. <https://doi.org/10.1038/tp.2017.90>
- Almkvist, O., & Graff, C. (2022). Practice effects in cognitive assessments three years later in non-carriers but not in symptom-free mutation carriers of autosomal-dominant Alzheimer's disease: Exemplifying procedural learning and memory? *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2022.905329>
- Altomare, D., Caprioglio, C., Assal, F., Allali, G., Mendes, A., Ribaldi, F., Ceyzeriat, K., Martins, M., Tomczyk, S., Stampacchia, S., Dodich, A., Boccardi, M., Chicherio, C., Frisoni, G. B., & Garibotto, V. (2021). Diagnostic value of amyloid-PET and tau-PET: A head-to-head comparison. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 48(7), 2200-2211. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05246-x>

- Alves, L., Cardoso, S., Maroco, J., de Mendonça, A., Guerreiro, M., & Silva, D. (2018). Neuropsychological Predictors of Long-Term (10 Years) Mild Cognitive Impairment Stability. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 62(4), 1703-1711. <https://doi.org/10.3233/JAD-171034>
- Alves, L., Cardoso, S., Silva, D., Mendes, T., Marôco, J., Nogueira, J., Lima, M., Tábuas-Pereira, M., Baldeiras, I., Santana, I., de Mendonça, A., & Guerreiro, M. (2021). Neuropsychological profile of amyloid-positive versus amyloid-negative amnesic Mild Cognitive Impairment. *Journal of Neuropsychology*, 15 Suppl 1, 41-52. <https://doi.org/10.1111/jnp.12218>
- Amariglio, R. E., Frishe, K., Olson, L. E., Wadsworth, L. P., Lorus, N., Sperling, R. A., & Rentz, D. M. (2012). Validation of the Face Name Associative Memory Exam in cognitively normal older individuals. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 34(6), 580-587. <https://doi.org/10.1080/13803395.2012.666230>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- American Psychiatric Association. (2022). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed., text rev.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787>
- Amieva, H., Lafont, S., Auriacombe, S., Le Carret, N., Dartigues, J.-F., Orgogozo, J.-M., & Colette, F. (2002). Inhibitory breakdown and dementia of the Alzheimer type: A general phenomenon? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 24(4), 503-516. <https://doi.org/10.1076/jcen.24.4.503.1034>
- Anstey, K. J., Cherbuin, N., Eramudugolla, R., Sargent-Cox, K., Easteal, S., Kumar, R., & Sachdev, P. (2013). Characterizing mild cognitive disorders in the young-old over 8 years: Prevalence, estimated incidence, stability of diagnosis, and impact on IADLs. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 9(6), 640-648. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.11.013>
- Ardila, A., Bernal, B., & Rosselli, M. (2016). How Localized are Language Brain Areas? A Review of Brodmann Areas Involvement in Oral Language. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 31(1), 112-122. <https://doi.org/10.1093/arclin/acv081>
- Arendasy, M. E., & Sommer, M. (2017). Reducing the effect size of the retest effect: Examining different approaches. *Intelligence*, 62, 89-98. <https://doi.org/10.1016/j.intell.2017.03.003>
- Arevalo-Rodriguez, I., Smailagic, N., Roqué-Figuls, M., Ciapponi, A., Sanchez-Perez, E., Giannakou, A., Pedraza, O. L., Bonfill Cosp, X., & Cullum, S. (2021). Mini-Mental State Examination (MMSE) for the early detection of dementia in people with mild cognitive impairment (MCI). *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 7, CD010783. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010783.pub3>
- Armstrong, M. J., Litvan, I., Lang, A. E., Bak, T. H., Bhatia, K. P., Borroni, B., Boxer, A. L., Dickson, D. W., Grossman, M., Hallett, M., Josephs, K. A., Kertesz, A., Lee, S. E., Miller, B. L., Reich, S. G., Riley, D. E., Tolosa, E., Tröster,

- A. I., Vidailhet, M., & Weiner, W. J. (2013). Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology*, *80*(5), 496-503. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827f0fd1>
- Armstrong, N. M., An, Y., Doshi, J., Erus, G., Ferrucci, L., Davatzikos, C., Deal, J. A., Lin, F. R., & Resnick, S. M. (2019). Association of Midlife Hearing Impairment With Late-Life Temporal Lobe Volume Loss. *JAMA Otolaryngology-- Head & Neck Surgery*, *145*(9), 794-802. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2019.1610>
- Arribas, D. (2002). *SDMT. Test de Símbolos y Dígitos*. TEA Ediciones.
- Artero, S., Ancelin, M.-L., Portet, F., Dupuy, A., Berr, C., Dartigues, J.-F., Tzourio, C., Rouaud, O., Poncet, M., Pasquier, F., Auriacombe, S., Touchon, J., & Ritchie, K. (2008). Risk profiles for mild cognitive impairment and progression to dementia are gender specific. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *79*(9), 979-984. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.136903>
- Aschenbrenner, A. J., Gordon, B. A., Benzinger, T. L. S., Morris, J. C., & Hassenstab, J. J. (2018). Influence of tau PET, amyloid PET, and hippocampal volume on cognition in Alzheimer disease. *Neurology*, *91*(9), e859-e866. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006075>
- Ashton, N. J., Leuzy, A., Karikari, T. K., Mattsson-Carlgrén, N., Dodich, A., Boccardi, M., Corre, J., Drzezga, A., Nordberg, A., Ossenkoppele, R., Zetterberg, H., Blennow, K., Frisoni, G. B., Garibotto, V., & Hansson, O. (2021). The validation status of blood biomarkers of amyloid and phospho-tau assessed with the 5-phase development framework for AD biomarkers. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, *48*(7), 2140-2156. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05253-y>
- Aslaksen, P. M., Bystad, M. K., Ørbo, M. C., & Vangberg, T. R. (2018). The relation of hippocampal subfield volumes to verbal episodic memory measured by the California Verbal Learning Test II in healthy adults. *Behavioural Brain Research*, *351*, 131-137. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.06.008>
- Atri, A. (2019). The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management. *Medical Clinics of North America*, *103*(2), 263-293. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.10.009>
- Attademo, L., & Bernardini, F. (2017). Air pollution and urbanicity: Common risk factors for dementia and schizophrenia? *The Lancet Planetary Health*, *1*(3), e90-e91. [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(17\)30042-6](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(17)30042-6)
- Aurtenetxe, S., García-Pacios, J., del Río, D., López, M. E., Pineda-Pardo, J. A., Marcos, A., Delgado Losada, M. L., López-Frutos, J. M., & Maestú, F. (2016). Interference Impacts Working Memory in Mild Cognitive Impairment. *Frontiers in Neuroscience*, *10*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2016.00443>
- Ávila, R. T., de Paula, J. J., Bicalho, M. A., Moraes, E. N., Nicolato, R., Malloy-Diniz, L. F., & Diniz, B. S. (2015). Working Memory and Cognitive Flexibility Mediates Visuoconstructional Abilities in Older Adults with

- Heterogeneous Cognitive Ability. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 21(5), 392-398. <https://doi.org/10.1017/S135561771500034X>
- Bäckman, L., Jones, S., Berger, A.-K., Laukka, E. J., & Small, B. J. (2005). Cognitive impairment in preclinical Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Neuropsychology*, 19, 520-531. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.19.4.520>
- Baddeley, A. D., Baddeley, H. A., Bucks, R. S., & Wilcock, G. K. (2001). Attentional control in Alzheimer's disease. *Brain*, 124(8), 1492-1508. <https://doi.org/10.1093/brain/124.8.1492>
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. J. (1994). Developments in the concept of working memory. *Neuropsychology*, 8(4), 485-493. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.8.4.485>
- Baek, M. J., Kim, H. J., Ryu, H. J., Lee, S. H., Han, S. H., Na, H. R., Chang, Y., Chey, J. Y., & Kim, S. (2011). The usefulness of the story recall test in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuropsychology, Development, and Cognition. Section B, Aging, Neuropsychology and Cognition*, 18(2), 214-229. <https://doi.org/10.1080/13825585.2010.530221>
- Bailly, M., Destrieux, C., Hommet, C., Mondon, K., Cottier, J.-P., Beaufils, E., Vierron, E., Vercouillie, J., Ibazizene, M., Voisin, T., Payoux, P., Barré, L., Camus, V., Guilloteau, D., & Ribeiro, M. J. (2015). Precuneus and Cingulate Cortex Atrophy and Hypometabolism in Patients with Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: MRI and¹⁸F-FDG PET Quantitative Analysis Using FreeSurfer. *BioMed Research International*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/583931>
- Bakker, E. D., van der Pas, S. L., Zwan, M. D., Gillissen, F., Bouwman, F. H., Scheltens, P., van der Flier, W. M., & van Maurik, I. S. (2023). Steeper memory decline after COVID-19 lockdown measures. *Alzheimer's Research & Therapy*, 15(1), 81. <https://doi.org/10.1186/s13195-023-01226-5>
- Baldeiras, I., Santana, I., Leitão, M. J., Gens, H., Pascoal, R., Tábuas-Pereira, M., Beato-Coelho, J., Duro, D., Almeida, M. R., & Oliveira, C. R. (2018). Addition of the Aβ_{42/40} ratio to the cerebrospinal fluid biomarker profile increases the predictive value for underlying Alzheimer's disease dementia in mild cognitive impairment. *Alzheimer's Research & Therapy*, 10(1), 33. <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0362-2>
- Ballesteros, S., Mayas, J., & Reales, J. M. (2013). Cognitive function in normal aging and in older adults with mild cognitive impairment. *Psicothema*, 25(1), 18-24. <https://doi.org/10.7334/psicothema2012.181>
- Balthazar, M. L. F., Cendes, F., & Damasceno, B. P. (2008). Vogel. *Neuropsychology*, 22(6), 703-709. <https://doi.org/10.1037/a0012919>
- Balthazar, M. L. F., Yasuda, C. L., Cendes, F., & Damasceno, B. P. (2010). Learning, retrieval, and recognition are compromised in aMCI and mild AD: Are distinct episodic memory processes mediated by the same

- anatomical structures? *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 16(1), 205-209. <https://doi.org/10.1017/S1355617709990956>
- Bangen, K. J., Clark, A. L., Werhane, M., Edmonds, E. C., Nation, D. A., Evangelista, N., Libon, D. J., Bondi, M. W., Delano-Wood, L., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2016). Cortical Amyloid Burden Differences Across Empirically-Derived Mild Cognitive Impairment Subtypes and Interaction with APOE $\epsilon 4$ Genotype. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 52(3), 849-861. <https://doi.org/10.3233/JAD-150900>
- Barbiellini Amidei, C., Fayosse, A., Dumurgier, J., Machado-Fragua, M. D., Tabak, A. G., van Sloten, T., Kivimäki, M., Dugravot, A., Sabia, S., & Singh-Manoux, A. (2021). Association Between Age at Diabetes Onset and Subsequent Risk of Dementia. *JAMA*, 325(16), 1640-1649. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.4001>
- Barguilla, A., Fernández-Lebrero, A., Estragués-Gázquez, I., García-Escobar, G., Navalpotro-Gómez, I., Manero, R. M., Puente-Periz, V., Roquer, J., & Puig-Pijoan, A. (2020). Effects of COVID-19 Pandemic Confinement in Patients With Cognitive Impairment. *Frontiers in Neurology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.589901>
- Barnes, D. E., Yaffe, K., Byers, A. L., McCormick, M., Schaefer, C., & Whitmer, R. A. (2012). Midlife vs Late-Life Depressive Symptoms and Risk of Dementia: Differential Effects for Alzheimer Disease and Vascular Dementia. *Archives of General Psychiatry*, 69(5), 493-498. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.1481>
- Barnes, J., Bartlett, J. W., Wolk, D. A., van der Flier, W. M., & Frost, C. (2018). Disease Course Varies According to Age and Symptom Length in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 64(2), 631-642. <https://doi.org/10.3233/JAD-170841>
- Bartels, C., Wegrzyn, M., Wiedl, A., Ackermann, V., & Ehrenreich, H. (2010). Practice effects in healthy adults: A longitudinal study on frequent repetitive cognitive testing. *BMC Neuroscience*, 11, 118. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-11-118>
- Barthel, H., Gertz, H.-J., Dresel, S., Peters, O., Bartenstein, P., Buerger, K., Hiemeyer, F., Wittemer-Rump, S. M., Seibyl, J., Reininger, C., Sabri, O., & Florbetaben Study Group. (2011). Cerebral amyloid- β PET with florbetaben (18F) in patients with Alzheimer's disease and healthy controls: A multicentre phase 2 diagnostic study. *The Lancet. Neurology*, 10(5), 424-435. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70077-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70077-1)
- Barthel, H., Luthardt, J., Becker, G., Patt, M., Hammerstein, E., Hartwig, K., Eggers, B., Sattler, B., Schildan, A., Hesse, S., Meyer, P. M., Wolf, H., Zimmermann, T., Reischl, J., Rohde, B., Gertz, H.-J., Reininger, C., & Sabri, O. (2011). Individualized quantification of brain β -amyloid burden: Results of a proof of mechanism phase 0 florbetaben PET trial in patients with Alzheimer's disease and healthy controls. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 38(9), 1702-1714. <https://doi.org/10.1007/s00259-011-1821-1>
- Bartley, J. E., Boeving, E. R., Riedel, M. C., Bottenhorn, K. L., Salo, T., Eickhoff, S. B., Brewes, E., Sutherland, M. T., & Laird, A. R. (2018). Meta-analytic evidence for a core problem solving network across multiple

- representational domains. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 92. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.06.009>
- Barton, J. J. S. (2014). Higher cortical visual deficits. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 20(4 Neuro-ophthalmology), 922-941. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000453311.29519.67>
- Bastin, C., & Salmon, E. (2014). Early neuropsychological detection of Alzheimer's disease. *European Journal of Clinical Nutrition*, 68(11), 1192-1199. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2014.176>
- Bateman, R. J., Xiong, C., Benzinger, T. L. S., Fagan, A. M., Goate, A., Fox, N. C., Marcus, D. S., Cairns, N. J., Xie, X., Blazey, T. M., Holtzman, D. M., Santacruz, A., Buckles, V., Oliver, A., Moulder, K., Aisen, P. S., Ghetti, B., Klunk, W. E., McDade, E., ... 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>
- Battistella, G., Borghesani, V., Henry, M., Shwe, W., Lauricella, M., Miller, Z., Deleon, J., Miller, B. L., Dronkers, N., Brambati, S. M., Seeley, W. W., Mandelli, M. L., & Gorno-Tempini, M. L. (2020). Task-Free Functional Language Networks: Reproducibility and Clinical Application. *Journal of Neuroscience*, 40(6), 1311-1320. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1485-19.2019>
- Beam, C. R., Kaneshiro, C., Jang, J. Y., Reynolds, C. A., Pedersen, N. L., & Gatz, M. (2020). A Twin Study of Sex Differences in Genetic Risk for All Dementia, Alzheimer's Disease (AD), and Non-AD Dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, 76(2), 539-551. <https://doi.org/10.3233/JAD-191192>
- Bélanger, S., Belleville, S., & Gauthier, S. (2010). Inhibition impairments in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and healthy aging: Effect of congruency proportion in a Stroop task. *Neuropsychologia*, 48(2), 581-590. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.10.021>
- Belleville, S., Fouquet, C., Hudon, C., Zomahoun, H. T. V., Croteau, J., & Consortium for the Early Identification of Alzheimer's disease-Quebec. (2017). Neuropsychological Measures that Predict Progression from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's type dementia in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychology Review*, 27(4), 328-353. <https://doi.org/10.1007/s11065-017-9361-5>
- Belleville, S., Gauthier, S., Lepage, E., Kergoat, M.-J., & Gilbert, B. (2014). Predicting decline in mild cognitive impairment: A prospective cognitive study. *Neuropsychology*, 28(4), 643-652. <https://doi.org/10.1037/neu0000063>
- Benedet, M. J., & Alejandre, M. Á. (1998). *Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense*. TEA Ediciones.
- Benedet, M. J., & Alejandre, M. Á. (2014). *TAVEC: Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (2ª edición revisada)*. TEA Ediciones.

- Bender, A. R., Ganguli, A., Meiring, M., Hampstead, B. M., & Driver, C. C. (2022). Dynamic modeling of practice effects across the healthy aging-Alzheimer's disease continuum. *Frontiers in Aging Neuroscience, 14*, 911559. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.911559>
- Bennett, D. A., Schneider, J. A., Bienias, J. L., Evans, D. A., & Wilson, R. S. (2005). Mild cognitive impairment is related to Alzheimer disease pathology and cerebral infarctions. *Neurology, 64*(5), 834-841. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000152982.47274.9E>
- Benton, A., Hannay, H. J., & Varney, N. R. (1975). Visual perception of line direction in patients with unilateral brain disease. *Neurology, 25*(10), 907-910. <https://doi.org/10.1212/wnl.25.10.907>
- Benton, A. L., Sivan, A. B., & Hamsher, K. (1994). *Contributions to Neuropsychological Assessment. A Clinical Manual* (2nd ed.). Oxford University Press.
- Benton, A. L., & Tranel, D. (1993). Visuo-perceptual, visuospatial, and visuoconstructive disorders. En K. M. Heilman & E. Valenstein (Eds.), *Clinical Neuropsychology* (3rd ed., pp. 165-213). Oxford University Press.
- Berente, D. B., Kamondi, A., & Horvath, A. A. (2022). The Assessment of Visuospatial Skills and Verbal Fluency in the Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience, 13*, 737104. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.737104>
- Berezuk, C., Scott, S. C., Black, S. E., & Zakzanis, K. K. (2021). Cognitive reserve, cognition, and real-world functioning in MCI: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 43*(10), 991-1005. <https://doi.org/10.1080/13803395.2022.2047160>
- Bermejo-Pareja, F., Benito-León, J., Vega-Q, S., Díaz-Guzmán, J., Rivera-Navarro, J., Molina, J. A., Olazarán-Rodríguez, J., & Morales-González, J. M. (2008). [The NEDICES cohort of the elderly. Methodology and main neurological findings]. *Revista De Neurología, 46*(7), 416-423.
- Bermejo-Pareja, F., Contador, I., del Ser, T., Olazarán, J., Llamas-Velasco, S., Vega, S., & Benito-León, J. (2021). Predementia constructs: Mild cognitive impairment or mild neurocognitive disorder? A narrative review. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 36*(5), 743-755. <https://doi.org/10.1002/gps.5474>
- Bermejo-Pareja, F., Contador, I., Trincado, R., Lora, D., Sánchez-Ferro, Á., Mitchell, A. J., Boycheva, E., Herrero, A., Hernández-Gallego, J., Llamas, S., Villarejo Galende, A., & Benito-León, J. (2016). Prognostic Significance of Mild Cognitive Impairment Subtypes for Dementia and Mortality: Data from the NEDICES Cohort. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD, 50*(3), 719-731. <https://doi.org/10.3233/JAD-150625>
- Besser, L. M., Mock, C., Teylan, M. A., Hassenstab, J., Kukull, W. A., & Crary, J. F. (2019). Differences in Cognitive Impairment in Primary Age-Related Tauopathy Versus Alzheimer Disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology, 78*(3), 219-228. <https://doi.org/10.1093/jnen/nly132>
- Bessi, V., Mazzeo, S., Padiglioni, S., Piccini, C., Nacmias, B., Sorbi, S., & Bracco, L. (2018). From Subjective Cognitive Decline to Alzheimer's Disease: The Predictive Role of Neuropsychological Assessment,

- Personality Traits, and Cognitive Reserve. A 7-Year Follow-Up Study. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 63(4), 1523-1535. <https://doi.org/10.3233/JAD-171180>
- Böhm, P., Peña-Casanova, J., Gramunt, N., Manero, R. M., Terrón, C., & Quiñones Úbeda, S. (2005). Versión española del Memory Impairment Screen (MIS): Datos normativos y de validez discriminativa. *Neurología (Barc., Ed. impr.)*, 402-411.
- Bhutani, G. E., Montaldi, D., Brooks, D. N., & McCulloch, J. (1992). A neuropsychological investigation into frontal lobe involvement in dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychology*, 6(3), 211-224. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.6.3.211>
- Bickel, H., Mosch, E., Seigerschmidt, E., Siemen, M., & Forstl, H. (2006). Prevalence and persistence of mild cognitive impairment among elderly patients in general hospitals. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 21(4), 242-250. <https://doi.org/10.1159/000091397>
- Biel, D., Brendel, M., Rubinski, A., Buerger, K., Janowitz, D., Dichgans, M., Franzmeier, N., & for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). (2021). Tau-PET and in vivo Braak-staging as prognostic markers of future cognitive decline in cognitively normal to demented individuals. *Alzheimer's Research & Therapy*, 13(1), 137. <https://doi.org/10.1186/s13195-021-00880-x>
- Binder, J. R., & 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>
- Bischof, G. N., Dodich, A., Boccardi, M., van Eimeren, T., Festari, C., Barthel, H., Hansson, O., Nordberg, A., Ossenkoppele, R., Sabri, O., Giovanni, B. F. G., Garibotto, V., & Drzezga, A. (2021). Clinical validity of second-generation tau PET tracers as biomarkers for Alzheimer's disease in the context of a structured 5-phase development framework. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 48(7), 2110-2120. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-05156-4>
- Bischof, G. N., Endepols, H., van Eimeren, T., & Drzezga, A. (2017). Tau-imaging in neurodegeneration. *Methods*, 130, 114-123. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2017.08.003>
- Bjerke, M., Andreasson, U., Rolstad, S., Nordlund, A., Lind, K., Zetterberg, H., Edman, A., Blennow, K., & Wallin, A. (2009). Subcortical vascular dementia biomarker pattern in mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 28(4), 348-356. <https://doi.org/10.1159/000252773>
- Blanco Martín, E., Ugarriza Serrano, I., Elcoroaristizabal Martín, X., Galdos Alcelay, L., Molano Salazar, A., Bereincua Gandarias, R., Inglés Borda, S., Uterga Valiente, J. M., Indakoetxea Juanbeltz, M. B., Moraza Lopez, J., Barandiarán Amillano, M., & Fernández-Martínez, M. (2016). Dysexecutive syndrome in amnesic mild cognitive impairment: A multicenter study. *BMC Neurology*, 16(1), 88. <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0607-2>

- Blazel, M., Lazar, K. K., Hulle, C. A. V., Ma, Y., Cole, A., Spalitta, A., Davenport-Sis, N. J., Bendlin, B. B., Wahoske, M. L., Illingworth, C., Gleason, C. E., Edwards, D. F., Blazel, H., Asthana, S., Johnson, S. C., & Carlsson, C. M. (2020). Factors Associated with Lumbar Puncture Participation in Alzheimer's Disease Research. *Journal of Alzheimer's Disease*, 77(4). <https://doi.org/10.3233/jad-200394>
- Blennow, K., Chen, C., Cicognola, C., Wildsmith, K. R., Manser, P. T., Bohorquez, S. S., Zhang, Z., Xie, B., Peng, J., Hansson, O., Kivitsberg, H., Portelius, E., Zetterberg, H., Lashley, T., Brinkmalm, G., Kerchner, G. A., Weimer, R. M., Ye, K., & Höglund, K. (2019). Cerebrospinal fluid tau fragment correlates with tau PET: A candidate biomarker for tangle pathology. *Brain*, 143(2). <https://doi.org/10.1093/brain/awz346>
- Blennow, K., Dubois, B., Fagan, A. M., Lewczuk, P., Leon, M. J. de, & Hampel, H. (2014). Clinical utility of cerebrospinal fluid biomarkers in the diagnosis of early Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 11(1). <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.02.004>
- Blennow, K., & Hampel, H. (2003). CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *The Lancet. Neurology*, 2(10), 605-613. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(03\)00530-1](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(03)00530-1)
- Blennow, K., Hampel, H., & Zetterberg, H. (2014). Biomarkers in amyloid- β immunotherapy trials in Alzheimer's disease. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 39(1), 189-201. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.154>
- Blennow, K., Mattsson, N., Schöll, M., Hansson, O., & Zetterberg, H. (2015). Amyloid biomarkers in Alzheimer's disease. *Trends in Pharmacological Sciences*, 36(5), 297-309. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.03.002>
- Blennow, K., Palmqvist, S., Insel, P. S., Stomrud, E., Janelidze, S., Zetterberg, H., Brix, B., Eichenlaub, U., Dage, J. L., Chai, X., Mattsson, N., & Hansson, O. (2019). Cerebrospinal fluid and plasma biomarker trajectories with increasing amyloid deposition in Alzheimer's disease. *EMBO Molecular Medicine*, 11(12). <https://doi.org/10.15252/emmm.201911170>
- Blennow, K., Wallin, A., Agren, H., Spenger, C., Siegfried, J., & Vanmechelen, E. (1995). Tau protein in cerebrospinal fluid: A biochemical marker for axonal degeneration in Alzheimer disease? *Molecular and Chemical Neuropathology*, 26(3), 231-245. <https://doi.org/10.1007/BF02815140>
- Blennow, K., & Zetterberg, H. (2018). Biomarkers for Alzheimer's disease: Current status and prospects for the future. *Journal of Internal Medicine*, 284(6), 643-663. <https://doi.org/10.1111/joim.12816>
- Blessed, G., Tomlinson, B. E., & Roth, M. (1968). The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 114(512), 797-811. <https://doi.org/10.1192/bjp.114.512.797>
- Blessed, G., Tomlinson, B. E., & Roth, M. (1988). Blessed-Roth Dementia Scale (DS). *Psychopharmacology Bulletin*, 24(4), 705-708.

- Boccardi, M., Dodich, A., Albanese, E., Gayet-Ageron, A., Festari, C., Ashton, N. J., Bischof, G. N., Chiotis, K., Leuzy, A., Wolters, E. E., Walter, M. A., Rabinovici, G. D., Carrillo, M., Drzezga, A., Hansson, O., Nordberg, A., Ossenkoppelle, R., Villemagne, V. L., Winblad, B., ... Garibotto, V. (2021). The strategic biomarker roadmap for the validation of Alzheimer's diagnostic biomarkers: Methodological update. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 48(7), 2070-2085. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-05120-2>
- Boccardi, M., Gallo, V., Yasui, Y., Vineis, P., Padovani, A., Mosimann, U., Giannakopoulos, P., Gold, G., Dubois, B., Jack, C. R., Winblad, B., Frisoni, G. B., Albanese, E., & Geneva Task Force for the Roadmap of Alzheimer's Biomarkers. (2017). The biomarker-based diagnosis of Alzheimer's disease. 2-lessons from oncology. *Neurobiology of Aging*, 52, 141-152. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.01.021>
- Boccardi, M., Monsch, A. U., Ferrari, C., Altomare, D., Berres, M., Bos, I., Buchmann, A., Cerami, C., Didic, M., Festari, C., Nicolosi, V., Sacco, L., Aerts, L., Albanese, E., Annoni, J., Ballhausen, N., Chicherio, C., Démonet, J., Descloux, V., ... the Consortium for the Harmonization of Neuropsychological Assessment for Neurocognitive Disorders (<https://nextcloud.dzne.de/index.php/s/EwXjLab9caQTbQe>). (2022). Harmonizing neuropsychological assessment for mild neurocognitive disorders in Europe. *Alzheimer's & Dementia*, 18(1), 29-42. <https://doi.org/10.1002/alz.12365>
- Bolló-Gasol, S., Piñol-Ripoll, G., Cejudo-Bolivar, J. C., Llorente-Vizcaino, A., & Peraita-Adrados, H. (2014). Ecological assessment of mild cognitive impairment and Alzheimer disease using the Rivermead Behavioural Memory Test. *Neurologia (Barcelona, Spain)*, 29(6), 339-345. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2013.07.004>
- Bondi, M. W., Edmonds, E. C., Jak, A. J., Clark, L. R., Delano-Wood, L., McDonald, C. R., Nation, D. A., Libon, D. J., Au, R., Galasko, D., & Salmon, D. P. (2014). Neuropsychological Criteria for Mild Cognitive Impairment Improves Diagnostic Precision, Biomarker Associations, and Progression Rates. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 42(1), 275-289. <https://doi.org/10.3233/JAD-140276>
- Bondi, M. W., Edmonds, E. C., & Salmon, D. P. (2017). Alzheimer's Disease: Past, Present, and Future. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 23(9-10), 818-831. <https://doi.org/10.1017/S135561771700100X>
- Bondi, M. W., Jak, A. J., Delano-Wood, L., Jacobson, M. W., Delis, D. C., & Salmon, D. P. (2008). Neuropsychological contributions to the early identification of Alzheimer's disease. *Neuropsychology Review*, 18(1), 73-90. <https://doi.org/10.1007/s11065-008-9054-1>
- Bondi, M. W., & Smith, G. E. (2014). Mild cognitive impairment: A concept and diagnostic entity in need of input from neuropsychology. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 20(2), 129-134. <https://doi.org/10.1017/S1355617714000010>

- Borella, E., Carretti, B., Mitolo, M., Zavagnin, M., Caffarra, P., Mammarella, N., Fairfield, B., Gamboz, N., & Piras, F. (2017). Characterizing cognitive inhibitory deficits in mild cognitive impairment. *Psychiatry Research*, 251, 342-348. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.12.037>
- Borkowska, A., Drozd, W., Jurkowski, P., & Rybakowski, J. K. (2009). The Wisconsin Card Sorting Test and the N-back test in mild cognitive impairment and elderly depression. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 10(4 Pt 3), 870-876. <https://doi.org/10.1080/15622970701557985>
- Borland, E., Edgar, C., Stomrud, E., Cullen, N., Hansson, O., & Palmqvist, S. (2022). Clinically Relevant Changes for Cognitive Outcomes in Preclinical and Prodromal Cognitive Stages: Implications for Clinical Alzheimer Trials. *Neurology*, 99(11), e1142-e1153. <https://doi.org/10.1212/WNL.000000000200817>
- Bouaziz, W., Vogel, T., Schmitt, E., Kaltenbach, G., Geny, B., & Lang, P. O. (2017). Health benefits of aerobic training programs in adults aged 70 and over: A systematic review. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 69, 110-127. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2016.10.012>
- Boyle, P. A., Yu, L., Wilson, R. S., Leurgans, S. E., Schneider, J. A., & Bennett, D. A. (2018). Person-specific contribution of neuropathologies to cognitive loss in old age. *Annals of Neurology*, 83(1), 74-83. <https://doi.org/10.1002/ana.25123>
- Braak, H., & Braak, E. (1991a). Demonstration of amyloid deposits and neurofibrillary changes in whole brain sections. *Brain Pathology (Zurich, Switzerland)*, 1(3), 213-216. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.1991.tb00661.x>
- Braak, H., & Braak, E. (1991b). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, 82(4), 239-259. <https://doi.org/10.1007/BF00308809>
- Braak, H., & Braak, E. (1996). Evolution of the neuropathology of Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 94(S165), 3-12. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1996.tb05866.x>
- Braak, H., & Braak, E. (1997). Frequency of Stages of Alzheimer-Related Lesions in Different Age Categories. *Neurobiology of Aging*, 18(4), 351-357. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(97\)00056-0](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(97)00056-0)
- Braak, H., Thal, D. R., Ghebremedhin, E., & Del Tredici, K. (2011). Stages of the pathologic process in Alzheimer disease: Age categories from 1 to 100 years. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 70(11), 960-969. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e318232a379>
- Bradfield, N. I., & Ames, D. (2020). Mild cognitive impairment: Narrative review of taxonomies and systematic review of their prediction of incident Alzheimer's disease dementia. *BJPsych Bulletin*, 44(2), 67-74. <https://doi.org/10.1192/bjb.2019.77>

- Brambati, S. M., Peters, F., Belleville, S., & Joubert, S. (2012). Lack of semantic priming effects in famous person recognition in Mild Cognitive Impairment. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 48(4), 414-420. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2011.04.001>
- Brand, A. L., Lawler, P. E., Bollinger, J. G., Li, Y., Schindler, S. E., Li, M., Lopez, S., Ovod, V., Nakamura, A., Shaw, L. M., Zetterberg, H., Hansson, O., & Bateman, R. J. (2022). The performance of plasma amyloid beta measurements in identifying amyloid plaques in Alzheimer's disease: A literature review. *Alzheimer's Research & Therapy*, 14, 195. <https://doi.org/10.1186/s13195-022-01117-1>
- Brandt, J., & Manning, K. J. (2009). Patterns of Word-List generation in mild cognitive impairment and Alzheimer's Disease. *Clinical Neuropsychologist*, 23(5), 870-879. <https://doi.org/10.1080/13854040802585063>
- Breitner, J. C. S. (2015). Observations on DSM-5 Mild Neurocognitive Disorder vs. Its predecessor, Mild Cognitive Impairment. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 131(1), 15-17. <https://doi.org/10.1111/acps.12300>
- Brink, T. L., Yesavage, J. A., Lum, O., Heersema, P. H., Adey, M., & Rose, T. L. (1982). Screening Tests for Geriatric Depression. *Clinical Gerontologist*, 1(1), 37-43. https://doi.org/10.1300/J018v01n01_06
- Britt, W. G., Hansen, A. M., Bhaskerrao, S., Larsen, J. P., Petersen, F., Dickson, A., Dickson, C., & Kirsch, W. M. (2011). Mild Cognitive Impairment: Prodromal Alzheimer's Disease or Something Else? *Journal of Alzheimer's Disease*, 27(3), 543-551. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-110740>
- Broadhouse, K. M., Winks, N. J., & Summers, M. J. (2021). Fronto-temporal functional disconnection precedes hippocampal atrophy in clinically confirmed multi-domain amnesic Mild Cognitive Impairment. *EXCLI Journal*, 20, 1458-1473. <https://doi.org/10.17179/excli2021-4191>
- Brodaty, H., Heffernan, M., Kochan, N. A., Draper, B., Trollor, J. N., Reppermund, S., Slavin, M. J., & Sachdev, P. S. (2013). Mild cognitive impairment in a community sample: The Sydney Memory and Ageing Study. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 9(3), 310-317.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.11.010>
- Brookmeyer, R., & Abdalla, N. (2018). Estimation of lifetime risks of Alzheimer's disease dementia using biomarkers for preclinical disease. *Alzheimer's & Dementia*, 14(8), 981-988. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.03.005>
- Brooks, B. L., Weaver, L. E., & Scialfa, C. T. (2006). Does impaired executive functioning differentially impact verbal memory measures in older adults with suspected dementia? *The Clinical Neuropsychologist*, 20(2), 230-242. <https://doi.org/10.1080/13854040590947461>
- Brouwers, N., Slegers, K., & Van Broeckhoven, C. (2008). Molecular genetics of Alzheimer's disease: An update. *Annals of Medicine*, 40(8), 562-583. <https://doi.org/10.1080/07853890802186905>

- Buchhave, P., Minthon, L., Zetterberg, H., Wallin, A. K., Blennow, K., & Hansson, O. (2012). Cerebrospinal fluid levels of β -amyloid 1-42, but not of tau, are fully changed already 5 to 10 years before the onset of Alzheimer dementia. *Archives of General Psychiatry*, 69(1), 98-106. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.155>
- Buerger, K., Ewers, M., Pirttilä, T., Zinkowski, R., Alafuzoff, I., Teipel, S. J., DeBernardis, J., Kerkman, D., McCulloch, C., Soininen, H., & Hampel, H. (2006). CSF phosphorylated tau protein correlates with neocortical neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, 129(Pt 11), 3035-3041. <https://doi.org/10.1093/brain/awl269>
- Burnham, S. C., Bourgeat, P., Doré, V., Savage, G., Brown, B., Laws, S., Maruff, P., Salvado, O., Ames, D., Martins, R. N., Masters, C. L., Rowe, C. C., Villemagne, V. L., & AIBL Research Group. (2016). Clinical and cognitive trajectories in cognitively healthy elderly individuals with suspected non-Alzheimer's disease pathophysiology (SNAP) or Alzheimer's disease pathology: A longitudinal study. *The Lancet. Neurology*, 15(10), 1044-1053. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30125-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30125-9)
- Burton, C. L., Strauss, E., Bunce, D., Hunter, M. A., & Hultsch, D. F. (2009). Functional abilities in older adults with mild cognitive impairment. *Gerontology*, 55(5), 570-581. <https://doi.org/10.1159/000228918>
- Busse, A., Hensel, A., Gühne, U., Angermeyer, M. C., & Riedel-Heller, S. G. (2006). Mild cognitive impairment: Long-term course of four clinical subtypes. *Neurology*, 67(12), 2176-2185. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000249117.23318.e1>
- Bussè, C., Anselmi, P., Pompanin, S., Zorzi, G., Fragiaco, F., Camporese, G., Di Bernardo, G. A., Semenza, C., Caffarra, P., & Cagnin, A. (2017). Specific Verbal Memory Measures May Distinguish Alzheimer's Disease from Dementia with Lewy Bodies. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 59(3), 1009-1015. <https://doi.org/10.3233/JAD-170154>
- Byun, B. H., Kim, B. I., Park, S. Y., Ko, I. O., Lee, K. C., Kim, K. M., Kim, Y. K., Lee, J.-Y., Bu, S. H., Kim, J. H., Chi, D. Y., Ha, J. H., & Lim, S. M. (2017). Head-to-head comparison of 11C-PiB and 18F-FC119S for A β imaging in healthy subjects, mild cognitive impairment patients, and Alzheimer's disease patients. *Medicine*, 96(12), e6441. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006441>
- Caffò, A. O., Spano, G., Tinella, L., Lopez, A., Ricciardi, E., Stasolla, F., & Bosco, A. (2022). The Prevalence of Amnesic and Non-Amnesic Mild Cognitive Impairment and Its Association with Different Lifestyle Factors in a South Italian Elderly Population. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(5), 3097. <https://doi.org/10.3390/ijerph19053097>
- Calamia, M., Markon, K., & Tranel, D. (2012). Scoring higher the second time around: Meta-analyses of practice effects in neuropsychological assessment. *The Clinical Neuropsychologist*, 26(4), 543-570. <https://doi.org/10.1080/13854046.2012.680913>

- Calderón-Garcidueñas, L., & Villarreal-Ríos, R. (2017). Living close to heavy traffic roads, air pollution, and dementia. *Lancet (London, England)*, 389(10070), 675-677. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32596-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32596-X)
- Calvo-Merino, B. (2008). Modelos teóricos y neuropsicología de las praxias. En J. Tirapu-Ustárroz, M. Ríos-Lago, & F. Maestú-Unturbe (Eds.), *Manual de Neuropsicología* (pp. 123-145). Viguera Ediciones S.L.
- Campion, D., Dumanchin, C., Hannequin, D., Dubois, B., Belliard, S., Puel, M., Thomas-Anterion, C., Michon, A., Martin, C., Charbonnier, F., Raux, G., Camuzat, A., Penet, C., Mesnage, V., Martinez, M., Clerget-Darpoux, F., Brice, A., & Frebourg, T. (1999). Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: Prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *American Journal of Human Genetics*, 65(3), 664-670. <https://doi.org/10.1086/302553>
- Campos-Magdaleno, M., Díaz-Bóveda, R., Juncos-Rabadán, O., Facal, D., & Pereiro, A. X. (2016). Learning and serial effects on verbal memory in mild cognitive impairment. *Applied Neuropsychology. Adult*, 23(4), 237-250. <https://doi.org/10.1080/23279095.2015.1053887>
- Campos-Magdaleno, M., Facal, D., Lojo-Seoane, C., Pereiro, A. X., & 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, 1231. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01231>
- Cao, Q., Tan, C.-C., Xu, W., Hu, H., Cao, X.-P., Dong, Q., Tan, L., & Yu, J.-T. (2020). The Prevalence of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 73(3), 1157-1166. <https://doi.org/10.3233/JAD-191092>
- Caracciolo, B., Palmer, K., Monastero, R., Winblad, B., Bäckman, L., & Fratiglioni, L. (2008). Occurrence of cognitive impairment and dementia in the community: A 9-year-long prospective study. *Neurology*, 70(Issue 19, Part 2), 1778-1785. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000288180.21984.cb>
- Cardoso, S., Silva, D., Maroco, J., de Mendonça, A., & Guerreiro, M. (2014). Non-literal language deficits in mild cognitive impairment. *Psychogeriatrics: The Official Journal of the Japanese Psychogeriatric Society*, 14(4), 222-228. <https://doi.org/10.1111/psyg.12101>
- Carlesimo, G. A., Fadda, L., Sabbadini, M., & Caltagirone, C. (1996). Recency effect in Alzheimer's disease: A reappraisal. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology. A, Human Experimental Psychology*, 49(2), 315-325. <https://doi.org/10.1080/713755622>
- Carlew, A. R., Kaser, A., Schaffert, J., Goette, W., Lacritz, L., & Rossetti, H. (2022). A Critical Review of Neuropsychological Actuarial Criteria for Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease, Preprint*(Preprint), 1-14. <https://doi.org/10.3233/JAD-220805>

- Carter, S. F., Caine, D., Burns, A., Herholz, K., & Lambon Ralph, M. A. (2012). Staging of the cognitive decline in Alzheimer's disease: Insights from a detailed neuropsychological investigation of mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 27(4), 423-432. <https://doi.org/10.1002/gps.2738>
- Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R. M., Rognoni, T., Calvo, L., Palomo, R., Aranciva, F., Tamayo, F., & Peña-Casanova, J. (2013). Estudios normativos españoles en población adulta joven (proyecto NEURONORMA jóvenes): Normas para los test de fluencia verbal. *Neurología*, 28(1), 33-40. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2012.02.010>
- Cass, S. P. (2017). Alzheimer's Disease and Exercise: A Literature Review. *Current Sports Medicine Reports*, 16(1), 19-22. <https://doi.org/10.1249/JSR.0000000000000332>
- Cassidy, A. (2016). The clinical assessment of apraxia. *Practical Neurology*, 16(4), 317-322. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2015-001354>
- Catafau, A. M., & Bullich, S. (2015). Amyloid PET imaging: Applications beyond Alzheimer's disease. *Clinical and Translational Imaging*, 3(1). <https://doi.org/10.1007/s40336-014-0098-3>
- Cecato, J. F., Melo, B. A. R. de, Moraes, G. C. de, Martinelli, J. E., & Montiel, J. M. (2018). Accuracy of praxis test from Cambridge Cognitive Examination (CAMCOG) for Alzheimer's disease: A cross-sectional study. *Sao Paulo Medical Journal = Revista Paulista De Medicina*, 136(5), 390-397. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2018.0022170418>
- Cera, M. L., Ortiz, K. Z., Bertolucci, P. H. F., & Minett, T. S. C. (2013). Speech and orofacial apraxias in Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics*, 25(10), 1679-1685. <https://doi.org/10.1017/S1041610213000781>
- Cerami, C., Dubois, B., Boccardi, M., Monsch, A. U., Demonet, J. F., Cappa, S. F., & Geneva Task Force for the Roadmap of Alzheimer's Biomarkers. (2017). Clinical validity of delayed recall tests as a gateway biomarker for Alzheimer's disease in the context of a structured 5-phase development framework. *Neurobiology of Aging*, 52, 153-166. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.03.034>
- Cerbone, B., Massman, P. J., Woods, S. P., & York, M. K. (2020). Benefit of phonemic cueing on confrontation naming in Alzheimer's disease. *The Clinical Neuropsychologist*, 34(2), 368-383. <https://doi.org/10.1080/13854046.2019.1607904>
- Chan, J. Y. C., Yiu, K. K. L., Kwok, T. C. Y., Wong, S. Y. S., & Tsoi, K. K. F. (2019). Depression and Antidepressants as Potential Risk Factors in Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis of 18 Longitudinal Studies. *Journal of the American Medical Directors Association*, 20(3), 279-286.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2018.12.004>

- Chan, R. C. K., Rao, H., Chen, E. E. H., Ye, B., & Zhang, C. (2006). The neural basis of motor sequencing: An fMRI study of healthy subjects. *Neuroscience Letters*, 398(3), 189-194. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.01.014>
- Chandra, S. R., Issac, T. G., & Abbas, M. M. (2015). Apraxias in Neurodegenerative Dementias. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 37(1), 42-47. <https://doi.org/10.4103/0253-7176.150817>
- Chanisa, C., Monchaya, N., Anchisa, K., Chetsadaporn, P., & Attapon, J. (2021). Analysis of amyloid and tau deposition in Alzheimer's disease using 11C-Pittsburgh compound B and 18F-THK 5351 positron emission tomography imaging. *World Journal of Nuclear Medicine*, 20(01). https://doi.org/10.4103/wjnm.wjnm_50_20
- Chapman, S. B., Zientz, J., Weiner, M., Rosenberg, R., Frawley, W., & Burns, M. H. (2002). Discourse Changes in Early Alzheimer Disease, Mild Cognitive Impairment, and Normal Aging. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 16(3), 177-186.
- Charernboon, T. (2017). Diagnostic Accuracy of the Overlapping Infinity Loops, Wire Cube, and Clock Drawing Tests for Cognitive Impairment in Mild Cognitive Impairment and Dementia. *International Journal of Alzheimer's Disease*, 2017, e5289239. <https://doi.org/10.1155/2017/5289239>
- Chasles, M.-J., Tremblay, A. J., Escudier, F., Lajeunesse, A., Benoit, S., Langlois, R., Joubert, S., & Rouleau, I. (2019). An Examination of Semantic Impairment in Amnesic MCI and AD: What Can We Learn From Verbal Fluency? *Archives of Clinical Neuropsychology*, 35(1). <https://doi.org/10.1093/arclin/acz018>
- Chatterjee, S., Peters, S. A. E., Woodward, M., Mejia Arango, S., Batty, G. D., Beckett, N., Beiser, A., Borenstein, A. R., Crane, P. K., Haan, M., Hassing, L. B., Hayden, K. M., Kiyohara, Y., Larson, E. B., Li, C.-Y., Ninomiya, T., Ohara, T., Peters, R., Russ, T. C., ... Huxley, R. R. (2015). Type 2 Diabetes as a Risk Factor for Dementia in Women Compared With Men: A Pooled Analysis of 2.3 Million People Comprising More Than 100,000 Cases of Dementia. *Diabetes Care*, 39(2), 300-307. <https://doi.org/10.2337/dc15-1588>
- Chehrehnegar, N., Nejati, V., Shati, M., Rashedi, V., Lotfi, M., Adelirad, F., & Foroughan, M. (2020). Early detection of cognitive disturbances in mild cognitive impairment: A systematic review of observational studies. *Psychogeriatrics: The Official Journal of the Japanese Psychogeriatric Society*, 20(2), 212-228. <https://doi.org/10.1111/psyg.12484>
- Chen, H., Kwong, J. C., Copes, R., Tu, K., Villeneuve, P. J., van Donkelaar, A., Hystad, P., Martin, R. V., Murray, B. J., Jessiman, B., Wilton, A. S., Kopp, A., & Burnett, R. T. (2017). Living near major roads and the incidence of dementia, Parkinson's disease, and multiple sclerosis: A population-based cohort study. *Lancet (London, England)*, 389(10070), 718-726. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32399-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32399-6)
- Chen, J., Ye, J., Tang, F., & Zhou, J. (2021). Automatic Detection of Alzheimer's Disease Using Spontaneous Speech Only. *Interspeech*, 2021, 3830-3834. <https://doi.org/10.21437/interspeech.2021-2002>

- Chen, K.-C., Weng, C.-Y., Hsiao, S., Tsao, W.-L., & Koo, M. (2017). Cognitive decline and slower reaction time in elderly individuals with mild cognitive impairment. *Psychogeriatrics: The Official Journal of the Japanese Psychogeriatric Society*, 17(6), 364-370. <https://doi.org/10.1111/psyg.12247>
- Chen, N.-C., Chang, C.-C., Lin, K.-N., Huang, C.-W., Chang, W.-N., Chang, Y.-T., Chen, C., Yeh, Y.-C., & Wang, P.-N. (2013). Patterns of executive dysfunction in amnesic mild cognitive impairment. *International Psychogeriatrics*, 25(7), 1181-1189. <https://doi.org/10.1017/S1041610213000392>
- Chen, N.-C., Lin, Y.-I., Chang, C.-C., Lin, K.-N., Chuang, Y.-C., Chen, C., Tu, M.-C., & Wang, P.-N. (2011). Learning and error patterns in the Chinese Verbal Learning Test in subjects with mild cognitive impairment and normal elderly. *Acta Neurologica Taiwanica*, 20(2), 114-124.
- Chen, P., Ratcliff, G., Belle, S. H., Cauley, J. A., DeKosky, S. T., & Ganguli, M. (2001). Patterns of Cognitive Decline in Presymptomatic Alzheimer Disease: A Prospective Community Study. *Archives of General Psychiatry*, 58(9), 853-858. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.9.853>
- Chen, P.-C., & Chang, Y.-L. (2016). Associative memory and underlying brain correlates in older adults with mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, 85, 216-225. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.03.032>
- Chen, S.-D., Lu, J.-Y., Li, H.-Q., Yang, Y.-X., Jiang, J.-H., Cui, M., Zuo, C.-T., Tan, L., Dong, Q., & Yu, J.-T. (2021). Staging tau pathology with tau PET in Alzheimer's disease: A longitudinal study. *Translational Psychiatry*, 11(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01602-5>
- Chen, T.-F., Chen, Y.-F., Cheng, T.-W., Hua, M.-S., Liu, H.-M., & Chiu, M.-J. (2009). Executive dysfunction and periventricular diffusion tensor changes in amnesic mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Human Brain Mapping*, 30(11), 3826-3836. <https://doi.org/10.1002/hbm.20810>
- Chen, X., Li, M., Wang, S., Zhu, H., Xiong, Y., & Liu, X. (2014). Pittsburgh compound B retention and progression of cognitive status—A meta-analysis. *European Journal of Neurology*, 21(8), 1060-1067. <https://doi.org/10.1111/ene.12398>
- Cheng, C. P.-W., Cheng, S.-T., Tam, C. W.-C., Chan, W.-C., Chu, W. C.-W., & Lam, L. C.-W. (2018). Relationship between Cortical Thickness and Neuropsychological Performance in Normal Older Adults and Those with Mild Cognitive Impairment. *Aging and Disease*, 9(6), 1020-1030. <https://doi.org/10.14336/AD.2018.0125>
- Cheng, G., Huang, C., Deng, H., & Wang, H. (2012). Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: A meta-analysis of longitudinal studies. *Internal Medicine Journal*, 42(5), 484-491. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2012.02758.x>
- Chételat, G., Arbizu, J., Barthel, H., Garibotto, V., Law, I., Morbelli, S., van de Giessen, E., Agosta, F., Barkhof, F., Brooks, D. J., Carrillo, M. C., Dubois, B., Fjell, A. M., Frisoni, G. B., Hansson, O., Herholz, K., Hutton, B. F., Jack, C. R., Lammertsma, A. A., ... Drzezga, A. (2020). Amyloid-PET and 18F-FDG-PET in the diagnostic

- investigation of Alzheimer's disease and other dementias. *The Lancet. Neurology*, 19(11), 951-962. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30314-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30314-8)
- Chhatwal, J. P., Schultz, A. P., Marshall, G. A., Boot, B., Gomez-Isla, T., Dumurgier, J., LaPoint, M., Scherzer, C., Roe, A. D., Hyman, B. T., Sperling, R. A., & Johnson, K. A. (2016). Temporal T807 binding correlates with CSF tau and phospho-tau in normal elderly. *Neurology*, 87(9), 920-926. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003050>
- Chi, Y. K., Han, J. W., Jeong, H., Park, J. Y., Kim, T. Y., Lee, J. P., Lee, S.-H., Park, J. O., Kim, J. H., Ryu, S., Jhoo, J. H., Lee, D. H., & Kim, K.-H. (2014). Development of a Screening Algorithm for Alzheimer's Disease Using Categorical Verbal Fluency. *PLoS ONE*, 9(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084111>
- Chiaravalloti, A., Martorana, A., Koch, G., Toniolo, S., Biagio, D. D., Pietro, B. D., & Schillaci, O. (2015). Functional correlates of t-Tau, p-Tau and A β 1-42 amyloid cerebrospinal fluid levels in Alzheimer's disease. *Nuclear Medicine Communications*, 36(5). <https://doi.org/10.1097/mnm.0000000000000272>
- Chien, D. T., Bahri, S., Szardenings, A. K., Walsh, J. C., Mu, F., Su, M.-Y., Shankle, W. R., Elizarov, A., & Kolb, H. C. (2013). Early clinical PET imaging results with the novel PHF-tau radioligand [F-18]-T807. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 34(2), 457-468. <https://doi.org/10.3233/JAD-122059>
- Chien, D. T., Szardenings, A. K., Bahri, S., Walsh, J. C., Mu, F., Xia, C., Shankle, W. R., Lerner, A. J., Su, M.-Y., Elizarov, A., & Kolb, H. C. (2014). Early clinical PET imaging results with the novel PHF-tau radioligand [F18]-T808. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 38(1), 171-184. <https://doi.org/10.3233/JAD-130098>
- Chiotis, K., Dodich, A., Boccardi, M., Festari, C., Drzezga, A., Hansson, O., Ossenkoppele, R., Frisoni, G., Garibotto, V., & Nordberg, A. (2021). Clinical validity of increased cortical binding of tau ligands of the THK family and PBB3 on PET as biomarkers for Alzheimer's disease in the context of a structured 5-phase development framework. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 48(7), 2086-2096. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05277-4>
- Chiotis, K., Saint-Aubert, L., Boccardi, M., Gietl, A., Picco, A., Varrone, A., Garibotto, V., Herholz, K., Nobili, F., Nordberg, A., Frisoni, G. B., Winblad, B., & Jack, C. R. (2017). Clinical validity of increased cortical uptake of amyloid ligands on PET as a biomarker for Alzheimer's disease in the context of a structured 5-phase development framework. *Neurobiology of Aging*, 52, 214-227. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.07.012>
- Chiu, M.-J., Chen, Y.-F., Chen, T.-F., Yang, S.-Y., Yang, F.-P. G., Tseng, T.-W., Chieh, J.-J., Chen, J.-C. R., Tzen, K.-Y., Hua, M.-S., & Horng, H.-E. (2014). Plasma tau as a window to the brain-negative associations with brain volume and memory function in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Human Brain Mapping*, 35(7), 3132-3142. <https://doi.org/10.1002/hbm.22390>

- Cho, S. H., Choe, Y. S., Kim, Y. J., Lee, B., Kim, H. J., Jang, H., Kim, J. P., Jung, Y. H., Kim, S.-J., Kim, B. C., Farrar, G., Na, D. L., Moon, S. H., & Seo, S. W. (2020). Concordance in detecting amyloid positivity between 18F-florbetaben and 18F-flutemetamol amyloid PET using quantitative and qualitative assessments. *Scientific Reports*, 10(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76102-5>
- Choi, D., Choi, S., & Park, S. M. (2018). Effect of smoking cessation on the risk of dementia: A longitudinal study. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 5(10), 1192-1199. <https://doi.org/10.1002/acn3.633>
- Chow, R., Rabi, R., Paracha, S., Vasquez, B. P., Hasher, L., Alain, C., & Anderson, N. D. (2022). Reaction Time Intraindividual Variability Reveals Inhibitory Deficits in Single- and Multiple-Domain Amnesic Mild Cognitive Impairment. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, 77(1), 71-83. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbab051>
- Clark, C. M., Pontecorvo, M. J., Beach, T. G., Bedell, B. J., Coleman, R. E., Doraiswamy, P. M., Fleisher, A., Reiman, E. M., Sabbagh, M. N., Sadowsky, C., Schneider, J. A., Arora, A., Carpenter, A., Flitter, M., Joshi, A. D., Krautkramer, M. J., Lu, M., Mintun, M. A., & Skovronsky, D. (2012). Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid- β plaques: a prospective cohort study. *Lancet Neurology*, 11(8), 669-678. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(12\)70142-4](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(12)70142-4)
- Clark, D. G., Wadley, V. G., Kapur, P., DeRamus, T. P., Singletary, B., Nicholas, A. P., Blanton, P. D., Lokken, K., Deshpande, H., Marson, D., & Deutsch, G. (2014). Lexical factors and cerebral regions influencing verbal fluency performance in MCI. *Neuropsychologia*, 54, 98-111. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2013.12.010>
- Clark, L. D., Gatz, M., Zheng, L., Chen, Y.-L., McCleary, C., & Mack, W. J. (2009). Longitudinal Verbal Fluency in Normal Aging, Preclinical, and Prevalent Alzheimer's Disease. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*, 24(6). <https://doi.org/10.1177/1533317509345154>
- Clark, L. R., Delano-Wood, L., Libon, D. J., McDonald, C. R., Nation, D. A., Bangen, K. J., Jak, A. J., Au, R., Salmon, D. P., & Bondi, M. W. (2013). Are empirically-derived subtypes of mild cognitive impairment consistent with conventional subtypes? *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 19(6), 635-645. <https://doi.org/10.1017/S1355617713000313>
- Clem, M. A., Holliday, R. P., Pandya, S., Hynan, L. S., Lacritz, L. H., & Woon, F. L. (2017). Predictors That a Diagnosis of Mild Cognitive Impairment Will Remain Stable 3 Years Later. *Cognitive and Behavioral Neurology: Official Journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*, 30(1), 8-15. <https://doi.org/10.1097/WNN.0000000000000119>
- Cloutier, S., Chertkow, H., Kergoat, M.-J., Gélinas, I., Gauthier, S., & Belleville, S. (2021). Trajectories of decline on instrumental activities of daily living prior to dementia in persons with mild cognitive impairment. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 36(2), 314-323. <https://doi.org/10.1002/gps.5426>

- Cochran, J. N., McKinley, E. C., Cochran, M., Amaral, M. D., Moyers, B. A., Lasseigne, B. N., Gray, D. E., Lawlor, J. M. J., Prokop, J. W., Geier, E. G., Holt, J. M., Thompson, M. L., Newberry, J. S., Yokoyama, J. S., Worthey, E. A., Geldmacher, D. S., Love, M. N., Cooper, G. M., Myers, R. M., & Roberson, E. D. (2019). Genome sequencing for early-onset or atypical dementia: High diagnostic yield and frequent observation of multiple contributory alleles. *Molecular Case Studies*, 5(6), a003491. <https://doi.org/10.1101/mcs.a003491>
- Collette, F., Amieva, H., Adam, S., Hogge, M., Van der Linden, M., Fabrigoule, C., & Salmon, E. (2007). Comparison of inhibitory functioning in mild Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 43(7), 866-874. [https://doi.org/10.1016/s0010-9452\(08\)70686-5](https://doi.org/10.1016/s0010-9452(08)70686-5)
- Contador, I., Almondes, K., Fernández-Calvo, B., Boycheva, E., Puertas-Martín, V., Benito-León, J., & Bermejo-Pareja, F. (2016). Semantic Verbal Fluency: Normative Data in Older Spanish Adults From NEDICES Population-Based Cohort. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 31(8), 954-962. <https://doi.org/10.1093/arclin/acw071>
- Cooper, D. B., Epker, M., Lacritz, L., Weine, M., Rosenberg, R. N., Honig, L., & Cullum, C. M. (2001). Effects of practice on category fluency in Alzheimer's disease. *The Clinical Neuropsychologist*, 15(1), 125-128. <https://doi.org/10.1076/clin.15.1.125.1914>
- Cooper, D. B., Lacritz, L. H., Weiner, M. F., Rosenberg, R. N., & Cullum, C. M. (2004). Category fluency in mild cognitive impairment: Reduced effect of practice in test-retest conditions. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 18(3), 120-122. <https://doi.org/10.1097/01.wad.0000127442.15689.92>
- Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews. Neuroscience*, 3(3), 201-215. <https://doi.org/10.1038/nrn755>
- Cosentino, S., Jefferson, A., Chute, D. L., Kaplan, E., & Libon, D. J. (2004). Clock drawing errors in dementia: Neuropsychological and neuroanatomical considerations. *Cognitive and Behavioral Neurology: Official Journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*, 17(2), 74-84. <https://doi.org/10.1097/01.wnn.0000119564.08162.46>
- Costa, S., St George, R. J., McDonald, J. S., Wang, X., & Alty, J. (2022). Diagnostic Accuracy of the Overlapping Infinity Loops, Wire Cube, and Clock Drawing Tests in Subjective Cognitive Decline, Mild Cognitive Impairment and Dementia. *Geriatrics*, 7(4), 72. <https://doi.org/10.3390/geriatrics7040072>
- Crary, J. F., Trojanowski, J. Q., Schneider, J. A., Abisambra, J. F., Abner, E. L., Alafuzoff, I., Arnold, S. E., Attems, J., Beach, T. G., Bigio, E. H., Cairns, N. J., Dickson, D. W., Gearing, M., Grinberg, L. T., Hof, P. R., Hyman, B. T., Jellinger, K., Jicha, G. A., Kovacs, G. G., ... Nelson, P. T. (2014). Primary age-related tauopathy (PART): A common pathology associated with human aging. *Acta Neuropathologica*, 128(6), 755-766. <https://doi.org/10.1007/s00401-014-1349-0>

- Creamer, S., & Schmitter-Edgecombe, M. (2010). Narrative comprehension in Alzheimer's disease: Assessing inferences and memory operations with a think-aloud procedure. *Neuropsychology*, *24*(3), 279-290. <https://doi.org/10.1037/a0018107>
- Creavin, S. T., Noel-Storr, A. H., Langdon, R. J., Richard, E., Creavin, A. L., Cullum, S., Purdy, S., & Ben-Shlomo, Y. (2022). Clinical judgement by primary care physicians for the diagnosis of all-cause dementia or cognitive impairment in symptomatic people. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *6*, CD012558. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012558.pub2>
- Crutch, S. J., Schott, J. M., Rabinovici, G. D., Murray, M. E., Snowden, J. S., Van Der Flier, W. M., Dickerson, B. C., Vandenberghe, R., Ahmed, S., Bak, T. H., Boeve, B. F., Butler, C., Cappa, S. F., Ceccaldi, M., De Souza, L. C., Dubois, B., Félician, O., Galasko, D., Graff-Radford, J., . . . Fox, N. C. (2017). Consensus classification of posterior cortical atrophy. *Alzheimers & Dementia*, *13*(8), 870-884. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.01.014>
- Cummings, J., & Kinney, J. (2022). Biomarkers for Alzheimer's Disease: Context of Use, Qualification, and Roadmap for Clinical Implementation. *Medicina*, *58*(7), 952. <https://doi.org/10.3390/medicina58070952>
- Damian, M., Hausner, L., Jekel, K., Richter, M., Froelich, L., Almkvist, O., Boada, M., Bullock, R., De Deyn, P. P., Frisoni, G. B., Hampel, H., Jones, R. W., Kehoe, P., Lenoir, H., Minthon, L., Olde Rikkert, M. G. M., Rodriguez, G., Scheltens, P., Soininen, H., ... Visser, P. J. (2013). Single-domain amnesic mild cognitive impairment identified by cluster analysis predicts Alzheimer's disease in the european prospective DESCRIPA study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *36*(1-2), 1-19. <https://doi.org/10.1159/000348354>
- Davidson, P. S. R., Cooper, L., & Taler, V. (2016). Remembering a visit to the psychology lab: Implications of Mild Cognitive Impairment. *Neuropsychologia*, *90*, 243-250. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.07.029>
- Davis, D. H., Creavin, S. T., Yip, J. L., Noel-Storr, A. H., Brayne, C., & Cullum, S. (2021). Montreal Cognitive Assessment for the detection of dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *7*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010775.pub3>
- Davis, P. C., Gray, L., Albert, M., Wilkinson, W., Hughes, J., Heyman, A., Gado, M., Kumar, A. J., Destian, S., & Lee, C. (1992). The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part III. Reliability of a standardized MRI evaluation of Alzheimer's disease. *Neurology*, *42*(9), 1676-1680. <https://doi.org/10.1212/wnl.42.9.1676>
- Dawes, R. M., Faust, D., & Meehl, P. E. (1989). Clinical versus actuarial judgment. *Science (New York, N.Y.)*, *243*(4899), 1668-1674. <https://doi.org/10.1126/science.2648573>

- Dawidowicz, L., L Ash, E., Korczyn, A. D., Andelman, F., Levy, S., & Elkana, O. (2021). Can the RAVLT predict deterioration from MCI to dementia? Data from long term follow up. *Experimental Aging Research*, 47(4), 347-356. <https://doi.org/10.1080/0361073X.2021.1898182>
- De Looze, C., Dehsarvi, A., Crosby, L., Vourdanou, A., Coen, R. F., Lawlor, B. A., & Reilly, R. B. (2021). Cognitive and Structural Correlates of Conversational Speech Timing in Mild Cognitive Impairment and Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease: Relevance for Early Detection Approaches. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2021.637404>
- De Looze, C., Kelly, F., Crosby, L., Vourdanou, A., Coen, R. F., Walsh, C., Lawlor, B. A., & Reilly, R. B. (2018). Changes in Speech Chunking in Reading Aloud is a Marker of Mild Cognitive Impairment and Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *Current Alzheimer Research*, 15(9), 828-847. <https://doi.org/10.2174/1567205015666180404165017>
- de Paula, J. J., Costa, M. V., de Andrade, G. de F., Ávila, R. T., & Malloy-Diniz, L. F. (2016). Validity and reliability of a «simplified» version of the Taylor Complex Figure Test for the assessment of older adults with low formal education. *Dementia & Neuropsychologia*, 10(1), 52-57. <https://doi.org/10.1590/S1980-57642016DN10100010>
- De Renzi, E., & Vignolo, L. A. (1962). The token test: A sensitive test to detect receptive disturbances in aphasics. *Brain: A Journal of Neurology*, 85, 665-678. <https://doi.org/10.1093/brain/85.4.665>
- De Simone, M. S., Perri, R., Fadda, L., Caltagirone, C., & Carlesimo, G. A. (2019). Predicting progression to Alzheimer's disease in subjects with amnesic mild cognitive impairment using performance on recall and recognition tests. *Journal of Neurology*, 266(1), 102-111. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9108-0>
- De Simone, M. S., Perri, R., Fadda, L., De Tollis, M., Turchetta, C. S., Caltagirone, C., & Carlesimo, G. A. (2017). Different deficit patterns on word lists and short stories predict conversion to Alzheimer's disease in patients with amnesic mild cognitive impairment. *Journal of Neurology*, 264(11), 2258-2267. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8623-8>
- De Simone, M. S., Perri, R., Rodini, M., Fadda, L., De Tollis, M., Caltagirone, C., & Carlesimo, G. A. (2021). A Lack of Practice Effects on Memory Tasks Predicts Conversion to Alzheimer Disease in Patients With Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 34(6), 582-593. <https://doi.org/10.1177/0891988720944244>
- de Souza, L. C., Chupin, M., Lamari, F., Jardel, C., Leclercq, D., Colliot, O., Lehericy, S., Dubois, B., & Sarazin, M. (2012). CSF tau markers are correlated with hippocampal volume in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 33(7), 1253-1257. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.02.022>
- Deal, J. A., Power, M. C., Palta, P., Alonso, A., Schneider, A. L. C., Perryman, K., Bandeen-Roche, K., & Sharrett, A. R. (2020). Relationship of Cigarette Smoking and Time of Quitting with Incident Dementia and Cognitive Decline. *Journal of the American Geriatrics Society*, 68(2), 337-345. <https://doi.org/10.1111/jgs.16228>

- Delaby, C., Hirtz, C., & Lehmann, S. (2023). Overview of the blood biomarkers in Alzheimer's disease: Promises and challenges. *Revue Neurologique*, 179(3), 161-172. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2022.09.003>
- Delis, D. C., Kramer, J. H., Kaplan, E., & Thompkins, B. A. O. (1987). *CVLT: California Verbal Learning Test-Adult Version : Manual*. Psychological Corporation.
- Delis, D. C., Massman, P. J., Butters, N., Salmon, D. P., Cermak, L. S., & Kramer, J. H. (1991). Profiles of demented and amnesic patients on the California Verbal Learning Test: Implications for the assessment of memory disorders. *Psychological Assessment: A Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 3(1), 19-26. <https://doi.org/10.1037/1040-3590.3.1.19>
- Demetriou, E., & Holtzer, R. (2016). Mild cognitive impairments moderate the effect of time on verbal fluency performance. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 23(1), 44–55. <https://doi.org/10.1017/s1355617716000825>
- Derouesné, C., Lagha-Pierucci, S., Thibault, S., Baudouin-Madec, V., & Lacomblez, L. (2000). Apraxic disturbances in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 38(13), 1760-1769. [https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(00\)00081-6](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(00)00081-6)
- Desgranges, B., Baron, J.-C., Giffard, B., Chételat, G., Lalevée, C., Viader, F., de la Sayette, V., & Eustache, F. (2002). The Neural Basis of Intrusions in Free Recall and Cued Recall: A PET Study in Alzheimer's Disease. *NeuroImage*, 17(3), 1658-1664. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1289>
- DeTure, M. A., & Dickson, D. W. (2019). The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*, 14(1), 32. <https://doi.org/10.1186/s13024-019-0333-5>
- Devlin, K. N., Brennan, L., Saad, L., Giovannetti, T., Hamilton, R. H., Wolk, D. A., Xie, S. X., & Mechanic-Hamilton, D. (2022). Diagnosing Mild Cognitive Impairment Among Racially Diverse Older Adults: Comparison of Consensus, Actuarial, and Statistical Methods. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 85(2), 627-644. <https://doi.org/10.3233/JAD-210455>
- Devous Sr., M. D., Fleisher, A. S., Pontecorvo, M. J., Lu, M., Siderowf, A., Navitsky, M., Kennedy, I., Southekal, S., Harris, T. S., & Mintun, M. A. (2021). Relationships Between Cognition and Neuropathological Tau in Alzheimer's Disease Assessed by 18F Flortaucipir PET. *Journal of Alzheimer's Disease*, 80(3), 1091-1104. <https://doi.org/10.3233/JAD-200808>
- Di Carlo, A., Lamassa, M., Baldereschi, M., Inzitari, M., Scafato, E., Farchi, G., & Inzitari, D. (2007). CIND and MCI in the Italian elderly: Frequency, vascular risk factors, progression to dementia. *Neurology*, 68(22), 1909-1916. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000263132.99055.0d>
- Diamond, A. (2013). Executive Functions. *Annual Review of Psychology*, 64(1), 135-168. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>

- Díaz-Mardomingo, M. C., García-Herranz, S., & Peraita-Adrados, H. (2010). Detección precoz del deterioro cognitivo leve y conversión a la enfermedad de Alzheimer: Un estudio longitudinal de casos. *Psicogeriatría*, 2(2), 105-111.
- Dickson, D. W., Crystal, H. A., Mattiace, L. A., Masur, D. M., Blau, A. D., Davies, P., Yen, S. H., & Aronson, M. K. (1992). Identification of normal and pathological aging in prospectively studied nondemented elderly humans. *Neurobiology of Aging*, 13(1), 179-189. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(92\)90027-u](https://doi.org/10.1016/0197-4580(92)90027-u)
- Didic, M., Felician, O., Barbeau, E. J., Mancini, J., Latger-Florence, C., Tramon, E., & 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>
- Dlugaj, M., Weimar, C., Wege, N., Verde, P. E., Gerwig, M., Dragano, N., Moebus, S., Jöckel, K.-H., Erbel, R., Siegrist, J., & Heinz Nixdorf Recall Study Investigative Group. (2010). Prevalence of mild cognitive impairment and its subtypes in the Heinz Nixdorf Recall study cohort. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 30(4), 362-373. <https://doi.org/10.1159/000320988>
- Doi, T., Shimada, H., Park, H., Makizako, H., Tsutsumimoto, K., Uemura, K., Nakakubo, S., Hotta, R., & Suzuki, T. (2015). Cognitive function and falling among older adults with mild cognitive impairment and slow gait. *Geriatrics & Gerontology International*, 15(8), 1073-1078. <https://doi.org/10.1111/ggi.12407>
- D'Onofrio, G., Panza, F., Sancarlo, D., Addante, F., Solfrizzi, V., Cantarini, C., Mangiacotti, A., Lauriola, M., Cascavilla, L., Paris, F., Lozupone, M., Daniele, A., Greco, A., & Seripa, D. (2018). Executive Dysfunction Detected with the Frontal Assessment Battery in Alzheimer's Disease Versus Vascular Dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, 62(2). <https://doi.org/10.3233/jad-170365>
- Doraiswamy, P. M., Sperling, R. A., Johnson, K., Reiman, E. M., Wong, T. Z., Sabbagh, M. N., Sadowsky, C. H., Fleisher, A. S., Carpenter, A., Joshi, A. D., Lu, M., Grundman, M., Mintun, M. A., Skovronsky, D. M., Pontecorvo, M. J., AV45-A11 Study Group, & AV45-A11 Study Group. (2014). Florbetapir F 18 amyloid PET and 36-month cognitive decline: A prospective multicenter study. *Molecular Psychiatry*, 19(9), 1044-1051. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.9>
- Dosenbach, N. U. F., Fair, D. A., Cohen, A. L., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2008). A dual-networks architecture of top-down control. *Trends in Cognitive Sciences*, 12(3), 99-105. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2008.01.001>
- Drew, D. A., Tighiouart, H., Rollins, J., Duncan, S., Babroudi, S., Scott, T., Weiner, D. E., & Sarnak, M. J. (2020). Evaluation of Screening Tests for Cognitive Impairment in Patients Receiving Maintenance Hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 31(4), 855-864. <https://doi.org/10.1681/ASN.2019100988>

- Dronkers, N. F., Ivanova, M. V., & Baldo, J. V. (2017). What Do Language Disorders Reveal about Brain-Language Relationships? From Classic Models to Network Approaches. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 23(9-10), 741-754. <https://doi.org/10.1017/S1355617717001126>
- Drummond, C., Coutinho, G., Fonseca, R. P., Assunção, N., Teldeschi, A., de Oliveira-Souza, R., Moll, J., Tovar-Moll, F., & Mattos, P. (2015). Deficits in narrative discourse elicited by visual stimuli are already present in patients with mild cognitive impairment. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7, 96. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00096>
- Drummond, C., Coutinho, G., Monteiro, M. C., Assuncao, N., Teldeschi, A., Souza, A. S. de, Oliveira, N., Bramati, I., Sudo, F. K., Vanderboght, B., Brandao, C. O., Fonseca, R. P., Oliveira-Souza, R. de, Moll, J., Mattos, P., & Tovar-Moll, F. (2019). Narrative impairment, white matter damage and CSF biomarkers in the Alzheimer's disease spectrum. *Aging*, 11(20), 9188-9208. <https://doi.org/10.18632/aging.102391>
- Dubois, B. (2000). «Prodromal Alzheimer's disease»: A more useful concept than mild cognitive impairment? *Current Opinion in Neurology*, 13(4), 367-369. <https://doi.org/10.1097/00019052-200008000-00001>
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Cummings, J. L., DeKosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Delacourte, A., Frisoni, G., Fox, N. C., Galasko, D., Gauthier, S., Hampel, H., Jicha, G. A., Meguro, K., O'Brien, J., Pasquier, F., Robert, P., Rossor, M., Salloway, S., ... Scheltens, P. (2010). Revising the definition of Alzheimer's disease: A new lexicon. *The Lancet Neurology*, 9(11), 1118-1127. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70223-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70223-4)
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Dekosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., Delacourte, A., Galasko, D., Gauthier, S., Jicha, G., Meguro, K., O'brien, J., Pasquier, F., Robert, P., Rossor, M., Salloway, S., Stern, Y., Visser, P. J., & Scheltens, P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: Revising the NINCDS-ADRDA criteria. *The Lancet. Neurology*, 6(8), 734-746. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70178-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70178-3)
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J. L., Blennow, K., DeKosky, S. T., Gauthier, S., Selkoe, D., Bateman, R., Cappa, S., Crutch, S., Engelborghs, S., Frisoni, G. B., Fox, N. C., Galasko, D., Habert, M.-O., Jicha, G. A., Nordberg, A., ... Cummings, J. L. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: The IWG-2 criteria. *The Lancet. Neurology*, 13(6), 614-629. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70090-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70090-0)
- Dubois, B., Hampel, H., Feldman, H., Scheltens, P., Aisen, P. S., Andrieu, S., Bakardjian, H., Benali, H., Bertram, L., Blennow, K., Broich, K., Cavado, E., Crutch, S. J., Dartigues, J. F., Duyckaerts, C., Epelbaum, S., Frisoni, G. B., Gauthier, S., Genthon, R., . . . Jack, C. R. (2016). Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimers & Dementia*, 12(3), 292-323. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.02.002>
- Dubois, B., Villain, N., Frisoni, G. B., Rabinovici, G. D., Sabbagh, M., Cappa, S., Bejanin, A., Bombois, S., Epelbaum, S., Teichmann, M., Habert, M.-O., Nordberg, A., Blennow, K., Galasko, D., Stern, Y., Rowe, C. C., Salloway,

- S., Schneider, L. S., Cummings, J. L., & Feldman, H. H. (2021). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Recommendations of the International Working Group. *The Lancet. Neurology*, 20(6), 484-496. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00066-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00066-1)
- Duff, K. (2012). Evidence-based indicators of neuropsychological change in the individual patient: Relevant concepts and methods. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 27(3), 248-261. <https://doi.org/10.1093/arclin/acr120>
- Duff, K., Anderson, J. S., Mallik, A. K., Suhrie, K. R., Atkinson, T. J., Dalley, B. C. A., Morimoto, S. S., & Hoffman, J. M. (2018). Short-term repeat cognitive testing and its relationship to hippocampal volumes in older adults. *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 57, 121-125. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.08.015>
- Duff, K., Beglinger, L. J., Schultz, S. K., Moser, D. J., McCaffrey, R. J., Haase, R. F., Westervelt, H. J. K., Langbehn, D. R., Paulsen, J. S., & Huntington's Study Group. (2007). Practice effects in the prediction of long-term cognitive outcome in three patient samples: A novel prognostic index. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 22(1), 15-24. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2006.08.013>
- Duff, K., Chelune, G., & 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., & Hoffman, J. M. (2014). Practice effects and amyloid deposition: Preliminary data on a method for enriching samples in clinical trials. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 28(3), 247-252. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000021>
- Duff, K., & Hammers, D. B. (2022). Practice effects in Mild Cognitive Impairment: A validation of. *The Clinical neuropsychologist*, 36(3), 571-583. <https://doi.org/10.1080/13854046.2020.1781933>
- Duff, K., Hammers, D. B., Dalley, B. C. A., Suhrie, K. R., Atkinson, T. J., Rasmussen, K. M., Horn, K. P., Beardmore, B. E., Burrell, L. D., Foster, N. L., & Hoffman, J. M. (2017). 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., & Hoffman, J. M. (2015). Short-Term Practice Effects and Brain Hypometabolism: Preliminary Data from an FDG PET Study. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 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., Schultz, S. K., Paulsen, J. S., Petersen, R. C., & McCaffrey, R. J. (2011). Practice effects predict cognitive outcome in amnesic mild cognitive

- impairment. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 19(11), 932-939. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e318209dd3a>
- Duro, D., Freitas, S., Tábuas-Pereira, M., Santiago, B., Botelho, M. A., & Santana, I. (2019). Discriminative capacity and construct validity of the Clock Drawing Test in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's disease. *The Clinical Neuropsychologist*, 33(7), 1159-1174. <https://doi.org/10.1080/13854046.2018.1532022>
- Ebenau, J. L., Timmers, T., Wesselman, L. M. P., Verberk, I. M. W., Verfaillie, S. C. J., Slot, R. E. R., van Harten, A. C., Teunissen, C. E., Barkhof, F., van den Bosch, K. A., van Leeuwenstijn, M., Tomassen, J., Braber, A. den, Visser, P. J., Prins, N. D., Sikkes, S. A. M., Scheltens, P., van Berckel, B. N. M., & van der Flier, W. M. (2020). ATN classification and clinical progression in subjective cognitive decline: The SCIENCE project. *Neurology*, 95(1), e46-e58. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009724>
- Ebenau, J. L., Visser, D., Kroeze, L. A., van Leeuwenstijn, M. S. S. A., van Harten, A. C., Windhorst, A. D., Golla, S. V. S., Boellaard, R., Scheltens, P., Barkhof, F., van Berckel, B. N. M., & van der Flier, W. M. (2022). Longitudinal change in ATN biomarkers in cognitively normal individuals. *Alzheimer's Research & Therapy*, 14(1), 124. <https://doi.org/10.1186/s13195-022-01069-6>
- Eckerström, C., Eckerström, M., Göthlin, M., Molinder, A., Jonsson, M., Kettunen, P., Svensson, J., Rolstad, S., & Wallin, A. (2020). Characteristic Biomarker and Cognitive Profile in Incipient Mixed Dementia. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 73(2), 597-607. <https://doi.org/10.3233/JAD-190651>
- Edmonds, E. C., Delano-Wood, L., Clark, L. R., Jak, A. J., Nation, D. A., McDonald, C. R., Libon, D. J., Au, R., Galasko, D., Salmon, D. P., Bondi, M. W., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2015). Susceptibility of the conventional criteria for mild cognitive impairment to false-positive diagnostic errors. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 11(4), 415-424. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.03.005>
- Edmonds, E. C., Delano-Wood, L., Jak, A. J., Galasko, D. R., Salmon, D. P., Bondi, M. W., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2016). «Missed» Mild Cognitive Impairment: High False-Negative Error Rate Based on Conventional Diagnostic Criteria. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 52(2), 685-691. <https://doi.org/10.3233/JAD-150986>
- Edmonds, E. C., Weigand, A. J., Hatton, S. N., Marshall, A. J., Thomas, K. R., Ayala, D. A., Bondi, M. W., McDonald, C. R., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2020). Patterns of longitudinal cortical atrophy over 3 years in empirically derived MCI subtypes. *Neurology*, 94(24), e2532-e2544. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009462>
- Ehreke, L., Luppá, M., König, H.-H., & Riedel-Heller, S. G. (2010). Is the Clock Drawing Test a screening tool for the diagnosis of mild cognitive impairment? A systematic review. *International Psychogeriatrics*, 22(1), 56-63. <https://doi.org/10.1017/S1041610209990676>

- Eliassen, C. F., Reinvang, I., Selnes, P., Fladby, T., & Hessen, E. (2017). Convergent Results from Neuropsychology and from Neuroimaging in Patients with Mild Cognitive Impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 43(3-4), 144-154. <https://doi.org/10.1159/000455832>
- Ellendt, S., Voß, B., Kohn, N., Wagels, L., Goerlich, K. S., Drexler, E., Schneider, F., & Habel, U. (2017). Predicting Stability of Mild Cognitive Impairment (MCI): Findings of a Community Based Sample. *Current Alzheimer Research*, 14(6), 608-619. <https://doi.org/10.2174/1567205014666161213120807>
- Elman, J. A., Jak, A. J., Panizzon, M. S., Tu, X. M., Chen, T., Reynolds, C. A., Gustavson, D. E., Franz, C. E., Hatton, S. N., Jacobson, K. C., Toomey, R., McKenzie, R., Xian, H., Lyons, M. J., & Kremen, W. S. (2018). Underdiagnosis of mild cognitive impairment: A consequence of ignoring practice effects. *Alzheimer's & Dementia (Amsterdam, Netherlands)*, 10, 372-381. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2018.04.003>
- Emmert, N. A., Reiter, K. E., Butts, A., Janecek, J. K., Agarwal, M., Franczak, M., Reuss, J., Klein, A., Wang, Y., & Umfleet, L. G. (2022). Hippocampal Volumes in Amnesic and Non-Amnesic Mild Cognitive Impairment Types Using Two Common Methods of MCI Classification. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 28(4), 391-400. <https://doi.org/10.1017/S1355617721000564>
- Eppig, J. S., Edmonds, E. C., Campbell, L., Sanderson-Cimino, M., Delano-Wood, L., Bondi, M. W., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2017). Statistically Derived Subtypes and Associations with Cerebrospinal Fluid and Genetic Biomarkers in Mild Cognitive Impairment: A Latent Profile Analysis. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 23(7), 564-576. <https://doi.org/10.1017/S135561771700039X>
- Eratne, D., Loi, S. M., Li, Q.-X., Stehmann, C., Malpas, C. B., Santillo, A., Janelidze, S., Cadwallader, C., Walia, N., Ney, B., Lewis, V., Senesi, M., Fowler, C., McGlade, A., Varghese, S., Ravanfar, P., Kelso, W., Farrand, S., Keem, M., ... Group, T. M. S. (2022). Cerebrospinal fluid neurofilament light chain differentiates primary psychiatric disorders from rapidly progressive, Alzheimer's disease and frontotemporal disorders in clinical settings. *Alzheimer's & Dementia*, 18(11), 2218-2233. <https://doi.org/10.1002/alz.12549>
- Eriksen, B. A., & Eriksen, C. W. (1974). Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a nonsearch task. *Perception & Psychophysics*, 16(1), 143-149. <https://doi.org/10.3758/BF03203267>
- Estévez-González, A., Kulisevsky, J., Boltes, A., Otermín, P., & García-Sánchez, C. (2003). Rey verbal learning test is a useful tool for differential diagnosis in the preclinical phase of Alzheimer's disease: Comparison with mild cognitive impairment and normal aging. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 18(11), 1021-1028. <https://doi.org/10.1002/gps.1010>
- Evans, S., Dowell, N. G., Tabet, N., Tofts, P. S., King, S. L., & Rusted, J. M. (2014). Cognitive and neural signatures of the APOE E4 allele in mid-aged adults. *Neurobiology of Aging*, 35(7), 1615-1623. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.01.145>

- Evans, S. L., Dowell, N. G., Prowse, F., Tabet, N., King, S. L., & Rusted, J. M. (2020). Mid age APOE ϵ 4 carriers show memory-related functional differences and disrupted structure-function relationships in hippocampal regions. *Scientific Reports*, *10*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59272-0>
- Facal, D., Juncos-Rabadán, O., Pereiro, A. X., & Lojo-Seoane, C. (2014). Working memory span in mild cognitive impairment. Influence of processing speed and cognitive reserve. *International Psychogeriatrics*, *26*(4), 615-625. <https://doi.org/10.1017/S1041610213002391>
- Fagan, A. M., Xiong, C., Jasielec, M. S., Bateman, R. J., Goate, A. M., Benzinger, T. L. S., Ghetti, B., Martins, R. N., Masters, C. L., Mayeux, R., Ringman, J. M., Rossor, M. N., Salloway, S., Schofield, P. R., Sperling, R. A., Marcus, D., Cairns, N. J., Buckles, V. D., Ladenson, J. H., ... Dominantly Inherited Alzheimer Network. (2014). Longitudinal change in CSF biomarkers in autosomal-dominant Alzheimer's disease. *Science Translational Medicine*, *6*(226), 226ra30. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3007901>
- Fagundo, A. B., López, S., Romero, M., Guarch, J., Marcos, T., & Salamero, M. (2008). Clustering and switching in semantic fluency: Predictors of the development of Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *23*(10), 1007-1013. <https://doi.org/10.1002/gps.2025>
- Fann, J. R., Ribe, A. R., Pedersen, H. S., Fenger-Grøn, M., Christensen, J., Benros, M. E., & Vestergaard, M. (2018). Long-term risk of dementia among people with traumatic brain injury in Denmark: A population-based observational cohort study. *The Lancet. Psychiatry*, *5*(5), 424-431. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30065-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30065-8)
- FDA-NIH Biomarker Working Group. (2016). *BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource*. Food and Drug Administration (US). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/>
- Fedorenko, E., Duncan, J., & Kanwisher, N. (2013). Broad domain generality in focal regions of frontal and parietal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *110*(41), 16616-16621. <https://doi.org/10.1073/pnas.1315235110>
- Ferris, S. H., Aisen, P. S., Cummings, J., Galasko, D., Salmon, D. P., Schneider, L., Sano, M., Whitehouse, P. J., Edland, S., Thal, L. J., & Alzheimer's Disease Cooperative Study Group. (2006). ADCS Prevention Instrument Project: Overview and initial results. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *20*(4 Suppl 3), S109-123. <https://doi.org/10.1097/01.wad.0000213870.40300.21>
- Fjell, A. M., Amlien, I. K., Westlye, L. T., Stenset, V., Fladby, T., Skinningsrud, A., Eilertsen, D. E., Bjørnerud, A., & Walhovd, K. B. (2010). CSF biomarker pathology correlates with a medial temporo-parietal network affected by very mild to moderate Alzheimer's disease but not a fronto-striatal network affected by healthy aging. *NeuroImage*, *49*(2), 1820-1830. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.09.029>
- Ferman, T. J., Smith, G. E., Kantarci, K., Boeve, B. F., Pankratz, V. S., Dickson, D. W., Graff-Radford, N. R., Wszolek, Z., Van Gerpen, J., Uitti, R., Pedraza, O., Murray, M. E., Aakre, J., Parisi, J., Knopman, D. S., & Petersen, R. C.

- (2013). Nonamnesic mild cognitive impairment progresses to dementia with Lewy bodies. *Neurology*, 81(23), 2032-2038. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000436942.55281.47>
- Ferreira, D., Nordberg, A., & Westman, E. (2020). Biological subtypes of Alzheimer disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 94(10), 436-448. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009058>
- Ferretti, M. T., Iulita, M. F., Cavedo, E., Chiesa, P. A., Schumacher Dimech, A., Santuccione Chadha, A., Baracchi, F., Girouard, H., Misoch, S., Giacobini, E., Depypere, H., Hampel, H., & Women's Brain Project and the Alzheimer Precision Medicine Initiative. (2018). Sex differences in Alzheimer disease—The gateway to precision medicine. *Nature Reviews. Neurology*, 14(8), 457-469. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0032-9>
- Fessel, J. (2019). Prevention of Alzheimer's disease by treating mild cognitive impairment with combinations chosen from eight available drugs. *Alzheimer's & Dementia (New York, N. Y.)*, 5, 780-788. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2019.09.019>
- Festari, C., Massa, F., Cotta Ramusino, M., Gandolfo, F., Nicolosi, V., Orini, S., Aarsland, D., Agosta, F., Babiloni, C., Boada, M., Borroni, B., Cappa, S., Dubois, B., Frederiksen, K. S., Froelich, L., Garibotto, V., Georges, J., Haliassos, A., Hansson, O., ... Frisoni, G. B. (2023). European consensus for the diagnosis of MCI and mild dementia: Preparatory phase. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 19(5), 1729-1741. <https://doi.org/10.1002/alz.12798>
- Feter, N., Dumith, S. C., Smith, E. C., da Cunha, L. L., Cassuriaga, J., Leite, J. S., Alt, R., Coombes, J. S., & Rombaldi, A. J. (2021). Physical activity attenuates the risk for dementia associated with aging in older adults with mild cognitive impairment. Findings from a population-based cohort study. *Journal of Psychiatric Research*, 141, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.06.034>
- Fiest, K. M., Roberts, J. I., Maxwell, C. J., Hogan, D. B., Smith, E. E., Frolkis, A., Cohen, A., Kirk, A., Pearson, D., Pringsheim, T., Venegas-Torres, A., & Jetté, N. (2016). The Prevalence and Incidence of Dementia Due to Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, 43 Suppl 1, S51-82. <https://doi.org/10.1017/cjn.2016.36>
- Filippini, N., Ebmeier, K. P., MacIntosh, B. J., Trachtenberg, A. J., Frisoni, G. B., Wilcock, G. K., Beckmann, C. F., Smith, S. M., Matthews, P. M., & Mackay, C. E. (2011). Differential effects of the APOE genotype on brain function across the lifespan. *NeuroImage*, 54(1), 602-610. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.08.009>
- Fillenbaum, G. G., Beekly, D., Edland, S. D., Hughes, J. P., Heyman, A., & van Belle, G. (1997). Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease: Development, database structure, and selected findings. *Topics in Health Information Management*, 18(1), 47-58.

- Fillenbaum, G. G., & Mohs, R. (2023). CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) Neuropsychology Assessment Battery: 35 Years and Counting. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 93(1), 1-27. <https://doi.org/10.3233/JAD-230026>
- Fillenbaum, G. G., van Belle, G., Morris, J. C., Mohs, R. C., Mirra, S. S., Davis, P. C., Tariot, P. N., Silverman, J. M., Clark, C. M., Welsh-Bohmer, K. A., & Heyman, A. (2008). Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD): The first twenty years. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 4(2), 96-109. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2007.08.005>
- Fleisher, A. S., Pontecorvo, M. J., Devous, M. D., Lu, M., Arora, A. K., Trucchio, S. P., Aldea, P., Flitter, M., Locascio, T., Devine, M., Siderowf, A., Beach, T. G., Montine, T. J., Serrano, G. E., Curtis, C., Perrin, A., Salloway, S., Daniel, M., Wellman, C., ... A16 Study Investigators. (2020). Positron Emission Tomography Imaging With [18F]flortaucipir and Postmortem Assessment of Alzheimer Disease Neuropathologic Changes. *JAMA Neurology*, 77(7), 829-839. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.0528>
- Fleisher, A. S., Sowell, B. B., Taylor, C., Gamst, A. C., Petersen, R. C., & Thal, L. J. (2007). Clinical predictors of progression to Alzheimer disease in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology*, 68(19), 1588-1595. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000258542.58725.4c>
- Floean, I., Penolazzi, B., Menichelli, A., Pastore, M., Cattaruzza, T., Mazzon, G., & Manganotti, P. (2021). Using the ATN system as a guide for the neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 43(9), 926-943. <https://doi.org/10.1080/13803395.2022.2036327>
- Fodero-Tavoletti, M. T., Okamura, N., Furumoto, S., Mulligan, R. S., Connor, A. R., McLean, C. A., Cao, D., Rigopoulos, A., Cartwright, G. A., O'Keefe, G., Gong, S., Adlard, P. A., Barnham, K. J., Rowe, C. C., Masters, C. L., Kudo, Y., Cappai, R., Yanai, K., & Villemagne, V. L. (2011). 18F-THK523: A novel in vivo tau imaging ligand for Alzheimer's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, 134(Pt 4), 1089-1100. <https://doi.org/10.1093/brain/awr038>
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189-198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Fountain-Zaragoza, S., Braun, S. E., Horner, M. D., & Benitez, A. (2021). Comparison of conventional and actuarial neuropsychological criteria for mild cognitive impairment in a clinical setting. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 43(7), 753-765. <https://doi.org/10.1080/13803395.2021.2007857>
- Fraser, K., Fors, K. L., Eckerström, M., Öhman, F., & Kokkinakis, D. (2019). Predicting MCI status from multimodal language data using cascaded classifiers. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00205>

- Fredes-Roa, C., Gutiérrez-Barría, F., Ramírez-Bruna, C., Cigarroa, I., Martella, D., Julio-Ramos, T., Mendez Orellana, C., & Toloza-Ramírez, D. (2022). Neuropsychological profiles and neural correlates in typical and atypical variants of Alzheimer disease: A systematic qualitative review. *Neurology Perspectives*. <https://doi.org/10.1016/j.neurop.2022.07.007>
- Freedman, R., Lewis, D. A., Michels, R., Pine, D. S., Schultz, S. K., Tamminga, C. A., Gabbard, G. O., Gau, S. S.-F., Javitt, D. C., Oquendo, M. A., Shrout, P. E., Vieta, E., & Yager, J. (2013). The initial field trials of DSM-5: New blooms and old thorns. *The American Journal of Psychiatry*, 170(1), 1-5. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12091189>
- Frisoni, G. B., Boccardi, M., Barkhof, F., Blennow, K., Cappa, S., Chiotis, K., Démonet, J.-F., Garibotto, V., Giannakopoulos, P., Gietl, A., Hansson, O., Herholz, K., Jack, C. R., Nobili, F., Nordberg, A., Snyder, H. M., Ten Kate, M., Varrone, A., Albanese, E., ... Winblad, B. (2017). Strategic roadmap for an early diagnosis of Alzheimer's disease based on biomarkers. *The Lancet. Neurology*, 16(8), 661-676. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30159-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30159-X)
- Frölich, L., Peters, O., Lewczuk, P., Gruber, O., Teipel, S. J., Gertz, H. J., Jahn, H., Jessen, F., Kurz, A., Luckhaus, C., Hüll, M., Pantel, J., Reischies, F. M., Schröder, J., Wagner, M., Rienhoff, O., Wolf, S., Bauer, C., Schuchhardt, J., ... Kornhuber, J. (2017). Incremental value of biomarker combinations to predict progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's dementia. *Alzheimer's Research & Therapy*, 9(1), 84. <https://doi.org/10.1186/s13195-017-0301-7>
- Fu, L., Zhang, J., Zhou, K., Zhang, X., Xie, H., Zhu, M., Cui, M., & Wang, R. (2022). In vivo imaging of tau deposition in Alzheimer's disease using both [18F]-THK5317 and [18F]-S16: A pilot human study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2022.994750>
- Fu, P., & Yung, K. K. L. (2020). Air Pollution and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 77(2), 701-714. <https://doi.org/10.3233/JAD-200483>
- Gagnon, L. G., & Belleville, S. (2011). Working memory in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Contribution of forgetting and predictive value of complex span tasks. *Neuropsychology*, 25(2), 226-236. <https://doi.org/10.1037/a0020919>
- Galton, C. J., Patterson, K., Xuereb, J. H., & Hodges, J. R. (2000). Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease: A clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain: A Journal of Neurology*, 123 Pt 3, 484-498. <https://doi.org/10.1093/brain/123.3.484>
- Ganguli, M., Jia, Y., Hughes, T. F., Snitz, B. E., Chang, C.-C. H., Berman, S. B., Sullivan, K. J., & Kamboh, M. I. (2019). Mild Cognitive Impairment that Does Not Progress to Dementia: A Population-Based Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 67(2), 232-238. <https://doi.org/10.1111/jgs.15642>

- Gao, Y., & Liu, X. (2021). Secular Trends in the Incidence of and Mortality Due to Alzheimer's Disease and Other Forms of Dementia in China From 1990 to 2019: An Age-Period-Cohort Study and Joinpoint Analysis. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2021.709156>
- García-García, F., Rodríguez-Solís, J., & Jiménez-Díaz, G. (2002). Evaluación neuropsicológica en el anciano. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, 37, 10-25.
- García-Herranz, S., Díaz-Mardomingo, M. C., & Peraita, H. (2016). Neuropsychological predictors of conversion to probable Alzheimer disease in elderly with mild cognitive impairment. *Journal of Neuropsychology*, 10(2), 239-255. <https://doi.org/10.1111/jnp.12067>
- García-Herranz, S., Díaz-Mardomingo, M. C., Suárez-Falcón, J. C., Rodríguez-Fernández, R., Peraita, H., & Venero, C. (2022a). Normative Data for Verbal Fluency, Trail Making, and Rey–Osterrieth Complex Figure Tests on Monolingual Spanish-Speaking Older Adults. *Archives of Clinical Neuropsychology*, acab094. <https://doi.org/10.1093/arclin/acab094>
- García-Herranz, S., Díaz-Mardomingo, M. del C., Suárez-Falcón, J. C., Rodríguez-Fernández, R., Peraita, H., & Venero, C. (2022b). Normative data for the Spanish version of the California Verbal Learning Test (TAVEC) from older adults. *Psychological Assessment*, 34(1), 91-97. <https://doi.org/10.1037/pas0001070>
- García-Herranz, S., Díaz-Mardomingo, M. C., Venero, C., & Peraita, H. (2020). Accuracy of verbal fluency tests in the discrimination of mild cognitive impairment and probable Alzheimer's disease in older Spanish monolingual individuals. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 27(6), 826-840. <https://doi.org/10.1080/13825585.2019.1698710>
- Garre-Olmo, J. (2018). [Epidemiology of Alzheimer's disease and other dementias]. *Revista De Neurologia*, 66(11), 377-386.
- Gascón-Bayarri, J., Reñé, R., Del Barrio, J. L., De Pedro-Cuesta, J., Ramón, J. M., Manubens, J. M., Sánchez, C., Hernández, M., Estela, J., Juncadella, M., & Rubio, F. R. (2007). Prevalence of Dementia Subtypes in El Prat de Llobregat, Catalonia, Spain: The PRATICON Study. *Neuroepidemiology*, 28(4), 224-234. <https://doi.org/10.1159/000108597>
- Gatz, M., Reynolds, C. A., Fratiglioni, L., Johansson, B., Mortimer, J. A., Berg, S., Fiske, A., & Pedersen, N. L. (2006). Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. *Archives of General Psychiatry*, 63(2), 168-174. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.2.168>
- Gavett, B. E., Gurnani, A. S., Saurman, J. L., Chapman, K. R., Steinberg, E. G., Martin, B., Chaisson, C. E., Mez, J., Tripodis, Y., & 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>

- Gavett, B. E., Ozonoff, A., Doktor, V., Palmisano, J., Nair, A. K., Green, R. C., Jefferson, A. L., & Stern, R. A. (2010). Predicting cognitive decline and conversion to Alzheimer's disease in older adults using the NAB List Learning test. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 16(4), 651-660. <https://doi.org/10.1017/S1355617710000421>
- Gavrila, D., Antúnez, C., Tormo, M. J., Carles, R., García Santos, J. M., Parrilla, G., Fortuna, L., Jiménez, J., Salmerón, D., & Navarro, C. (2009). Prevalence of dementia and cognitive impairment in Southeastern Spain: The Ariadna study. *Acta Neurologica Scandinavica*, 120(5), 300-307. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2009.01283.x>
- Geldmacher, D. S. (2003). Visuospatial dysfunction in the neurodegenerative diseases. *Frontiers in Bioscience: A Journal and Virtual Library*, 8, e428-436. <https://doi.org/10.2741/1143>
- Genon, S., Collette, F., Moulin, C. J. A., Lekeu, F., Bahri, M. A., Salmon, E., & Bastin, C. (2013). Verbal learning in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: Fine-grained acquisition and short-delay consolidation performance and neural correlates. *Neurobiology of Aging*, 34(2), 361-373. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.04.004>
- Gillis, C., Mirzaei, F., Potashman, M., Ikram, M. A., & Maserejian, N. (2019). The incidence of mild cognitive impairment: A systematic review and data synthesis. *Alzheimer's & Dementia (Amsterdam, Netherlands)*, 11, 248-256. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2019.01.004>
- Gjøra, L., Strand, B. H., Bergh, S., Borza, T., Brækhus, A., Engedal, K., Johannessen, A., Kvello-Alme, M., Krokstad, S., Livingston, G., Matthews, F. E., Myrstad, C., Skjellegrind, H., Thingstad, P., Aakhus, E., Aam, S., & Selbæk, G. (2021). Current and Future Prevalence Estimates of Mild Cognitive Impairment, Dementia, and Its Subtypes in a Population-Based Sample of People 70 Years and Older in Norway: The HUNT Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 79(3), 1213-1226. <https://doi.org/10.3233/JAD-201275>
- Godefroy, O., Bakchine, S., Verny, M., Delabrousse-Mayoux, J.-P., Roussel, M., Pere, J.-J., & REFLEX study group: (2016). Characteristics of Alzheimer's Disease Patients with Severe Executive Disorders. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 51(3), 815-825. <https://doi.org/10.3233/JAD-150971>
- Gold, D. A. (2012). An examination of instrumental activities of daily living assessment in older adults and mild cognitive impairment. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 34(1), 11-34. <https://doi.org/10.1080/13803395.2011.614598>
- Golub, J. S., Brickman, A. M., Ciarleglio, A. J., Schupf, N., & Luchsinger, J. A. (2020). Association of Subclinical Hearing Loss With Cognitive Performance. *JAMA Otolaryngology-- Head & Neck Surgery*, 146(1), 57-67. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2019.3375>

- Golub, J. S., Sharma, R. K., Rippon, B. Q., Brickman, A. M., & Luchsinger, J. A. (2021). The Association Between Early Age-Related Hearing Loss and Brain β -Amyloid. *The Laryngoscope*, 131(3), 633-638. <https://doi.org/10.1002/lary.28859>
- Gonçalves, A. P. B., Tarrasconi, M. A., Holz, M. R., Kochhann, R., & Paz Fonseca, R. (2019). Cognitive flexibility and inhibition in single-versus multiple-domain mild cognitive impairment: A comparative and discriminative analysis. *Psychology & Neuroscience*, 12(2), 209-223. <https://doi.org/10.1037/pne0000160>
- Goodglass, H., Kaplan, E., & Barresi, B. (2005). Evaluación de la Afasia y de trastornos relacionados. Editorial Medica Panamericana.
- Gordon, B. A., Friedrichsen, K., Brier, M., Blazey, T., Su, Y., Christensen, J., Aldea, P., McConathy, J., Holtzman, D. M., Cairns, N. J., Morris, J. C., Fagan, A. M., Ances, B. M., & Benzinger, T. L. S. (2016). The relationship between cerebrospinal fluid markers of Alzheimer pathology and positron emission tomography tau imaging. *Brain: A Journal of Neurology*, 139(Pt 8), 2249-2260. <https://doi.org/10.1093/brain/aww139>
- Gramunt, N., Buschke, H., Sánchez-Benavides, G., Lipton, R. B., Peña-Casanova, J., Diéguez-Vide, F., Masramon, X., Gispert, J. D., Fauria, K., Camí, J., & Molinuevo, J. L. (2015). Reference Data of the Spanish Memory Binding Test in a Midlife Population from the ALFA STUDY (Alzheimer's and Family). *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 48(3), 613-625. <https://doi.org/10.3233/JAD-150237>
- Grande, G., Vanacore, N., Vetrano, D. L., Cova, I., Rizzuto, D., Mayer, F., Maggiore, L., Ghiretti, R., Cucumo, V., Mariani, C., Cappa, S. F., & Pomati, S. (2018). Free and cued selective reminding test predicts progression to Alzheimer's disease in people with mild cognitive impairment. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 39(11), 1867-1875. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3507-y>
- Graves, L. V., Edmonds, E. C., Thomas, K. R., Weigand, A. J., Cooper, S., & Bondi, M. W. (2020). Evidence for the Utility of Actuarial Neuropsychological Criteria Across the Continuum of Normal Aging, Mild Cognitive Impairment, and Dementia. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 78(1), 371-386. <https://doi.org/10.3233/JAD-200778>
- Graves, L. V., Edmonds, E. C., Thomas, K. R., Weigand, A. J., Cooper, S., Stickel, A. M., Zlatar, Z. Z., Clark, A. L., & Bondi, M. W. (2022). Diagnostic accuracy and differential associations between ratings of functioning and neuropsychological performance in non-Hispanic Black and White older adults. *The Clinical Neuropsychologist*, 36(2), 287-310. <https://doi.org/10.1080/13854046.2021.1971766>
- Graves, L. V., Holden, H. M., Van Etten, E. J., Delano-Wood, L., Bondi, M. W., Salmon, D. P., Corey-Bloom, J., Gilbert, P. E., & Delis, D. C. (2019). New Intrusion Analyses on the CVLT-3: Utility in Distinguishing the Memory Disorders of Alzheimer's versus Huntington's Disease. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 25(8), 878-883. <https://doi.org/10.1017/S1355617719000407>

- Greenaway, M. C., Lacritz, L. H., Binegar, D., Weiner, M. F., Lipton, A., & Munro Cullum, C. (2006). Patterns of verbal memory performance in mild cognitive impairment, Alzheimer disease, and normal aging. *Cognitive and Behavioral Neurology: Official Journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*, 19(2), 79-84. <https://doi.org/10.1097/01.wnn.0000208290.57370.a3>
- Grenfell-Essam, R., Hogervorst, E., & W. Rahardjo, T. B. (2018). The Hopkins Verbal Learning Test: An in-depth analysis of recall patterns. *Memory*, 26(4), 385-405. <https://doi.org/10.1080/09658211.2017.1349804>
- Griffiths, J., Thaikruea, L., Wongpakaran, N., & Munkhetvit, P. (2020). Prevalence of Mild Cognitive Impairment in Rural Thai Older People, Associated Risk Factors and their Cognitive Characteristics. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 10(1), 38-45. <https://doi.org/10.1159/000506279>
- Grober, E., Hall, C. B., Lipton, R. B., Zonderman, A. B., Resnick, S. M., & Kawas, C. (2008). Memory impairment, executive dysfunction, and intellectual decline in preclinical Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 14(2), 266-278. <https://doi.org/10.1017/S1355617708080302>
- Grober, E., Sanders, A. E., Hall, C., & Lipton, R. B. (2010). Free and Cued Selective Reminding Identifies Very Mild Dementia in Primary Care. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 24(3), 284. <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e3181cfc78b>
- Gross, A. L., Benitez, A., Shih, R., Bangen, K. J., Glymour, M. M. M., Sachs, B., Sisco, S., Skinner, J., Schneider, B. C., & Manly, J. J. (2015). Predictors of Retest Effects in a Longitudinal Study of Cognitive Aging in a Diverse Community-Based Sample. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 21(7), 506-518. <https://doi.org/10.1017/S1355617715000508>
- Grothe, M. J., Heinsen, H., Amaro, E., Jr, Grinberg, L. T., Teipel, S. J., & for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2016). Cognitive Correlates of Basal Forebrain Atrophy and Associated Cortical Hypometabolism in Mild Cognitive Impairment. *Cerebral Cortex*, 26(6), 2411-2426. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv062>
- Growdon, J. H., Khachaturian, Z. S., Davies, P., & Gilman, S. (1998). Consensus Report of the Working Group on: "Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's Disease". *Neurobiology of Aging*, 19(2), 109-116. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(98\)00022-0](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(98)00022-0)
- Grundke-Iqbal, I., Iqbal, K., Tung, Y. C., Quinlan, M., Wisniewski, H. M., & Binder, L. I. (1986). Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 83(13), 4913-4917. <https://doi.org/10.1073/pnas.83.13.4913>
- Grundman, M., Petersen, R. C., Ferris, S., Thomas, R. G., Aisen, P. S., Bennett, D. A., Foster, N. L., Jack, C. R., Galasko, D., Doody, R. S., Kaye, J., Sano, M., Mohs, R. C., Gauthier, S., Kim, H. T., Jin, S., Schultz, A. N., Schafer, K., Mulnard, R. A., . . . Thal, L. J. (2004). Mild cognitive impairment can be distinguished from

- Alzheimer disease and normal aging for clinical trials. *Archives of Neurology*, 61(1), 59.
<https://doi.org/10.1001/archneur.61.1.59>
- Gu, D., Ou, S., & Liu, G. (2022). Traumatic Brain Injury and Risk of Dementia and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*, 56(1), 4-16.
<https://doi.org/10.1159/000520966>
- Gu, Y., Kociolek, A., Fernandez, K. K., Cosentino, S. A., Zhu, C. W., Jin, Z., Leverenz, J. B., & Stern, Y. B. (2022). Clinical Trajectories at the End of Life in Autopsy-Confirmed Dementia Patients With Alzheimer Disease and Lewy Bodies Pathologies. *Neurology*, 98(21), e2140-e2149.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000200259>
- Guarino, A., Favieri, F., Boncompagni, I., Agostini, F., Cantone, M., & Casagrande, M. (2019). Executive Functions in Alzheimer Disease: A Systematic Review. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10.
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2018.00437>
- Gustavsson, A., Norton, N., Fast, T., Frölich, L., Georges, J., Holzapfel, D., Kirabali, T., Krolak-Salmon, P., Rossini, P. M., Ferretti, M. T., Lanman, L., Chadha, A. S., & van der Flier, W. M. (2023). Global estimates on the number of persons across the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimer's & Dementia*, 19(2), 658-670.
<https://doi.org/10.1002/alz.12694>
- Hall, B. A., Mak, E., Cervenka, S., Aigbirhio, F. I., Rowe, J. B., & O'Brien, J. T. (2017). In vivo tau PET imaging in dementia: Pathophysiology, radiotracer quantification, and a systematic review of clinical findings. *Ageing Research Reviews*, 36. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.03.002>
- Hamel, R., Köhler, S., Sijm, N., Koene, T., Pijnenburg, Y., Flier, W. van der, Scheltens, P., Aalten, P., Verhey, F., Visser, P. J., & Ramakers, I. (2015). The trajectory of cognitive decline in the pre-dementia phase in memory clinic visitors: Findings from the 4C-MCI study. *Psychological Medicine*, 45(7), 1509-1519.
<https://doi.org/10.1017/S0033291714002645>
- Hammers, D. B., Suhrie, K., Dixon, A., Gradwohl, B. D., Duff, K., & Spencer, R. J. (2022). Validation of HVLT-R, BVMt-R, and RBANS Learning Slope Scores along the Alzheimer's Continuum. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 37(1), 78-90.
<https://doi.org/10.1093/arclin/acab023>
- Hempel, H., Cummings, J., Blennow, K., Gao, P., Jack, C. R., & Vergallo, A. (2021). Developing the ATX(N) classification for use across the Alzheimer disease continuum. *Nature Reviews. Neurology*, 17(9), 580-589.
<https://doi.org/10.1038/s41582-021-00520-w>
- Hempel, H., Hu, Y., Hardy, J., Blennow, K., Chen, C., Perry, G., Kim, S. H., Villemagne, V. L., Aisen, P., Vendruscolo, M., Iwatsubo, T., Masters, C. L., Cho, M., Lannfelt, L., Cummings, J. L., & Vergallo, A. (2023). The amyloid-β

- pathway in Alzheimer's disease: A plain language summary. *Neurodegenerative Disease Management*. <https://doi.org/10.2217/nmt-2022-0037>
- Han, J. W., Kim, T. H., Lee, S. B., Park, J. H., Lee, J. J., Huh, Y., Park, J. E., Jhoo, J. H., Lee, D. Y., & Kim, K. W. (2012). Predictive validity and diagnostic stability of mild cognitive impairment subtypes. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 8(6), 553-559. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.08.007>
- Han, J. W., So, Y., Kim, T. H., Lee, D. Y., Ryu, S.-H., Kim, S. Y., Kim, S. G., Kim, S.-K., Youn, J. C., Jhoo, J. H., Kim, J. L., Lee, S. B., Lee, J. J., Kwak, K. P., Moon, S. W., Kim, B. J., Bae, J. N., Woo, J. I., Jeong, H., ... Kim, K. W. (2017). Prevalence Rates of Dementia and Mild Cognitive Impairment Are Affected by the Diagnostic Parameter Changes for Neurocognitive Disorders in the DSM-5 in a Korean Population. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 43(3-4), 193-203. <https://doi.org/10.1159/000458408>
- Han, P., Caselli, R. J., Baxter, L., Serrano, G., Yin, J., Beach, T. G., Reiman, E. M., & Shi, J. (2015). Association of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide with cognitive decline in mild cognitive impairment due to Alzheimer disease. *JAMA Neurology*, 72(3), 333-339. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.3625>
- Hänninen, T., Hallikainen, M., Tuomainen, S., Vanhanen, M., & Soininen, H. (2002). Prevalence of mild cognitive impairment: A population-based study in elderly subjects. *Acta Neurologica Scandinavica*, 106(3), 148-154. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2002.01225.x>
- Hanseeuw, B., & Ivanoiu, A. (2011). Performance on the RI-48 Cued Recall Test Best Predicts Conversion to Dementia at the 5- and 10-Year Follow-Ups. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 1(1), 258-266. <https://doi.org/10.1159/000330097>
- Hansson, O., Lehmann, S., Otto, M., Zetterberg, H., & Lewczuk, P. (2019). Advantages and disadvantages of the use of the CSF Amyloid β (A β) 42/40 ratio in the diagnosis of Alzheimer's Disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0485-0>
- Hansson, O., Seibyl, J., Stomrud, E., Zetterberg, H., Trojanowski, J. Q., Bittner, T., Lifke, V., Corradini, V., Eichenlaub, U., Batrla, R., Buck, K., Zink, K., Rabe, C., Blennow, K., Shaw, L. M., & Initiative, A. D. N. (2018). CSF biomarkers of Alzheimer's disease concord with amyloid- β PET and predict clinical progression: A study of fully automated immunoassays in BioFINDER and ADNI cohorts. *Alzheimer's & Dementia*, 14(11). <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.01.010>
- Hansson, O., Zetterberg, H., Buchhave, P., Andreasson, U., Londos, E., Minthon, L., & Blennow, K. (2007). Prediction of Alzheimer's disease using the CSF Abeta42/Abeta40 ratio in patients with mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 23(5), 316-320. <https://doi.org/10.1159/000100926>
- Harada, R., Okamura, N., Furumoto, S., Furukawa, K., Ishiki, A., Tomita, N., Hiraoka, K., Watanuki, S., Shidahara, M., Miyake, M., Ishikawa, Y., Matsuda, R., Inami, A., Yoshikawa, T., Tago, T., Funaki, Y., Iwata, R., Tashiro,

- M., Yanai, K., ... Kudo, Y. (2015). [(18)F]THK-5117 PET for assessing neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 42(7), 1052-1061. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3035-4>
- Hardy, J. A., & Higgins, G. A. (1992). Alzheimer's Disease: The Amyloid Cascade Hypothesis. *Science*, 256(5054), 184-185. <https://doi.org/10.1126/science.1566067>
- Harris, J. M., Gall, C., Thompson, J. C., Richardson, A. M. T., Neary, D., Plessis, D. du, Pal, P., Mann, D. M. A., Snowden, J. S., & Jones, M. (2013). Classification and pathology of primary progressive aphasia. *Neurology*, 81(21), 1832-1839. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000436070.28137.7b>
- Hassenstab, J., Ruvolo, D., Jasielec, M., Xiong, C., Grant, E., & Morris, J. C. (2015). Absence of practice effects in preclinical Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 29(6), 940-948. <https://doi.org/10.1037/neu0000208>
- Hatashita, S., & Yamasaki, H. (2010). Clinically different stages of Alzheimer's disease associated by amyloid deposition with [11C]-PIB PET imaging. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 21(3), 995-1003. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-100222>
- Hatashita, S., Yamasaki, H., Suzuki, Y., Tanaka, K., Wakebe, D., & Hayakawa, H. (2014). [18F]Flutemetamol amyloid-beta PET imaging compared with [11C]PIB across the spectrum of Alzheimer's disease. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 41(2), 290-300. <https://doi.org/10.1007/s00259-013-2564-y>
- Haugrud, N., Crossley, M., & Vrbancic, M. (2011). Clustering and Switching Strategies During Verbal Fluency Performance Differentiate Alzheimer's Disease and Healthy Aging. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17(6). <https://doi.org/10.1017/s1355617711001196>
- He, H., Chen, Y., Li, X., Hu, X., Wang, J., Wu, T., Yang, D., & Guan, Q. (2021). Decline in the integration of top-down and bottom-up attentional control in older adults with mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, 161, 108014. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2021.108014>
- Heath, L., Gray, S. L., Boudreau, D. M., Thummel, K., Edwards, K. L., Fullerton, S. M., Crane, P. K., & Larson, E. B. (2018). Cumulative Antidepressant Use and Risk of Dementia in a Prospective Cohort Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 66(10), 1948-1955. <https://doi.org/10.1111/jgs.15508>
- Heilman, K. M., Watson, R. T., & Gonzalez-Rothi, L. J. (2007). Praxis. En *Textbook of Clinical Neurology* (pp. 55-62). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-141603618-0.10004-9>
- Hendriks, S., Peetoom, K., Bakker, C., Koopmans, R., van der Flier, W., Papma, J., Verhey, F., Young-Onset Dementia Epidemiology Study Group, de Vugt, M., & Köhler, S. (2022). Global incidence of young-onset dementia: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. <https://doi.org/10.1002/alz.12695>

- Henry, J. D., Crawford, J. R., & Phillips, L. H. (2004). Verbal fluency performance in dementia of the Alzheimer's type: A meta-analysis. *Neuropsychologia*, 42(9), 1212-1222. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.02.001>
- Herrmann, N., Harimoto, T., Balshaw, R., Lanctôt, K. L., & Canadian Outcomes Study in Dementia (COSID) Investigators. (2015). Risk Factors for Progression of Alzheimer Disease in a Canadian Population: The Canadian Outcomes Study in Dementia (COSID). *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie*, 60(4), 189-199. <https://doi.org/10.1177/070674371506000406>
- Hersi, M., Irvine, B., Gupta, P., Gomes, J., Birkett, N., & Krewski, D. (2017). Risk factors associated with the onset and progression of Alzheimer's disease: A systematic review of the evidence. *NeuroToxicology*, 61, 143-187. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2017.03.006>
- Hertze, J., Minthon, L., Zetterberg, H., Vanmechelen, E., Blennow, K., & Hansson, O. (2010). Evaluation of CSF biomarkers as predictors of Alzheimer's disease: A clinical follow-up study of 4.7 years. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 21(4), 1119-1128. <https://doi.org/10.3233/jad-2010-100207>
- Hesse, C., Rosengren, L., Andreasen, N., Davidsson, P., Vanderstichele, H., Vanmechelen, E., & Blennow, K. (2001). Transient increase in total tau but not phospho-tau in human cerebrospinal fluid after acute stroke. *Neuroscience Letters*, 297(3), 187-190. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(00\)01697-9](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(00)01697-9)
- Hickok, G., & Poeppel, D. (2007). The cortical organization of speech processing. *Nature Reviews. Neuroscience*, 8(5), 393-402. <https://doi.org/10.1038/nrn2113>
- Hildebrandt, H., Gehrmann, A., Mödden, C., & Eling, P. (2010). Enhancing memory performance after organic brain disease relies on retrieval processes rather than encoding or consolidation. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 33(2). <https://doi.org/10.1080/13803395.2010.511471>
- Hinterberger, M., Fischer, P., & Zehetmayer, S. (2016). Incidence of Dementia over Three Decades in the Framingham Heart Study. *The New England Journal of Medicine*, 375(1), 93. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1604823>
- Hird, M. A., Egeto, P., Fischer, C. E., Naglie, G., & Schweizer, T. A. (2016). A Systematic Review and Meta-Analysis of On-Road Simulator and Cognitive Driving Assessment in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 53(2), 713-729. <https://doi.org/10.3233/JAD-160276>
- Hirni, D. I., Kivisaari, S. L., Monsch, A. U., & Taylor, K. I. (2013). Distinct neuroanatomical bases of episodic and semantic memory performance in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 51(5), 930-937. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2013.01.013>
- Hirsch, J. A., Cuesta, G. M., Fonzetti, P., Comaty, J., Jordan, B. D., Cirio, R., Levin, L., Abrahams, A., & Fry, K. M. (2021). Expanded Exploration of the Auditory Naming Test in Patients with Dementia. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 81(4), 1763-1779. <https://doi.org/10.3233/JAD-210322>

- Ho, H. C., Fong, K. N. K., Chan, T.-C., & Shi, Y. (2020). The associations between social, built and geophysical environment and age-specific dementia mortality among older adults in a high-density Asian city. *International Journal of Health Geographics*, *19*(1), 53. <https://doi.org/10.1186/s12942-020-00252-y>
- Hodges, J. R., Salmon, D. P., & Butters, N. (1992). Semantic memory impairment in Alzheimer's disease: Failure of access or degraded knowledge? *Neuropsychologia*, *30*(4), 301-314. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(92\)90104-t](https://doi.org/10.1016/0028-3932(92)90104-t)
- Hoffman, P., & Morcom, A. M. (2018). Age-related changes in the neural networks supporting semantic cognition: A meta-analysis of 47 functional neuroimaging studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *84*, 134-150. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.11.010>
- Hohman, T. J., Varma, V. R., Varma, S., Casanova, R., Dammer, E. B., Pletnikova, O., Chia, C. W., Egan, J. M., Ferrucci, L., Troncoso, J. C., Levey, A. I., Lah, J. J., Seyfried, N. T., Legido-Quigley, C., O'Brien, R., & Thambisetty, M. (2017). Evidence for brain glucose dysregulation in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, *14*(3). <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.09.011>
- Holtzer, R., Jacobs, S., & Demetriou, E. (2020). Intraindividual variability in verbal fluency performance is moderated by and predictive of mild cognitive impairments. *Neuropsychology*, *34*(1), 31-42. <https://doi.org/10.1037/neu0000576>
- Hooper, H. E. (1983). *Hooper visual organization test (VOT): Manual*. Western Psychological Services.
- Hornberger, J., Bae, J., Watson, I., Johnston, J., & Happich, M. (2017). Clinical and cost implications of amyloid beta detection with amyloid beta positron emission tomography imaging in early Alzheimer's disease—The case of florbetapir. *Current Medical Research and Opinion*, *33*(4), 675-685. <https://doi.org/10.1080/03007995.2016.1277197>
- Hu, C., Yu, D., Sun, X., Zhang, M., Wang, L., & Qin, H. (2017). The prevalence and progression of mild cognitive impairment among clinic and community populations: A systematic review and meta-analysis. *International Psychogeriatrics*, *29*(10), 1595-1608. <https://doi.org/10.1017/S1041610217000473>
- Hu, Y. Y., He, S. S., Wang, X., Duan, Q. H., Grundke-Iqbal, I., Iqbal, K., & Wang, J. (2002). Levels of nonphosphorylated and phosphorylated tau in cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients: An ultrasensitive bienzyme-substrate-recycle enzyme-linked immunosorbent assay. *The American Journal of Pathology*, *160*(4), 1269-1278. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)62554-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)62554-0)
- Huang, L., Chen, K., Hu, X., & Guo, Q. (2020). Differential Atrophy in the Hippocampal Subfield Volumes in Four Types of Mild Dementia. *Frontiers in Neuroscience*, *14*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2020.00699>

- Huang, L., Chen, K.-L., Lin, B.-Y., Tang, L., Zhao, Q.-H., Li, F., & Guo, Q.-H. (2019). An abbreviated version of Silhouettes test: A brief validated mild cognitive impairment screening tool. *International Psychogeriatrics*, 31(6), 849-856. <https://doi.org/10.1017/S1041610218001230>
- Huang, S.-F., Liu, C.-K., Chang, C.-C., & Su, C.-Y. (2017). Sensitivity and specificity of executive function tests for Alzheimer's disease. *Applied Neuropsychology. Adult*, 24(6), 493-504. <https://doi.org/10.1080/23279095.2016.1204301>
- Hudon, C., Belleville, S., Souchay, C., Gély-Nargeot, M.-C., Chertkow, H., & Gauthier, S. (2006). Memory for gist and detail information in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 20(5), 566-577. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.20.5.566>
- Hussin, N. M., Shahar, S., Yahya, H. M., Din, N. C., Singh, D. K. A., & Omar, M. A. (2019). Incidence and predictors of mild cognitive impairment (MCI) within a multi-ethnic Asian populace: A community-based longitudinal study. *BMC Public Health*, 19(1), 1159. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7508-4>
- Hutchison, K. A., Balota, D. A., & Duchek, J. M. (2010). The utility of Stroop task switching as a marker for early-stage Alzheimer's disease. *Psychology and Aging*, 25(3), 545-559. <https://doi.org/10.1037/a0018498>
- Hyman, B. T., Phelps, C. H., Beach, T. G., Bigio, E. H., Cairns, N. J., Carrillo, M. C., Dickson, D. W., Duyckaerts, C., Frosch, M. P., Masliah, E., Mirra, S. S., Nelson, P. T., Schneider, J. A., Thal, D. R., Thies, B., Trojanowski, J. Q., Vinters, H. V., & Montine, T. J. (2012). National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 8(1), 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.10.007>
- Iachini, I., Iavarone, A., Senese, V. P., Ruotolo, F., & Ruggiero, G. (2009). Visuospatial memory in healthy elderly, AD and MCI: A review. *Current Aging Science*, 2(1), 43-59. <https://doi.org/10.2174/1874609810902010043>
- Iacono, D., Resnick, S. M., O'Brien, R., Zonderman, A. B., An, Y., Pletnikova, O., Rudow, G., Crain, B., & Troncoso, J. C. (2014). Mild cognitive impairment and asymptomatic Alzheimer disease subjects: Equivalent β -amyloid and tau loads with divergent cognitive outcomes. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 73(4), 295-304. <https://doi.org/10.1097/NEN.0000000000000052>
- Ihara, R., Iwata, A., Suzuki, K., Ikeuchi, T., Kuwano, R., Iwatsubo, T., & Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2018). Clinical and cognitive characteristics of preclinical Alzheimer's disease in the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative cohort. *Alzheimer's & Dementia (New York, N. Y.)*, 4, 645-651. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2018.10.004>
- Iida, M. A., Farrell, K., Walker, J. M., Richardson, T. E., Marx, G., Bryce, C. H., Purohit, D., Ayalon, G., Beach, T. G., Bigio, E. H., Cortes, E., Gearing, M., Haroutunian, V., McMillan, C. T., Lee, E. B., Dickson, D., McKee, A. C., Stein, T. D., Trojanowski, J. Q., ... Crary, J. F. (2021). *Predictors of cognitive impairment in primary age-*

- related tauopathy: An autopsy study* (p. 2021.06.08.447553). bioRxiv. <https://doi.org/10.1101/2021.06.08.447553>
- Ishiguro, K., Ohno, H., Arai, H., Yamaguchi, H., Urakami, K., Park, J. M., Sato, K., Kohno, H., & Imahori, K. (1999). Phosphorylated tau in human cerebrospinal fluid is a diagnostic marker for Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*, 270(2), 91-94. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(99\)00476-0](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(99)00476-0)
- Ishii, K. (2014). PET approaches for diagnosis of dementia. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 35(11), 2030-2038. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3695>
- Iso-Markku, P., Kaprio, J., Lindgrén, N., Rinne, J. O., & Vuoksimaa, E. (2022). Education as a moderator of middle-age cardiovascular risk factor—old-age cognition relationships: Testing cognitive reserve hypothesis in epidemiological study. *Age and Ageing*, 51(2), afab228. <https://doi.org/10.1093/ageing/afab228>
- Ivanova, I., Salmon, D. P., & Gollan, T. H. (2013). The Multilingual Naming Test in Alzheimer's Disease: Clues to the Origin of Naming Impairments. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 19(3). <https://doi.org/10.1017/s1355617712001282>
- Jack, C. R., Albert, M. S., Knopman, D. S., McKhann, G. M., Sperling, R. A., Carrillo, M. C., Thies, B., & Phelps, C. H. (2011). Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 257-262. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.004>
- Jack, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., Holtzman, D. M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Molinuevo, J. L., Montine, T., Phelps, C., Rankin, K. P., Rowe, C. C., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., & Sperling, R. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 14(4), 535-562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
- Jack, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Feldman, H. H., Frisoni, G. B., Hampel, H., Jagust, W. J., Johnson, K. A., Knopman, D. S., Petersen, R. C., Scheltens, P., Sperling, R. A., & Dubois, B. (2016). A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology*, 87(5), 539-547. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002923>
- Jack, C. R., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Weiner, M. W., Aisen, P. S., Shaw, L. M., Vemuri, P., Wiste, H. J., Weigand, S. D., Lesnick, T. G., Pankratz, V. S., Donohue, M. C., & Trojanowski, J. Q. (2013). Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: An updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *The Lancet. Neurology*, 12(2), 207-216. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70291-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70291-0)
- Jack, C. R., Wiste, H. J., Therneau, T. M., Weigand, S. D., Knopman, D. S., Mielke, M. M., Lowe, V. J., Vemuri, P., Machulda, M. M., Schwarz, C. G., Gunter, J. L., Senjem, M. L., Graff-Radford, J., Jones, D. T., Roberts, R. O., Rocca, W. A., & Petersen, R. C. (2019). Associations of Amyloid, Tau, and Neurodegeneration Biomarker

- Profiles With Rates of Memory Decline Among Individuals Without Dementia. *JAMA*, 321(23), 2316-2325. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.7437>
- Jackson, R. L. (2021). The neural correlates of semantic control revisited. *NeuroImage*, 224, 117444. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117444>
- Jagust, W. J., Landau, S. M., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2021). Temporal Dynamics of β -Amyloid Accumulation in Aging and Alzheimer Disease. *Neurology*, 96(9), e1347-e1357. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000011524>
- Jak, A. J., Bondi, M. W., Delano-Wood, L., Wierenga, C., Corey-Bloom, J., Salmon, D. P., & Delis, D. C. (2009). Quantification of five neuropsychological approaches to defining mild cognitive impairment. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 17(5), 368-375. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e31819431d5>
- Jak, A. J., Preis, S. R., Beiser, A. S., Seshadri, S., Wolf, P. A., Bondi, M. W., & Au, R. (2016). Neuropsychological Criteria for Mild Cognitive Impairment and Dementia Risk in the Framingham Heart Study. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 22(9), 937-943. <https://doi.org/10.1017/S1355617716000199>
- Jarmolowicz, A. I., Chen, H.-Y., & Panegyres, P. K. (2015). The patterns of inheritance in early-onset dementia: Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 30(3), 299-306. <https://doi.org/10.1177/1533317514545825>
- Jefferson, A. L., Wong, S., Bolen, E., Ozonoff, A., Green, R. C., & Stern, R. A. (2006). Cognitive correlates of HVOT performance differ between individuals with mild cognitive impairment and normal controls. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 21(5), 405-412. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2006.06.001>
- Jellinger, K. A. (2020). Neuropathology of the Alzheimer's continuum: An update. *Free Neuropathology*, 1, 32-32. <https://doi.org/10.17879/freeneuropathology-2020-3050>
- Jellinger, K. A., & Attems, J. (2015). Challenges of multimorbidity of the aging brain: A critical update. *Journal of Neural Transmission*, 122(4), 505-521. <https://doi.org/10.1007/s00702-014-1288-x>
- Jin, G., Li, K., Hu, Y., Qin, Y., Wang, X., Xiang, J., Yang, Y., Lu, J., & Zhong, N. (2011). Amnestic mild cognitive impairment: Functional MR imaging study of response in posterior cingulate cortex and adjacent precuneus during problem-solving tasks. *Radiology*, 261(2), 525-533. <https://doi.org/10.1148/radiol.11102186>
- John, A., Rusted, J., Richards, M., & Gaysina, D. (2021). Bidirectional relation between affective symptoms and cognitive function from middle to late adulthood: A population-based birth cohort study. *Aging & Mental Health*, 25(9), 1642-1648. <https://doi.org/10.1080/13607863.2020.1758916>

- Johnen, A., Brandstetter, L., Kärgel, C., Wiendl, H., Lohmann, H., & Duning, T. (2016). Shared neural correlates of limb apraxia in early stages of Alzheimer's dementia and behavioural variant frontotemporal dementia. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, *84*, 1-14. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.08.009>
- Johnen, A., Reul, S., Wiendl, H., Meuth, S. G., & Duning, T. (2018). Apraxia profiles-A single cognitive marker to discriminate all variants of frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia (Amsterdam, Netherlands)*, *10*, 363-371. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2018.04.002>
- Johns, E. K., Phillips, N. A., Belleville, S., Goupil, D., Babins, L., Kelner, N., Ska, B., Gilbert, B., Massoud, F., de Boysson, C., Duncan, H. D., & Chertkow, H. (2012). The profile of executive functioning in amnesic mild cognitive impairment: Disproportionate deficits in inhibitory control. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, *18*(3), 541-555. <https://doi.org/10.1017/S1355617712000069>
- Johnson, M., & Lin, F. (2014). Communication Difficulty and Relevant Interventions in Mild Cognitive Impairment: Implications for Neuroplasticity. *Topics in geriatric rehabilitation*, *30*(1), 18-34. <https://doi.org/10.1097/TGR.0000000000000001>
- Joubert, S., Brambati, S. M., Ansado, J., Barbeau, E. J., Felician, O., Didic, M., Lacombe, J., Goldstein, R., Chayer, C., & Kergoat, M.-J. (2010). The cognitive and neural expression of semantic memory impairment in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, *48*(4), 978-988. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.11.019>
- Joubert, S., Gardy, L., Didic, M., Rouleau, I., & Barbeau, E. J. (2021). A Meta-Analysis of Semantic Memory in Mild Cognitive Impairment. *Neuropsychology Review*, *31*(2), 221-232. <https://doi.org/10.1007/s11065-020-09453-5>
- Joung, H., Yi, D., Byun, M. S., Lee, J. H., Lee, Y., Ahn, H., & Lee, D. Y. (2021). Functional Neural Correlates of the WAIS-IV Block Design Test in Older Adult with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Neuroscience*, *463*, 197-203. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2021.04.001>
- Julayanont, P., Brousseau, M., Chertkow, H., Phillips, N., & Nasreddine, Z. S. (2014). Montreal Cognitive Assessment Memory Index Score (MoCA-MIS) as a predictor of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, *62*(4), 679-684. <https://doi.org/10.1111/jgs.12742>
- Jung, H., Yang, P.-S., Kim, D., Jang, E., Yu, H. T., Kim, T.-H., Sung, J.-H., Pak, H.-N., Lee, M.-H., Lip, G. Y. H., & Joung, B. (2021). Associations of hypertension burden on subsequent dementia: A population-based cohort study. *Scientific Reports*, *11*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91923-8>

- Junquera, A., García-Zamora, E., Olazarán, J., Parra, M. A., & Fernández-Guinea, S. (2020). Role of Executive Functions in the Conversion from Mild Cognitive Impairment to Dementia. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 77(2), 641-653. <https://doi.org/10.3233/JAD-200586>
- Jutten, R. J., Grandoit, E., Foldi, N. S., Sikkes, S. A. M., Jones, R. N., Choi, S.-E., Lamar, M. L., Louden, D. K. N., Rich, J., Tommet, D., Crane, P. K., & Rabin, L. A. (2020). Lower practice effects as a marker of cognitive performance and dementia risk: A literature review. *Alzheimer's & Dementia (Amsterdam, Netherlands)*, 12(1), e12055. <https://doi.org/10.1002/dad2.12055>
- Jutten, R. J., Thompson, L., Sikkes, S. A. M., Maruff, P., Molinuevo, J. L., Zetterberg, H., Alber, J., Faust, D., Gauthier, S., Gold, M., Harrison, J., Lee, A. K. W., & Snyder, P. J. (2022). A Neuropsychological Perspective on Defining Cognitive Impairment in the Clinical Study of Alzheimer's Disease: Towards a More Continuous Approach. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 86(2), 511-524. <https://doi.org/10.3233/JAD-215098>
- Kaiser, A., Kuhlmann, B., & Bosnjak, M. (2018). A Meta-Analysis of Inhibitory-Control Deficits in Patients Diagnosed With Alzheimer's Dementia. *Neuropsychology*, 32. <https://doi.org/10.1037/neu0000460>
- Kapasi, A., DeCarli, C., & Schneider, J. A. (2017). Impact of multiple pathologies on the threshold for clinically overt dementia. *Acta Neuropathologica*, 134(2), 171-186. <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1717-7>
- Kaplan, E., Goodglass, H., & Weintraub, S. (2005). *Evaluación de la afasia y de trastornos relacionados* (Segunda Edición). Médica Panamericana.
- Karant, S., Nelson, P. T., Katsumata, Y., Kryscio, R. J., Schmitt, F. A., Fardo, D. W., Cykowski, M. D., Jicha, G. A., Van Eldik, L. J., & Abner, E. L. (2020). Prevalence and Clinical Phenotype of Quadruple Misfolded Proteins in Older Adults. *JAMA Neurology*, 77(10), 1299-1307. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1741>
- Kassirer, J. P., Wong, J. B., & Kolpeman, R. E. (2011). *Manual de Razonamiento Clínico* (2ª). Ovid Technologies.
- Katz, M. J., Lipton, R. B., Hall, C. B., Zimmerman, M. E., Sanders, A. E., Verghese, J., Dickson, D. W., & Derby, C. A. (2012). Age-specific and sex-specific prevalence and incidence of mild cognitive impairment, dementia, and Alzheimer dementia in blacks and whites: A report from the Einstein Aging Study. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 26(4), 335-343. <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e31823dbcf>
- Kessels, R. P. C., Molleman, P. W., & Oosterman, J. M. (2011). Assessment of working-memory deficits in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's dementia using Wechsler's Working Memory Index. *Aging Clinical and Experimental Research*, 23(5-6), 487-490. <https://doi.org/10.1007/BF03325245>
- Khoonsari, P. E., Shevchenko, G., Herman, S., Remnestål, J., Giedraitis, V., Brundin, R., Degerman Gunnarsson, M., Kilander, L., Zetterberg, H., Nilsson, P., Lannfelt, L., Ingelsson, M., & Kulthra, K. (2019). Improved Differential Diagnosis of Alzheimer's Disease by Integrating ELISA and Mass Spectrometry-Based Cerebrospinal Fluid Biomarkers. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 67(2), 639-651. <https://doi.org/10.3233/JAD-180855>

- Kim, B. S., Kim, Y. B., & Kim, H. (2019). Discourse Measures to Differentiate Between Mild Cognitive Impairment and Healthy Aging. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2019.00221>
- Kirova, A.-M., Bays, R. B., & Lagalwar, S. (2015). Working Memory and Executive Function Decline across Normal Aging, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer's Disease. *BioMed Research International*, 2015, e748212. <https://doi.org/10.1155/2015/748212>
- Klekociuk, S. Z., Summers, J. J., Vickers, J. C., & Summers, M. J. (2014). Reducing false positive diagnoses in mild cognitive impairment: The importance of comprehensive neuropsychological assessment. *European Journal of Neurology*, 21(10), 1330-1336, e82-83. <https://doi.org/10.1111/ene.12488>
- Klekociuk, S. Z., & Summers, M. J. (2014). Lowered performance in working memory and attentional sub-processes are most prominent in multi-domain amnesic mild cognitive impairment subtypes. *Psychogeriatrics*, 14(1), 63-71. <https://doi.org/10.1111/psyg.12042>
- Klimova, B., Maresova, P., Valis, M., Hort, J., & Kuca, K. (2015). Alzheimer's disease and language impairments: Social intervention and medical treatment. *Clinical Interventions in Aging*, 10, 1401-1408. <https://doi.org/10.2147/CIA.S89714>
- Klunk, W. E., Engler, H., Nordberg, A., Wang, Y., Blomqvist, G., Holt, D. P., Bergström, M., Savitcheva, I., Huang, G., Estrada, S., Ausén, B., Debnath, M. L., Barletta, J., Price, J. C., Sandell, J., Lopresti, B. J., Wall, A., Koivisto, P., Antoni, G., ... Långström, B. (2004). Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Annals of Neurology*, 55(3), 306-319. <https://doi.org/10.1002/ana.20009>
- Knechtl, P., & Lehrner, J. (2023). Visuoconstructional Abilities of Patients With Subjective Cognitive Decline, Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 36(4), 323-335. <https://doi.org/10.1177/08919887221135549>
- Knopman, D. S., Amieva, H., Petersen, R. C., Chételat, G., Holtzman, D. M., Hyman, B. T., Nixon, R. A., & Jones, D. T. (2021). Alzheimer disease. *Nature Reviews. Disease Primers*, 7(1), 33. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00269-y>
- Knopman, D. S., Gottesman, R. F., Sharrett, A. R., Wruck, L. M., Windham, B. G., Coker, L., Schneider, A. L., Hengrui, S., Alonso, A., Coresh, J., Albert, M. S., & Mosley, T. H. (2016). Mild Cognitive Impairment and Dementia Prevalence: The Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study (ARIC-NCS). *Alzheimer's & Dementia (Amsterdam, Netherlands)*, 2, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2015.12.002>
- Knopman, D. S., Petersen, R. C., & Jack, C. R. (2019). A brief history of «Alzheimer disease»: Multiple meanings separated by a common name. *Neurology*, 92(22), 1053-1059. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007583>

- Koch, M., Fitzpatrick, A. L., Rapp, S. R., Nahin, R. L., Williamson, J. D., Lopez, O. L., DeKosky, S. T., Kuller, L. H., Mackey, R. H., Mukamal, K. J., Jensen, M. K., & Sink, K. M. (2019). Alcohol Consumption and Risk of Dementia and Cognitive Decline Among Older Adults With or Without Mild Cognitive Impairment. *JAMA Network Open*, 2(9), e1910319. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.10319>
- Koen, J. D., & Yonelinas, A. P. (2014). The effects of healthy aging, amnesic mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease on recollection and familiarity: A meta-analytic review. *Neuropsychology Review*, 24(3), 332-354. <https://doi.org/10.1007/s11065-014-9266-5>
- Koepsell, T. D., & Monsell, S. E. (2012). Reversion from mild cognitive impairment to normal or near-normal cognition: Risk factors and prognosis. *Neurology*, 79(15), 1591-1598. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31826e26b7>
- Kohnken, R., Buerger, K., Zinkowski, R., Miller, C., Kerkman, D., DeBernardis, J., Shen, J., Möller, H. J., Davies, P., & Hampel, H. (2000). Detection of tau phosphorylated at threonine 231 in cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients. *Neuroscience Letters*, 287(3), 187-190. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(00\)01178-2](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(00)01178-2)
- Kokje, E., Celik, S., Wahl, H.-W., & von Stutterheim, C. (2022). Can discourse processing performance serve as an early marker of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment? A systematic review of text comprehension. *European Journal of Ageing*, 19(1), 3-18. <https://doi.org/10.1007/s10433-021-00619-5>
- Kolb, B., & Whishaw, I. Q. (2006). *Neuropsicología humana*. Ed. Médica Panamericana.
- Kosik, K. S., Joachim, C. L., & Selkoe, D. J. (1986). Microtubule-associated protein tau (tau) is a major antigenic component of paired helical filaments in Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 83(11), 4044-4048. <https://doi.org/10.1073/pnas.83.11.4044>
- Kramer, J. H., Nelson, A., Johnson, J. K., Yaffe, K., Glenn, S., Rosen, H. J., & Miller, B. L. (2006). Multiple cognitive deficits in amnesic mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 22(4), 306-311. <https://doi.org/10.1159/000095303>
- Kusch, M., Schmidt, C. C., Göden, L., Tscherpel, C., Stahl, J., Saliger, J., Karbe, H., Fink, G. R., & Weiss, P. H. (2018). Recovery from apraxic deficits and its neural correlate. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 36(6), 669-678. <https://doi.org/10.3233/RNN-180815>
- La Joie, R., Bejanin, A., Fagan, A. M., Ayakta, N., Baker, S. L., Bourakova, V., Boxer, A. L., Cha, J., Karydas, A., Jerome, G., Maass, A., Mensing, A., Miller, Z. A., O'Neil, J. P., Pham, J., Rosen, H. J., Tsai, R., Visani, A. V., Miller, B. L., ... Rabinovici, G. D. (2018). Associations between [18F]AV1451 tau PET and CSF measures of tau pathology in a clinical sample. *Neurology*, 90(4), e282-e290. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004860>

- Landau, S. M., Breault, C., Joshi, A. D., Pontecorvo, M., Mathis, C. A., Jagust, W. J., & Mintun, M. A. (2013). Amyloid- β Imaging with Pittsburgh Compound B and Florbetapir: Comparing Radiotracers and Quantification Methods. *Journal of Nuclear Medicine*, 54(1), 70-77. <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.109009>
- Langa, K. M., Larson, E. B., Crimmins, E. M., Faul, J. D., Levine, D. A., Kabeto, M. U., & Weir, D. R. (2017). A Comparison of the Prevalence of Dementia in the United States in 2000 and 2012. *JAMA Internal Medicine*, 177(1), 51-58. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.6807>
- Langa, K. M., & Levine, D. A. (2014). The diagnosis and management of mild cognitive impairment: A clinical review. *JAMA*, 312(23), 2551-2561. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.13806>
- Lara, B., Carnes, A., Dakterzada, F., Benitez, I., & Piñol-Ripoll, G. (2020). Neuropsychiatric symptoms and quality of life in Spanish patients with Alzheimer's disease during the COVID-19 lockdown. *European Journal of Neurology*, 27(9), 1744-1747. <https://doi.org/10.1111/ene.14339>
- Lara, E., Koyanagi, A., Domènech-Abella, J., Miret, M., Ayuso-Mateos, J. L., & Haro, J. M. (2017). The Impact of Depression on the Development of Mild Cognitive Impairment over 3 Years of Follow-Up: A Population-Based Study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 43(3-4), 155-169. <https://doi.org/10.1159/000455227>
- Lara, E., Koyanagi, A., Olaya, B., Lobo, A., Miret, M., Tyrovolas, S., Ayuso-Mateos, J. L., & Haro, J. M. (2016). Mild cognitive impairment in a Spanish representative sample: Prevalence and associated factors. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 31(8), 858-867. <https://doi.org/10.1002/gps.4398>
- Larrieu, S., Letenneur, L., Orgogozo, J. M., Fabrigoule, C., Amieva, H., Carret, N. L., Barberger-Gateau, P., & Dartigues, J. F. (2002). Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology*, 59(10), 1594-1599. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000034176.07159.F8>
- Larsson, S. C., Traylor, M., Malik, R., Dichgans, M., Burgess, S., Markus, H. S., & CoSTREAM Consortium, on behalf of the International Genomics of Alzheimer's Project. (2017). Modifiable pathways in Alzheimer's disease: Mendelian randomisation analysis. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 359, j5375. <https://doi.org/10.1136/bmj.j5375>
- Lau, A., Beheshti, I., Modirrousta, M., Kolesar, T. A., Goertzen, A. L., & Ko, J. H. (2021). Alzheimer's Disease-Related Metabolic Pattern in Diverse Forms of Neurodegenerative Diseases. *Diagnostics*, 11(11). <https://doi.org/10.3390/diagnostics11112023>
- Lauriola, M., Mangiacotti, A., D'Onofrio, G., Cascavilla, L., Paris, F., Ciccone, F., Greco, M., Paroni, G., Seripa, D., & Greco, A. (2018). Late-Life Depression versus Amnesic Mild Cognitive Impairment: Alzheimer's Disease

- Incidence in 4 Years of Follow-Up. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 46(3-4), 140-153. <https://doi.org/10.1159/000492489>
- Lavallée, M. M., Gandini, D., Rouleau, I., Vallet, G. T., Joannette, M., Kergoat, M.-J., Busigny, T., Rossion, B., & Joubert, S. (2016). A Qualitative Impairment in Face Perception in Alzheimer's Disease: Evidence from a Reduced Face Inversion Effect. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 51(4), 1225-1236. <https://doi.org/10.3233/JAD-151027>
- Lee, B. H., Richard, J. E., de Leon, R. G., Yagi, S., & Galea, L. A. M. (2023). Sex Differences in Cognition Across Aging. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 62, 235-284. https://doi.org/10.1007/7854_2022_309
- Lee, J., Jang, H., Kang, S. H., Kim, J., Kim, J. S., Kim, J. P., Kim, H. J., Seo, S. W., & Na, D. L. (2020). Cerebrospinal Fluid Biomarkers for the Diagnosis and Classification of Alzheimer's Disease Spectrum. *Journal of Korean Medical Science*, 35(44). <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e361>
- Lee, Y.-S., Youn, H., Jeong, H.-G., Lee, T.-J., Han, J. W., Park, J. H., & Kim, K. W. (2021). Cost-effectiveness of using amyloid positron emission tomography in individuals with mild cognitive impairment. *Cost Effectiveness and Resource Allocation: C/E*, 19(1), 50. <https://doi.org/10.1186/s12962-021-00300-9>
- Lehrner, J., Coutinho, G., Mattos, P., Moser, D., Pflüger, M., Gleiss, A., Auff, E., Dal-Bianco, P., Pusswald, G., & Stögmann, E. (2017). Semantic memory and depressive symptoms in patients with subjective cognitive decline, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics*, 29(7), 1123-1135. <https://doi.org/10.1017/S1041610217000394>
- Leitão, M. J., Silva-Spínola, A., Santana, I., Olmedo, V., Nadal, A., Bastard, N. L., & Baldeiras, I. (2019). Clinical validation of the Lumipulse G cerebrospinal fluid assays for routine diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0550-8>
- Lejko, N., Tumati, S., Opmeer, E. M., Marsman, J.-B. C., Reesink, F. E., De Deyn, P. P., Aleman, A., & Ćurčić-Blake, B. (2022). Planning in amnesic mild cognitive impairment: An fMRI study. *Experimental Gerontology*, 159, 111673. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2021.111673>
- Lemoine, L., Saint-Aubert, L., Marutle, A., Antoni, G., Eriksson, J. P., Ghetti, B., Okamura, N., Nennesmo, I., Gillberg, P.-G., & Nordberg, A. (2015). Visualization of regional tau deposits using (3)H-THK5117 in Alzheimer brain tissue. *Acta Neuropathologica Communications*, 3, 40. <https://doi.org/10.1186/s40478-015-0220-4>
- Lenoir, H., & Siéhoff, É. (2019). [Visual perceptual disorders in Alzheimer's disease]. *Geriatric Et Psychologie Neuropsychiatrie Du Vieillissement*, 17(3), 307-316. <https://doi.org/10.1684/pnv.2019.0815>
- Lesourd, M., Le Gall, D., Baumard, J., Croisile, B., Jarry, C., & Osiurak, F. (2013). Apraxia and Alzheimer's disease: Review and perspectives. *Neuropsychology Review*, 23(3), 234-256. <https://doi.org/10.1007/s11065-013-9235-4>

- Leuzy, A., Ashton, N. J., Mattsson-Carlgrén, N., Dodich, A., Boccardi, M., Corre, J., Drzezga, A., Nordberg, A., Ossenkuppele, R., Zetterberg, H., Blennow, K., Frisoni, G. B., Garibotto, V., & Hansson, O. (2021). 2020 update on the clinical validity of cerebrospinal fluid amyloid, tau, and phospho-tau as biomarkers for Alzheimer's disease in the context of a structured 5-phase development framework. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 48(7), 2121-2139. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05258-7>
- Lewczuk, P., Matzen, A., Blennow, K., Parnetti, L., Molinuevo, J. L., Eusebi, P., Kornhuber, J., Morris, J. C., & Fagan, A. M. (2016). Cerebrospinal Fluid A β 42/40 Corresponds Better than A β 42 to Amyloid PET in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 55(2). <https://doi.org/10.3233/jad-160722>
- Lewis, C. R., Talboom, J. S., De Both, M. D., Schmidt, A. M., Naymik, M. A., Håberg, A. K., Rundek, T., Levin, B. E., Hoscheidt, S., Bolla, Y., Brinton, R. D., Hay, M., Barnes, C. A., Glisky, E., Ryan, L., & Huentelman, M. J. (2021). Smoking is associated with impaired verbal learning and memory performance in women more than men. *Scientific Reports*, 11(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88923-z>
- Leyhe, T., Saur, R., Eschweiler, G. W., & Milian, M. (2009). Clock test deficits are associated with semantic memory impairment in Alzheimer disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 22(4), 235-245. <https://doi.org/10.1177/0891988709335798>
- Lezak, M. D. (1982). The Problem of Assessing Executive Functions. *International Journal of Psychology*, 17(1-4), 281-297. <https://doi.org/10.1080/00207598208247445>
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological Assessment 5th edition*. Oxford University Press.
- Li, C., Zheng, J., Wang, J., Gui, L., & Li, C. (2009). An fMRI stroop task study of prefrontal cortical function in normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*, 6(6), 525-530. <https://doi.org/10.2174/156720509790147142>
- Li, H.-J., Wang, P.-Y., Jiang, Y., Chan, R. C. K., Wang, H.-L., & Li, J. (2012). Neurological soft signs in persons with amnesic mild cognitive impairment and the relationships to neuropsychological functions. *Behavioral and Brain Functions: BBF*, 8, 29. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-8-29>
- Li, J.-Q., Tan, L., Wang, H.-F., Tan, M.-S., Tan, L., Xu, W., Zhao, Q.-F., Wang, J., Jiang, T., & Yu, J.-T. (2016). Risk factors for predicting progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 87(5), 476-484. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-310095>
- Li, W., Sun, L., & Xiao, S. (2020). Prevalence, Incidence, Influence Factors, and Cognitive Characteristics of Amnesic Mild Cognitive Impairment Among Older Adult: A 1-Year Follow-Up Study in China. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 75. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00075>

- Li, X., Jia, S., Zhou, Z., Hou, C., Zheng, W., Rong, P., & Jiao, J. (2016). The Gesture Imitation in Alzheimer's Disease Dementia and Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *53*(4), 1577-1584. <https://doi.org/10.3233/JAD-160218>
- Li, X., Shen, M., Jin, Y., Jia, S., Zhou, Z., Han, Z., Zhang, X., Tong, X., & Jiao, J. (2021). Validity and Reliability of the New Chinese Version of the Frontal Assessment Battery-Phonemic. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *80*(1), 371-381. <https://doi.org/10.3233/JAD-201028>
- Libon, D. J., Bondi, M. W., Price, C. C., Lamar, M., Eppig, J., Wambach, D. M., Nieves, C., Delano-Wood, L., Giovannetti, T., Lippa, C., Kabasakalian, A., Cosentino, S., Swenson, R., & Penney, D. L. (2011). Verbal serial list learning in mild cognitive impairment: A profile analysis of interference, forgetting, and errors. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, *17*(5), 905-914. <https://doi.org/10.1017/S1355617711000944>
- Libon, D. J., Malamut, B. L., Swenson, R., Sands, L. P., & Cloud, B. S. (1996). Further analyses of clock drawings among demented and nondemented older subjects. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, *11*(3), 193-205.
- Lim, Y. Y., Baker, J. E., Mills, A., Bruns, L., Fowler, C., Fripp, J., Rainey-Smith, S. R., Ames, D., Masters, C. L., & Maruff, P. (2021). Learning deficit in cognitively normal APOE ϵ 4 carriers with LOW β -amyloid. *Alzheimer's & Dementia (Amsterdam, Netherlands)*, *13*(1), e12136. <https://doi.org/10.1002/dad2.12136>
- Lin, C.-Y., Chen, T.-B., Lin, K.-N., Yeh, Y.-C., Chen, W.-T., Wang, K.-S., & Wang, P.-N. (2014). Confrontation naming errors in Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *37*(1-2), 86-94. <https://doi.org/10.1159/000354359>
- Lindbergh, C. A., Dishman, R. K., & Miller, L. S. (2016). Functional Disability in Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychology Review*, *26*(2), 129-159. <https://doi.org/10.1007/s11065-016-9321-5>
- Liu, X., Jiang, Y., Peng, W., Wang, M., Chen, X., Li, M., Ruan, Y., Sun, S., Yang, T., Yang, Y., Yan, F., Wang, F., & Wang, Y. (2022). Association between physical activity and mild cognitive impairment in community-dwelling older adults: Depression as a mediator. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *14*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2022.964886>
- Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Brayne, C., Burns, A., Cohen-Mansfield, J., Cooper, C., Costafreda, S. G., Dias, A., Fox, N., Gitlin, L. N., Howard, R., Kales, H. C., Kivimäki, M., Larson, E. B., Ogunniyi, A., ... Mukadam, N. (2020). Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet*, *396*(10248), 413-446. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6)

- Livingston, G., Sommerlad, A., Orgeta, V., Costafreda, S. G., Huntley, J., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Burns, A., Cohen-Mansfield, J., Cooper, C., Fox, N., Gitlin, L. N., Howard, R., Kales, H. C., Larson, E. B., Ritchie, K., Rockwood, K., Sampson, E. L., ... Mukadam, N. (2017). Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet (London, England)*, *390*(10113), 2673-2734. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31363-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31363-6)
- Lladó, A., Froelich, L., Khandker, R. K., Roset, M., Black, C. M., Lara, N., Chekani, F., & Ambegaonkar, B. (2021). Assessing the progression of Alzheimer's disease in Real-World settings in three European countries. *Journal of Alzheimer's Disease*, *80*(2), 749–759. <https://doi.org/10.3233/jad-201172>
- Lobo, A., Escobar, V., Ezquerra, J., & Seva Díaz, A. (1979). El mini Examen Cognoscitivo (un «test» sencillo, práctico, Para detectar alteraciones intelectivas en pacientes médicos). *Actas Luso-Españolas de Neurología, Psiquiatría y Ciencias Afines*, *3*, 189-202.
- Lobo, A., Lopez-Anton, R., Santabárbara, J., de-la-Cámara, C., Ventura, T., Quintanilla, M. A., Roy, J. F., Campayo, A. J., Lobo, E., Palomo, T., Rodriguez-Jimenez, R., Saz, P., & Marcos, G. (2011). Incidence and lifetime risk of dementia and Alzheimer's disease in a Southern European population. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *124*(5), 372-383. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01754.x>
- Lockhart, S. N., Baker, S. L., Okamura, N., Furukawa, K., Ishiki, A., Furumoto, S., Tashiro, M., Yanai, K., Arai, H., Kudo, Y., Harada, R., Tomita, N., Hiraoka, K., Watanuki, S., & Jagust, W. J. (2016). Dynamic PET Measures of Tau Accumulation in Cognitively Normal Older Adults and Alzheimer's Disease Patients Measured Using [18F] THK-5351. *PloS One*, *11*(6), e0158460. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158460>
- Loewenstein, D. A., Acevedo, A., Small, B. J., Agron, J., Crocco, E., & Duara, R. (2009). Stability of different subtypes of mild cognitive impairment among the elderly over a 2- to 3-year follow-up period. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *27*(5), 418-423. <https://doi.org/10.1159/000211803>
- Loewenstein, D. A., Curiel, R. E., Duara, R., & Buschke, H. (2018). Novel Cognitive Paradigms for the Detection of Memory Impairment in Preclinical Alzheimer's Disease. *Assessment*, *25*(3), 348-359. <https://doi.org/10.1177/1073191117691608>
- Loewenstein, D. A., Curiel, R. E., Greig, M. T., Bauer, R. M., Rosado, M., Bowers, D., Wicklund, M., Crocco, E., Pontecorvo, M., Joshi, A. D., Rodriguez, R., Barker, W. W., Hidalgo, J., & Duara, R. (2016). A Novel Cognitive Stress Test for the Detection of Preclinical Alzheimer's Disease: Discriminative Properties and Relation to Amyloid Load. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, *24*(10), 804-813. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2016.02.056>
- Lombardi, G., Crescioli, G., Cavedo, E., Lucenteforte, E., Casazza, G., Bellatorre, A. G., Lista, C., Costantino, G., Frisoni, G., Virgili, G., & Filippini, G. (2020). Structural magnetic resonance imaging for the early diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease in people with mild cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *3*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009628.pub2>

- Lonie, J. A., Herrmann, L. L., Donaghey, C. L., & Ebmeier, K. P. (2008). Clinical referral patterns and cognitive profile in mild cognitive impairment. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 192(1), 59-64. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.035642>
- Looi, J. C., & Velakoulis, D. (2014). Major and minor neurocognitive disorders in DSM-5: The difference between the map and the terrain. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 48(3), 284-286. <https://doi.org/10.1177/0004867413514493>
- López, M. E., Turrero, A., Cuesta, P., López-Sanz, D., Bruña, R., Marcos, A., Gil, P., Yus, M., Barabash, A., Cabranes, J. A., Maestú, F., & Fernández, A. (2016). Searching for Primary Predictors of Conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease: A Multivariate Follow-Up Study. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 52(1), 133-143. <https://doi.org/10.3233/JAD-151034>
- Lopez, O. L., Becker, J. T., Jagust, W. J., Fitzpatrick, A., Carlson, M. C., DeKosky, S. T., Breitner, J., Lyketsos, C. G., Jones, B., Kawas, C., & Kuller, L. H. (2006). Neuropsychological characteristics of mild cognitive impairment subgroups. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 77(2), 159-165. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.045567>
- Lopez, O. L., Jagust, W. J., DeKosky, S. T., Becker, J. T., Fitzpatrick, A., Dulberg, C., Breitner, J., Lyketsos, C., Jones, B., Kawas, C., Carlson, M., & Kuller, L. H. (2003). Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: Part 1. *Archives of Neurology*, 60(10), 1385-1389. <https://doi.org/10.1001/archneur.60.10.1385>
- López Zunini, R. A., Knoefel, F., Lord, C., Breau, M., Sweet, L., Goubran, R., & Taler, V. (2016). P300 amplitude alterations during inhibitory control in persons with Mild Cognitive Impairment. *Brain Research*, 1646, 241-248. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.06.005>
- Lopez-Anton, R., Santabárbara, J., De-la-Cámara, C., Gracia-García, P., Lobo, E., Marcos, G., Pirez, G., Saz, P., Haro, J. M., Rodríguez-Mañas, L., Modrego, P. J., Dewey, M. E., & Lobo, A. (2015). Mild cognitive impairment diagnosed with the new DSM-5 criteria: Prevalence and associations with non-cognitive psychopathology. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 131(1), 29-39. <https://doi.org/10.1111/acps.12297>
- López-Higes R, Prados JM, del Río D, Galindo-Fuentes M, Reinoso AI, Lozano-Ibáñez M. (2014). Fluidez verbal semántica de animales en el deterioro cognitivo leve de tipo amnésico. *Rev Neurol*, 58(11):493-499. <https://doi.org/10.33588/rn.5811.2014048>
- López-Pérez, J., García-Herranz, S., & Díaz-Mardomingo, M. D. C. (2022). Acquisition and consolidation of verbal learning and episodic memory as predictors of the conversion from mild cognitive impairment to probable Alzheimer's disease. *Neuropsychology, Development, and Cognition. Section B, Aging, Neuropsychology and Cognition*, 1-16. <https://doi.org/10.1080/13825585.2022.2069670>

- López-Pousa, S., Vilalta-Franch, J., Llinàs-Regla, J., Garre-Olmo, J., & Román, G. C. (2004). Incidence of dementia in a rural community in Spain: The Girona cohort study. *Neuroepidemiology*, *23*(4), 170-177. <https://doi.org/10.1159/000078502>
- Löwe, L. C., Gaser, C., Franke, K., & Initiative, for the A. D. N. (2016). The Effect of the APOE Genotype on Individual BrainAGE in Normal Aging, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer's Disease. *PLOS ONE*, *11*(7), e0157514. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157514>
- Lowe, V. J., Wiste, H. J., Senjem, M. L., Weigand, S. D., Therneau, T. M., Boeve, B. F., Josephs, K. A., Fang, P., Pandey, M. K., Murray, M. E., Kantarci, K., Jones, D. T., Vemuri, P., Graff-Radford, J., Schwarz, C. G., Machulda, M. M., Mielke, M. M., Roberts, R. O., Knopman, D. S., . . . Jack, C. R. (2017). Widespread brain tau and its association with ageing, Braak stage and Alzheimer's dementia. *Brain*, *141*(1), 271-287. <https://doi.org/10.1093/brain/awx320>
- Luck, T., Luppá, M., Briel, S., Matschinger, H., König, H.-H., Bleich, S., Villringer, A., Angermeyer, M. C., & Riedel-Heller, S. G. (2010). Mild cognitive impairment: Incidence and risk factors: results of the leipzig longitudinal study of the aged. *Journal of the American Geriatrics Society*, *58*(10), 1903-1910. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.03066.x>
- Ma, J., Zhang, H., & Li, Z. (2022). «Redeemed» or «isolated»: A systematic review of the experiences of older adults receiving a mild cognitive impairment diagnosis. *Geriatric Nursing (New York, N.Y.)*, *49*, 57-64. <https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2022.11.007>
- Machulda, M. M., Hagen, C. E., Wiste, H. J., Mielke, M. M., Knopman, D. S., Roberts, R. O., Vemuri, P., Lowe, V. J., Jack, C. R., & Petersen, R. C. (2017). Practice effects and longitudinal cognitive change in clinically normal older adults differ by Alzheimer imaging biomarker status. *The Clinical Neuropsychologist*, *31*(1), 99-117. <https://doi.org/10.1080/13854046.2016.1241303>
- Machulda, M. M., Lundt, E. S., Albertson, S. M., Kremers, W. K., Mielke, M. M., Knopman, D. S., Bondi, M. W., & Petersen, R. C. (2019). Neuropsychological subtypes of incident mild cognitive impairment in the Mayo Clinic Study of Aging. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, *15*(7), 878-887. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.03.014>
- Machulda, M. M., Pankratz, V. S., Christianson, T. J., Ivnik, R. J., Mielke, M. M., Roberts, R. O., Knopman, D. S., Boeve, B. F., & 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>
- Madore, M. R., Scott, T. M., Fairchild, J. K., & Yochim, B. P. (2022). Validity of the Verbal Naming Test and Boston Naming Test in a sample of older Veterans. *The Clinical Neuropsychologist*, *36*(7), 1679-1690. <https://doi.org/10.1080/13854046.2020.1861658>

- Malone, J. E., Elkasaby, M. I., & Lerner, A. J. (2022). Effects of Hypertension on Alzheimer's Disease and Related Disorders. *Current Hypertension Reports*. <https://doi.org/10.1007/s11906-022-01221-5>
- Malpetti, M., Joie, R. L., & Rabinovici, G. D. (2022). Tau Beats Amyloid in Predicting Brain Atrophy in Alzheimer Disease: Implications for Prognosis and Clinical Trials. *Journal of Nuclear Medicine*, 63(6), 830-832. <https://doi.org/10.2967/jnumed.121.263694>
- Mankhong, S., Kim, S., Lee, S., Kwak, H.-B., Park, D.-H., Joa, K.-L., & Kang, J.-H. (2022). Development of Alzheimer's Disease Biomarkers: From CSF- to Blood-Based Biomarkers. *Biomedicines*, 10(4), Article 4. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10040850>
- Manly, J. J., Tang, M.-X., Schupf, N., Stern, Y., Vonsattel, J.-P. G., & Mayeux, R. (2008). Frequency and course of mild cognitive impairment in a multiethnic community. *Annals of Neurology*, 63(4), 494-506. <https://doi.org/10.1002/ana.21326>
- Marcos, G., Santabàrbara, J., Lopez-Anton, R., De-la-Cámara, C., Gracia-García, P., Lobo, E., Pérez, G., Menchón, J. M., Palomo, T., Stephan, B. C. M., Brayne, C., Lobo, A., & ZARADEMP Workgroup. (2016). Conversion to dementia in mild cognitive impairment diagnosed with DSM-5 criteria and with Petersen's criteria. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 133(5), 378-385. <https://doi.org/10.1111/acps.12543>
- Mark, R. E., & Brehmer, Y. (2022). Preclinical Alzheimer's dementia: A useful concept or another dead end? *European Journal of Ageing*, 19(4), 997-1004. <https://doi.org/10.1007/s10433-022-00735-w>
- Markesbery, W. R. (2010). Neuropathologic alterations in mild cognitive impairment: A review. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 19(1), 221-228. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-1220>
- Markesbery, W. R., Schmitt, F. A., Kryscio, R. J., Davis, D. G., Smith, C. D., & Wekstein, D. R. (2006). Neuropathologic substrate of mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 63(1), 38-46. <https://doi.org/10.1001/archneur.63.1.38>
- Marquié, M., Siao Tick Chong, M., Antón-Fernández, A., Verwer, E. E., Sáez-Calveras, N., Meltzer, A. C., Ramanan, P., Amaral, A. C., Gonzalez, J., Normandin, M. D., Frosch, M. P., & Gómez-Isla, T. (2017). [F-18]-AV-1451 binding correlates with postmortem neurofibrillary tangle Braak staging. *Acta Neuropathologica*, 134(4), 619-628. <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1740-8>
- Martinc, M., Haider, F., Pollak, S., & Luz, S. (2021). Temporal Integration of Text Transcripts and Acoustic Features for Alzheimer's Diagnosis Based on Spontaneous Speech. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2021.642647>
- Martínez de la Iglesia, J., Dueñas Herrero, R., Onís Vilches, M. C., Aguado Taberné, C., Albert Colomer, C., & Luque Luque, R. (2001). Adaptación y validación al castellano del cuestionario de Pfeiffer (SPMSQ) para detectar la existencia de deterioro cognitivo en personas mayores de 65 años. *Medicina Clínica*, 117(4), 129-134.

- Martínez de la Iglesia, J., Onís Vilches, M. C., Dueñas Herrero, R., Albert Colomer, C., Aguado Taberné, C., & Luque Luque, R. (2002). Versión española del cuestionario de Yesavage abreviado (GDS) para el despistaje de depresión en mayores de 65 años: Adaptación y validación. *Medifam*, *12*(10), 26-40.
- Martínez, G., Vernooij, R. W., Fuentes Padilla, P., Zamora, J., Bonfill Cosp, X., & Flicker, L. (2017). 18F PET with florbetapir for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *11*(11), CD012216. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012216.pub2>
- Martínez, G., Vernooij, R. W., Fuentes Padilla, P., Zamora, J., Flicker, L., & Bonfill Cosp, X. (2017a). 18F PET with florbetaben for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *11*(11), CD012883. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012883>
- Martínez, G., Vernooij, R. W., Fuentes Padilla, P., Zamora, J., Flicker, L., & Bonfill Cosp, X. (2017b). 18F PET with flutemetamol for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *11*(11), CD012884. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012884>
- Martínez-Nicolás, I., Carro, J., Llorente, T. E., & García Meilán, J. J. (2019). The Deterioration of Semantic Networks in Alzheimer's Disease. En T. Wisniewski (Ed.), *Alzheimer's Disease*. Codon Publications. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK552151/>
- Martins-Rodrigues, R., da Fonsêca, É. K. G., Lucena-Alves, S. S., Contador, I., Trojano, L., Grossi, D., & Fernández-Calvo, B. (2021). Clinical Utility of Two- and Three-Dimensional Visuoconstructional Tasks in Mild Cognitive Impairment and Early Alzheimer's Disease. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *36*(2), 177-185. <https://doi.org/10.1093/arclin/acz046>
- Marra, C., Piccininni, C., Masone Iacobucci, G., Caprara, A., Gainotti, G., Costantini, E. M., Callea, A., Venneri, A., & Quaranta, D. (2021). Semantic Memory as an Early Cognitive Marker of Alzheimer's Disease: Role of Category and Phonological Verbal Fluency Tasks. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *81*(2), 619-627. <https://doi.org/10.3233/JAD-201452>
- Maseda, A., Lodeiro-Fernández, L., Lorenzo-López, L., Núñez-Naveira, L., Balo, A., & Millán-Calenti, J. C. (2014). Verbal fluency, naming and verbal comprehension: Three aspects of language as predictors of cognitive impairment. *Aging & Mental Health*, *18*(8), 1037-1045. <https://doi.org/10.1080/13607863.2014.908457>
- Matías-Guiu, J. A., Cabrera-Martín, M. N., Valles-Salgado, M., Pérez-Pérez, A., Rognoni, T., Moreno-Ramos, T., Carreras, J. L., & Matías-Guiu, J. (2017). Neural Basis of Cognitive Assessment in Alzheimer Disease, Amnesic Mild Cognitive Impairment, and Subjective Memory Complaints. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, *25*(7), 730-740. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2017.02.002>

- Mattsson, N., Insel, P. S., Donohue, M., Landau, S., Jagust, W. J., Shaw, L. M., Trojanowski, J. Q., Zetterberg, H., Blennow, K., Weiner, M. W., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*. (2015). Independent information from cerebrospinal fluid amyloid- β and florbetapir imaging in Alzheimer's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, 138(Pt 3), 772-783. <https://doi.org/10.1093/brain/awu367>
- Mattsson, N., Schöll, M., Strandberg, O., Smith, R., Palmqvist, S., Insel, P. S., Hägerström, D., Ohlsson, T., Zetterberg, H., Jögi, J., Blennow, K., & Hansson, O. (2017). 18F-AV-1451 and CSF T-tau and P-tau as biomarkers in Alzheimer's disease. *EMBO Molecular Medicine*, 9(9), 1212-1223. <https://doi.org/10.15252/emmm.201707809>
- Mattsson, N., Zetterberg, H., Hansson, O., Andreasen, N., Parnetti, L., Jonsson, M., Herukka, S.-K., van der Flier, W. M., Blankenstein, M. A., Ewers, M., Rich, K., Kaiser, E., Verbeek, M., Tsolaki, M., Mulugeta, E., Rosén, E., Aarsland, D., Visser, P. J., Schröder, J., ... Blennow, K. (2009). CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA*, 302(4), 385-393. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1064>
- McGrath, E. R., Beiser, A. S., DeCarli, C., Plourde, K. L., Vasan, R. S., Greenberg, S. M., & Seshadri, S. (2017). Blood pressure from mid- to late life and risk of incident dementia. *Neurology*, 89(24), 2447-2454. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004741>
- McGrath, E. R., Beiser, A. S., O'Donnell, A., Himali, J. J., Pase, M. P., Satizabal, C. L., & Seshadri, S. (2022). Determining Vascular Risk Factors for Dementia and Dementia Risk Prediction Across Mid- to Later Life: The Framingham Heart Study. *Neurology*, 99(2), e142-e153. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000200521>
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & 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), 939-944. <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., Klunk, W. E., Koroshetz, W. J., Manly, J. J., Mayeux, R., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rossor, M. N., Scheltens, P., Carrillo, M. C., Thies, B., Weintraub, S., & 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: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 263-269. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
- Mehta, K. M., & Yeo, G. W. (2017). Systematic review of dementia prevalence and incidence in United States race/ethnic populations. *Alzheimer's & Dementia*, 13(1), 72-83. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.06.2360>

- Mehta, R. I., & Schneider, J. A. (2021). What is «Alzheimer's disease»? The neuropathological heterogeneity of clinically defined Alzheimer's dementia. *Current Opinion in Neurology*, *34*(2), 237-245. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000912>
- Meilan, J. J. G., Martinez-Sanchez, F., Carro, J., Carcavilla, N., & Ivanova, O. (2018). Voice Markers of Lexical Access in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Current Alzheimer Research*, *15*(2), 111-119. <https://doi.org/10.2174/1567205014666170829112439>
- Mesulam, M. M. (1990). Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Annals of Neurology*, *28*(5), 597-613. <https://doi.org/10.1002/ana.41028050>
- Mesulam, M.-M., Weintraub, S., Rogalski, E. J., Wieneke, C., Geula, C., & Bigio, E. H. (2014). Asymmetry and heterogeneity of Alzheimer's and frontotemporal pathology in primary progressive aphasia. *Brain: A Journal of Neurology*, *137*(Pt 4), 1176-1192. <https://doi.org/10.1093/brain/awu024>
- Mintun, M., Schwarz, A., Joshi, A., Shcherbinin, S., Chien, D., Elizarov, A., Su, M.-Y., Shankle, W., Pontecorvo, M., Tauscher, J., Skovronsky, D., & Kolb, H. (2013). DT-01–02: Exploratory analyses of regional human brain distribution of the PET tau tracer F18-labeled T807 (AV-1541) in subjects with normal cognitive function or cognitive impairment thought to be due to Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, *9*(4S_Part_21), P842-P842. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.08.003>
- Mirandez, R. M., Aprahamian, I., Talib, L. L., Forlenza, O. V., & Radanovic, M. (2017). Multiple category verbal fluency in mild cognitive impairment and correlation with CSF biomarkers for Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics*, *29*(6), 949-958. <https://doi.org/10.1017/S1041610217000102>
- Mirra, S. S., Heyman, A., McKeel, D., Sumi, S. M., Crain, B. J., Brownlee, L. M., Vogel, F. S., Hughes, J. P., van Belle, G., & Berg, L. (1991). The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, *41*(4), 479-486. <https://doi.org/10.1212/wnl.41.4.479>
- Mistridis, P., Krumm, S., Monsch, A. U., Berres, M., & Taylor, K. I. (2015). The 12 Years Preceding Mild Cognitive Impairment Due to Alzheimer's Disease: The Temporal Emergence of Cognitive Decline. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *48*(4), 1095-1107. <https://doi.org/10.3233/JAD-150137>
- Mitchell, A. J. (2013). Redefining the syndrome of cognitive impairment in DSM-5. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *47*(8), 779-780. <https://doi.org/10.1177/0004867413495094>
- Mitchell, A. J., & 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>
- Mitrushina, M., Boone, K. B., Razani, J., & D'Elia, L. F. (2005). *Handbook of normative data for neuropsychological assessment, 2nd ed* (pp. xxii, 1029). Oxford University Press.

- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex «Frontal Lobe» tasks: A latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41(1), 49-100. <https://doi.org/10.1006/cogp.1999.0734>
- Moayedfar, S., Purmohammad, M., Shafa, N., Shafa, N., & Ghasisin, L. (2021). Analysis of naming processing stages in patients with mild Alzheimer. *Applied Neuropsychology. Adult*, 28(1), 107-116. <https://doi.org/10.1080/23279095.2019.1599894>
- Modrego, P. J., & Ferrández, J. (2004). Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type: A prospective cohort study. *Archives of Neurology*, 61(8), 1290-1293. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.8.1290>
- Mohammadian, F., Sadeghi, A. Z., Noroozian, M., Malekian, V., Sisara, M. A., Hashemi, H., Salari, H. M., Valizadeh, G., Samadi, F., Sodaei, F., & Rad, H. S. (2022). Quantitative Assessment of Resting-State Functional Connectivity <scp>MRI</scp> to Differentiate Amnesic Mild Cognitive Impairment, Late-Onset Alzheimer's Disease From Normal Subjects. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 57(6). <https://doi.org/10.1002/jmri.28469>
- Mohanty, R., Ferreira, D., Frerich, S., Muehlboeck, J.-S., Grothe, M. J., Westman, E., & Initiative, on behalf of the A. D. N. (2022). Neuropathologic Features of Antemortem Atrophy-Based Subtypes of Alzheimer Disease. *Neurology*, 99(4), e323-e333. <https://doi.org/10.1212/WNL.000000000200573>
- Molinuevo, J. L., Cami, J., Carné, X., Carrillo, M. C., Georges, J., Isaac, M. B., Khachaturian, Z., Kim, S. Y. H., Morris, J. C., Pasquier, F., Ritchie, C., Sperling, R., & Karlawish, J. (2016). Ethical challenges in preclinical Alzheimer's disease observational studies and trials: Results of the Barcelona summit. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 12(5), 614-622. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.01.009>
- Monge, J. A. (2018). Nuevos criterios diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer. En M. Sagrario-Manzano, J. Fortea, A. Villarejo & R. Sánchez del Valle (Eds.), *Guía Oficial de Práctica Clínica en Demencia* (pp 26-34). Sociedad Española de neurología (Luzan 5).
- Montine, T. J., Monsell, S. E., Beach, T. G., Bigio, E. H., Bu, Y., Cairns, N. J., Frosch, M., Henriksen, J., Kofler, J., Kukull, W. A., Lee, E. B., Nelson, P. T., Schantz, A. M., Schneider, J. A., Sonnen, J. A., Trojanowski, J. Q., Vinters, H. V., Zhou, X.-H., & Hyman, B. T. (2016). Multisite assessment of NIA-AA guidelines for the neuropathologic evaluation of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 12(2), 164-169. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.07.492>
- Montine, T. J., Phelps, C. H., Beach, T. G., Bigio, E. H., Cairns, N. J., Dickson, D. W., Duyckaerts, C., Frosch, M. P., Masliah, E., Mirra, S. S., Nelson, P. T., Schneider, J. A., Thal, D. R., Trojanowski, J. Q., Vinters, H. V., Hyman, B. T., National Institute on Aging, & Alzheimer's Association. (2012). National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: A practical approach. *Acta Neuropathologica*, 123(1), 1-11. <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0910-3>

- Mormino, E. C., Betensky, R. A., Hedden, T., Schultz, A. P., Amariglio, R. E., Rentz, D. M., Johnson, K. A., & Sperling, R. A. (2014). Synergistic effect of β -amyloid and neurodegeneration on cognitive decline in clinically normal individuals. *JAMA Neurology*, *71*(11), 1379-1385. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.2031>
- Morris, E., Chalkidou, A., Hammers, A., Peacock, J., Summers, J., & Keevil, S. (2016). Diagnostic accuracy of 18F amyloid PET tracers for the diagnosis of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, *43*(2), 374-385. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3228-x>
- Morris, J. C., Blennow, K., Froelich, L., Nordberg, A., Soininen, H., Waldemar, G., Wahlund, L.-O., & Dubois, B. (2014). Harmonized diagnostic criteria for Alzheimer's disease: Recommendations. *Journal of Internal Medicine*, *275*(3), 204-213. <https://doi.org/10.1111/joim.12199>
- Morris, R. G. (1994). Working memory in Alzheimer-type dementia. *Neuropsychology*, *8*(4), 544-554. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.8.4.544>
- Moser, B., Deisenhammer, E. A., Marksteiner, J., Papousek, I., Fink, A. M., & Weiss, E. (2013). Serial Position Effects in Patients with Mild Cognitive Impairment and Early and Moderate Alzheimer's Disease Compared with Healthy Comparison Subjects. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *37*(1-2). <https://doi.org/10.1159/000351675>
- Mueller, K. D., Hermann, B., Mecollari, J., & Turkstra, L. S. (2018). Connected Speech and Language in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Review of Picture Description Tasks. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, *40*(9), 917-939. <https://doi.org/10.1080/13803395.2018.1446513>
- Mueller, K. D., Kosciak, R. L., Du, L., Bruno, D., Jonaitis, E. M., Kosciak, A. Z., Christian, B. T., Betthausen, T. J., Chin, N. A., Hermann, B. P., & Johnson, S. C. (2020). Proper names from story recall are associated with beta-amyloid in cognitively unimpaired adults at risk for Alzheimer's disease. *Cortex*, *131*, 137-150. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2020.07.008>
- Mufson, E. J., Malek-Ahmadi, M., Perez, S. E., & Chen, K. (2016). Braak staging, plaque pathology, and APOE status in elderly persons without cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, *37*, 147-153. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.10.012>
- Mulet, B., Sánchez-Casas, R. M., Rosich Estragó, M., Arrufat Cardús, M. T., & Labad Alquézar, A. (2005). Deterioro cognitivo anterior a la enfermedad de Alzheimer: Tipologías y evolución. *Psicothema*, *17*(2), 250-256.
- Murray, M. E., Graff-Radford, N. R., Ross, O. A., Petersen, R. C., Duara, R., & Dickson, D. W. (2011). Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: A retrospective study. *The Lancet. Neurology*, *10*(9), 785-796. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70156-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70156-9)

- Nagahama, Y., Okina, T., & Suzuki, N. (2022). Neuropsychological basis of impaired gesture imitations in patients with Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 37(1). <https://doi.org/10.1002/gps.5622>
- Nagahama, Y., Okina, T., Suzuki, N., Matsuzaki, S., Yamauchi, H., Nabatame, H., & Matsuda, M. (2003). Factor structure of a modified version of the wisconsin card sorting test: An analysis of executive deficit in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 16(2), 103-112. <https://doi.org/10.1159/000070683>
- Nagumo, R., Zhang, Y., Ogawa, Y., Hosokawa, M., Abe, K., Ukeda, T., Sumi, S., Kurita, S., Nakakubo, S., Lee, S., Doi, T., & Shimada, H. (2020). Automatic Detection of Cognitive Impairments through Acoustic Analysis of Speech. *Current Alzheimer Research*, 17(1), 60-68.
- Nakahori, N., Sekine, M., Yamada, M., Tatsuse, T., Kido, H., & Suzuki, M. (2021). Association between marital status and cognitive function in Japan: Results from the Toyama Dementia Survey. *Psychogeriatrics*, 21(4), 627-635. <https://doi.org/10.1111/psyg.12724>
- Nakhla, M. Z., Banuelos, D., Pagán, C., Gavarrete Olvera, A., & Razani, J. (2021). Differences between episodic and semantic memory in predicting observation-based activities of daily living in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Applied Neuropsychology. Adult*, 1-12. <https://doi.org/10.1080/23279095.2021.1893172>
- Nasrallah, I. M., & Wolk, D. A. (2014). Multimodality imaging of Alzheimer disease and other neurodegenerative dementias. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 55(12), 2003-2011. <https://doi.org/10.2967/jnumed.114.141416>
- Neergaard, J. S., Dragsbæk, K., Hansen, H. B., Henriksen, K., Christiansen, C., & Karsdal, M. A. (2016). Late-Life Risk Factors for All-Cause Dementia and Differential Dementia Diagnoses in Women: A Prospective Cohort Study. *Medicine*, 95(11), e3112. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003112>
- Nelson, P. T., Alafuzoff, I., Bigio, E. H., Bouras, C., Braak, H., Cairns, N. J., Castellani, R. J., Crain, B. J., Davies, P., Tredici, K. D., Duyckaerts, C., Frosch, M. P., Haroutunian, V., Hof, P. R., Hulette, C. M., Hyman, B. T., Iwatsubo, T., Jellinger, K. A., Jicha, G. A., ... Beach, T. G. (2012). Correlation of Alzheimer Disease Neuropathologic Changes With Cognitive Status: A Review of the Literature. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 71(5), 362-381. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e31825018f7>
- Nelson, P. T., Braak, H., & Markesbery, W. R. (2009). Neuropathology and Cognitive Impairment in Alzheimer Disease: A Complex but Coherent Relationship. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 68(1), 1-14. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e3181919a48>
- Neu, S. C., Pa, J., Kukull, W. A., Beekly, D., Kuzma, A. B., Gangadharan, P., Wang, L.-S., Romero, K., Arneric, S. P., Redolfi, A., Orlandi, D., Frisoni, G. B., Au, R., Devine, S., Auerbach, S., Espinosa, A., Boada, M., Ruiz, A.,

- Johnson, S. C., ... Toga, A. W. (2017). Apolipoprotein E Genotype and Sex Risk Factors for Alzheimer Disease. *JAMA Neurology*, 74(10). <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.2188>
- Nicholas, M., Obler, L. K., Albert, M. L., & Helm-Estabrooks, N. (1985). Empty speech in Alzheimer's disease and fluent aphasia. *Journal of Speech and Hearing Research*, 28(3), 405-410. <https://doi.org/10.1044/jshr.2803.405>
- Niedowicz, D. M., Beckett, T. L., Matveev, S., Weidner, A. M., Baig, I., Kryscio, R. J., Mendiondo, M. S., LeVine III, H., Keller, J. N., & Murphy, M. P. (2012). Pittsburgh compound B and the postmortem diagnosis of alzheimer disease. *Annals of Neurology*, 72(4), 564-570. <https://doi.org/10.1002/ana.23633>
- Nielsen, T. R., Segers, K., Vanderaspolden, V., Beinhoff, U., Minthon, L., Pissioti, A., Bekkhus-Wetterberg, P., Bjørkløf, G. H., Tsolaki, M., Gkioka, M., & Waldemar, G. (2019). Validation of a European Cross-Cultural Neuropsychological Test Battery (CNTB) for evaluation of dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 34(1), 144-152. <https://doi.org/10.1002/gps.5002>
- Niemantsverdriet, E., Ottoy, J., Somers, C., Roeck, E. D., Struyfs, H., Soetewey, F., Verhaeghe, J., Bossche, T. V. den, Mossevelde, S. V., Goeman, J., Deyn, P. P. D., Mariën, P., Versijpt, J., Slegers, K., Broeckhoven, C. V., Wyffels, L., Albert, A., Ceysens, S., Stroobants, S., ... Engelborghs, S. (2017). The Cerebrospinal Fluid Aβ1–42/Aβ1–40 Ratio Improves Concordance with Amyloid-PET for Diagnosing Alzheimer's Disease in a Clinical Setting. *Journal of Alzheimer's Disease*, 60(2). <https://doi.org/10.3233/jad-170327>
- Niessen, E., Fink, G. R., & Weiss, P. H. (2014). Apraxia, pantomime and the parietal cortex. *NeuroImage : Clinical*, 5, 42-52. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.05.017>
- Niu, H., Álvarez-Álvarez, I., Guillén-Grima, F., & Aguinaga-Ontoso, I. (2017). Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa: Metaanálisis. *Neurología*, 32(8), 523-532. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.02.016>
- Nordlund, A., Rolstad, S., Göthlin, M., Edman, A., Hansen, S., & Wallin, A. (2010). Cognitive profiles of incipient dementia in the Goteborg MCI study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 30(5), 403-410. <https://doi.org/10.1159/000321352>
- Nordlund, A., Rolstad, S., Klang, O., Edman, Å., Hansen, S., & Wallin, A. (2009). Two-year outcome of MCI subtypes and aetiologies in the Goteborg MCI study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 81(5), 541–546. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.171066>
- Nordlund, A., Rolstad, S., Hellström, P., Sjögren, M., Hansen, S., & Wallin, A. (2005). The Goteborg MCI study: Mild cognitive impairment is a heterogeneous condition. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 76(11), 1485-1490. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.050385>
- Nordström, A., & Nordström, P. (2018). Traumatic brain injury and the risk of dementia diagnosis: A nationwide cohort study. *PLoS Medicine*, 15(1), e1002496. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002496>

- Norton, S., Matthews, F. E., Barnes, D. E., Yaffe, K., & Brayne, C. (2014). Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: An analysis of population-based data. *The Lancet. Neurology*, *13*(8), 788-794. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70136-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70136-X)
- Nyberg, L. (2017). Functional brain imaging of episodic memory decline in ageing. *Journal of Internal Medicine*, *281*(1), 65-74. <https://doi.org/10.1111/joim.12533>
- Okamura, N., Furumoto, S., Fodero-Tavoletti, M. T., Mulligan, R. S., Harada, R., Yates, P., Pejoska, S., Kudo, Y., Masters, C. L., Yanai, K., Rowe, C. C., & Villemagne, V. L. (2014). Non-invasive assessment of Alzheimer's disease neurofibrillary pathology using 18F-THK5105 PET. *Brain: A Journal of Neurology*, *137*(Pt 6), 1762-1771. <https://doi.org/10.1093/brain/awu064>
- Okamura, N., Furumoto, S., Harada, R., Tago, T., Yoshikawa, T., Fodero-Tavoletti, M., Mulligan, R. S., Villemagne, V. L., Akatsu, H., Yamamoto, T., Arai, H., Iwata, R., Yanai, K., & Kudo, Y. (2013). Novel 18F-labeled arylquinoline derivatives for noninvasive imaging of tau pathology in Alzheimer disease. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, *54*(8), 1420-1427. <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.117341>
- Oki, M., Matsumoto, M., Yoshikawa, Y., Fukushima, M., Nagasawa, A., Takakura, T., & Suzuki, Y. (2021). Risk Factors for Falls in Patients with Alzheimer Disease: A Retrospective Study of Balance, Cognition, and Visuospatial Ability. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, *11*(1), 58-63. <https://doi.org/10.1159/000514285>
- Olazarán, J., Mouronte, P., & Bermejo, F. (2005). [Clinical validity of two scales of instrumental activities in Alzheimer's disease]. *Neurologia (Barcelona, Spain)*, *20*(8), 395-401.
- Olazarán, J., Valentí, M., Frades, B., Zea-Sevilla, M. A., Ávila-Villanueva, M., Fernández-Blázquez, M. Á., Calero, M., Dobato, J. L., Hernández-Tamames, J. A., León-Salas, B., Agüera-Ortiz, L., López-Álvarez, J., Larrañaga, P., Bielza, C., Álvarez-Linera, J., & Martínez-Martín, P. (2015). The Vallecas Project: A Cohort to Identify Early Markers and Mechanisms of Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *7*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2015.00181>
- Olsson, B., Lautner, R., Andreasson, U., Öhrfelt, A., Portelius, E., Bjerke, M., Hölttä, M., Rosén, C., Olsson, C., Strobel, G., Wu, E., Dakin, K., Petzold, M., Blennow, K., & Zetterberg, H. (2016). CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Neurology*, *15*(7), 673-684. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00070-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00070-3)
- 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., & Sánchez-SanSegundo, M. (2018). Risk of progression to Alzheimer's disease for different neuropsychological Mild Cognitive Impairment subtypes: A hierarchical meta-analysis of longitudinal studies. *Psychology and Aging*, *33*(7), 1007-1021. <https://doi.org/10.1037/pag0000294>

- Oltra-Cucarella, J., Sánchez-SanSegundo, M., Ferrer-Cascales, R., & Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative. (2022). Predicting Alzheimer's disease with practice effects, APOE genotype and brain metabolism. *Neurobiology of Aging*, *112*, 111-121. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2021.12.011>
- Oltra-Cucarella, J., Sánchez-SanSegundo, M., Ferrer-Cascales, R., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (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., Sánchez-SanSegundo, M., Lipnicki, D. M., Crawford, J. D., 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., ... Cohort Studies of Memory in an International Consortium (COSMIC). (2019). Visual memory tests enhance the identification of amnesic MCI cases at greater risk of Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics*, *31*(7), 997-1006. <https://doi.org/10.1017/S104161021800145X>
- Ossenkoppele, R., Lyoo, C. H., Jester-Broms, J., Sudre, C. H., Cho, H., Ryu, Y. H., Choi, J. Y., Smith, R., Strandberg, O., Palmqvist, S., Kramer, J., Boxer, A. L., Gorno-Tempini, M. L., Miller, B. L., La Joie, R., Rabinovici, G. D., & Hansson, O. (2020). Assessment of Demographic, Genetic, and Imaging Variables Associated With Brain Resilience and Cognitive Resilience to Pathological Tau in Patients With Alzheimer Disease. *JAMA Neurology*, *77*(5), 632-642. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.5154>
- Ossenkoppele, R., Pijnenburg, Y. A. L., Perry, D. C., Cohn-Sheehy, B. I., Scheltens, N. M. E., Vogel, J. W., Kramer, J. H., van der Vlies, A. E., La Joie, R., Rosen, H. J., van der Flier, W. M., Grinberg, L. T., Rozemuller, A. J., Huang, E. J., van Berckel, B. N. M., Miller, B. L., Barkhof, F., Jagust, W. J., Scheltens, P., ... Rabinovici, G. D. (2015). The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: Clinical, neuroimaging and pathological features. *Brain: A Journal of Neurology*, *138*(Pt 9), 2732-2749. <https://doi.org/10.1093/brain/awv191>
- Ossenkoppele, R., Reimand, J., Smith, R., Leuzy, A., Strandberg, O., Palmqvist, S., Stomrud, E., Zetterberg, H., Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Scheltens, P., Dage, J. L., Bouwman, F., Blennow, K., Mattsson-Carlsson, N., Janelidze, S., & Hansson, O. (2021). Tau PET correlates with different Alzheimer's disease-related features compared to CSF and plasma p-tau biomarkers. *EMBO Molecular Medicine*, *13*(8), e14398. <https://doi.org/10.15252/emmm.202114398>
- Ossenkoppele, R., Schonhaut, D. R., Schöll, M., Lockhart, S. N., Ayakta, N., Baker, S. L., O'Neil, J. P., Janabi, M., Lazaris, A., Cantwell, A., Vogel, J., Santos, M., Miller, Z. A., Bettcher, B. M., Vessel, K. A., Kramer, J. H., Gorno-Tempini, M. L., Miller, B. L., Jagust, W. J., & Rabinovici, G. D. (2016). Tau PET patterns mirror clinical and neuroanatomical variability in Alzheimer's disease. *Brain*, *139*(5), 1551-1567. <https://doi.org/10.1093/brain/aww027>

- Ossenkoppele, R., Singleton, E. H., Groot, C., Dijkstra, A. A., Eikelboom, W. S., Seeley, W. W., Miller, B., Laforce, R. J., Scheltens, P., Papma, J. M., Rabinovici, G. D., & Pijnenburg, Y. A. L. (2022). Research Criteria for the Behavioral Variant of Alzheimer Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurology*, 79(1), 48-60. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.4417>
- Ost, M., Nylén, K., Csajbok, L., Ohrfelt, A. O., Tullberg, M., Wikkelsö, C., Nellgård, P., Rosengren, L., Blennow, K., & Nellgård, B. (2006). Initial CSF total tau correlates with 1-year outcome in patients with traumatic brain injury. *Neurology*, 67(9), 1600-1604. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000242732.06714.0f>
- Ostberg, P., Bogdanović, N., & Wahlund, L.-O. (2009). Articulatory agility in cognitive decline. *Folia Phoniatrica et Logopaedica: Official Organ of the International Association of Logopedics and Phoniatrics (IALP)*, 61(5), 269-274. <https://doi.org/10.1159/000235649>
- Ottoy, J., Niemantsverdriet, E., Verhaeghe, J., Roeck, E. E. D., Struyfs, H., Somers, C., Wyffels, L., Ceysens, S., Mossevelde, S. V., Bossche, T. V. den, Broeckhoven, C. V., Ribbens, A., Bjerke, M., Stroobants, S., Engelborghs, S., & Staelens, S. (2019). Association of short-term cognitive decline and MCI-to-AD dementia conversion with CSF, MRI, amyloid- and 18F-FDG-PET imaging. *NeuroImage: Clinical*, 22. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101771>
- Oudin, A., Segersson, D., Adolfsson, R., & Forsberg, B. (2018). Association between air pollution from residential wood burning and dementia incidence in a longitudinal study in Northern Sweden. *PLoS ONE*, 13(6), e0198283. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198283>
- Overton, M., Pihlsgård, M., & Elmståhl, S. (2019a). Prevalence and Incidence of Mild Cognitive Impairment across Subtypes, Age, and Sex. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 47(4-6), 219-232. <https://doi.org/10.1159/000499763>
- Overton, M., Pihlsgård, M., & Elmståhl, S. (2019b). Diagnostic Stability of Mild Cognitive Impairment, and Predictors of Reversion to Normal Cognitive Functioning. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 48(5-6), 317-329. <https://doi.org/10.1159/000506255>
- Overton, M., Sjögren, B., Elmståhl, S., & Rosso, A. (2023). Mild Cognitive Impairment, Reversion Rates, and Associated Factors: Comparison of Two Diagnostic Approaches. *Journal of Alzheimer's Disease*, 91(2), 585-601. <https://doi.org/10.3233/JAD-220597>
- Ozkan, S., Adapinar, D. O., Elmaci, N. T., & Arslantas, D. (2013). Apraxia for differentiating Alzheimer's disease from subcortical vascular dementia and mild cognitive impairment. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 9, 947-951. <https://doi.org/10.2147/NDT.S47879>
- Pagnon de la Vega, M., Näslund, C., Brundin, R., Lannfelt, L., Löwenmark, M., Kilander, L., Ingelsson, M., & Giedraitis, V. (2022). Mutation analysis of disease causing genes in patients with early onset or familial

- forms of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *BMC Genomics*, 23(1), 99. <https://doi.org/10.1186/s12864-022-08343-9>
- Pais, R., Ruano, L., Moreira, C., Carvalho, O. P., & Barros, H. (2020). Prevalence and incidence of cognitive impairment in an elder Portuguese population (65–85 years old). *BMC Geriatrics*, 20(1), 470. <https://doi.org/10.1186/s12877-020-01863-7>
- Pal, A., Biswas, A., Pandit, A., Roy, A., Guin, D., Gangopadhyay, G., & Senapati, A. K. (2016). Study of visuospatial skill in patients with dementia. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 19(1), 83. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.168636>
- Palmqvist, S., Hertze, J., Minthon, L., Wattmo, C., Zetterberg, H., Blennow, K., Londos, E., & Hansson, O. (2012). Comparison of brief cognitive tests and CSF biomarkers in predicting Alzheimer's disease in mild cognitive impairment: Six-year follow-up study. *PloS One*, 7(6), e38639. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038639>
- Pan, X., Luo, Y., & Roberts, A. R. (2018). Secondhand Smoke and Women's Cognitive Function in China. *American Journal of Epidemiology*, 187(5), 911-918. <https://doi.org/10.1093/aje/kwx377>
- Pandya, S. Y., Lacritz, L. H., Weiner, M. F., Deschner, M., & Woon, F. L. (2017). Predictors of Reversion from Mild Cognitive Impairment to Normal Cognition. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 43(3-4), 204-214. <https://doi.org/10.1159/000456070>
- Papp, K. V., Amariglio, R. E., Mormino, E. C., Hedden, T., Dekhytar, M., Johnson, K. A., Sperling, R. A., & Rentz, D. M. (2015). Free and cued memory in relation to biomarker-defined abnormalities in clinically normal older adults and those at risk for Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 73, 169-175. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.04.034>
- Papp, K. V., Snyder, P. J., Maruff, P., Bartkowiak, J., & Pietrzak, R. H. (2011). Detecting subtle changes in visuospatial executive function and learning in the amnesic variant of mild cognitive impairment. *PloS One*, 6(7), e21688. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021688>
- Park, H., & Moon, S. Y. (2014). P1-203: Usefulness of Fist-Edge-Palm Test in a Dementia Clinic. *Alzheimer's & Dementia*, 10(4S_Part_9), 377-P378. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.05.442>
- Park, K. (2012). Cognitive Profiles and Subtypes of Patients with Mild Cognitive Impairment: Data from a Clinical Follow-Up Study. *International Journal of Clinical Medicine*, 3, 352-360. <https://doi.org/10.4236/ijcm.2012.35068>
- Park, S. Y., Byun, B. H., Kim, B. I., Lim, S. M., Ko, I. O., Lee, K. C., Kim, K. M., Kim, Y. K., Lee, J.-Y., Bu, S. H., Kim, J. H., Chi, D. Y., & Ha, J. H. (2020). The correlation of neuropsychological evaluation with 11C-PiB and 18F-Fc119S amyloid PET in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Medicine*, 99(16), e19620. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019620>

- Parnetti, L., Chiasserini, D., Eusebi, P., Giannandrea, D., Bellomo, G., De Carlo, C., Padiglioni, C., Mastrocola, S., Lisetti, V., & Calabresi, P. (2012). Performance of $\alpha\beta 1-40$, $\alpha\beta 1-42$, total tau, and phosphorylated tau as predictors of dementia in a cohort of patients with mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 29(1), 229-238. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-111349>
- Parnetti, L., Chipi, E., Salvadori, N., D'Andrea, K., & Eusebi, P. (2019). Prevalence and risk of progression of preclinical Alzheimer's disease stages: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's Research & Therapy*, 11(1), 7. <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0459-7>
- Pastoriza-Domínguez, P., Torre, I. G., Diéguez-Vide, F., Gómez-Ruiz, I., Geladó, S., Bello-López, J., Ávila-Rivera, A., Matías-Guiu, J. A., Pytel, V., & Hernández-Fernández, A. (2022). Speech pause distribution as an early marker for Alzheimer's disease. *Speech Communication*, 136, 107-117. <https://doi.org/10.1016/j.specom.2021.11.009>
- Paula, F., Wilkens, R., Idiart, M., & Villavicencio, A. (2018). Similarity Measures for the Detection of Clinical Conditions with Verbal Fluency Tasks. *Proceedings of the 2018 Conference of the North American Chapter of the Association for Computational Linguistics: Human Language Technologies, Volume 2 (Short Papers)*, 231-235. <https://doi.org/10.18653/v1/N18-2037>
- Pelegrín-Valero, C., & Olivera-Pueyo, J. (2008). Neuropsicología del deterioro cognitivo leve y de las demencias. En J. Tirapu-Ustárroz, M. Ríos-Lago, & F. Maestú-Unturbe (Eds.), *Manual de Neuropsicología* (pp. 363-384). Viguera Ediciones S.L.
- Peltsch, A., Hemraj, A., Garcia, A., & Munoz, D. P. (2014). Saccade deficits in amnesic mild cognitive impairment resemble mild Alzheimer's disease. *The European Journal of Neuroscience*, 39(11), 2000-2013. <https://doi.org/10.1111/ejn.12617>
- Peña-Casanova, J., Esparcia, A. J. J., Saladié, D. G. i, & Olmos, J. G. (1991). *Normalidad, semiología y patología neuropsicológicas: Programa integrado de exploración neuropsicológica «Test Barcelona»*. Masson.
- Peña-Casanova, J., Guàrdia, J., Bertran-Serra, I., Manero, R., & Jarne, A. (1997). Shortened version of the Barcelona test (I): Subtests and normal profiles. *Neurología (Barcelona, Spain)*, 12, 99-111.
- Peña-Casanova, J., Monllau, A., Böhm, P., Aguilar, M., Sol, J. M., Hernández, G., Blesa, R., & Grupo NORMACODEM. (2005). [Diagnostic value and test-retest reliability of the Blessed Dementia Rating Scale for Alzheimer's disease: Data from the NORMACODEM project]. *Neurología (Barcelona, Spain)*, 20(7), 349-355.
- Peña-Casanova, J., Quiñones-Ubeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Aguilar, M., Casas, L., Molinuevo, J. L., Robles, A., Rodríguez, D., Barquero, M. S., Antúnez, C., Martínez-Parra, C., Frank-García, A., Fernández, M., Molano, A., Alfonso, V., Sol, J. M., Blesa, R., & NEURONORMA Study Team. (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): Norms for Boston naming test and token test.

- Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 24(4), 343-354. <https://doi.org/10.1093/arclin/acp039>
- Peña-Casanova, J., Quiñones-Úbeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Quintana-Aparicio, M., Aguilar, M., Badenes, D., Cerulla, N., Molinuevo, J. L., Ruiz, E., Robles, A., Barquero, M. S., Antúnez, C., Martínez-Parra, C., Frank-García, A., Fernández, M., Alfonso, V., Sol, J. M., Blesa, R., & NEURONORMA Study Team. (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): Norms for verbal fluency tests. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 24(4), 395-411. <https://doi.org/10.1093/arclin/acp042>
- Peña-Casanova, J., Quiñones-Ubeda, S., Quintana-Aparicio, M., Aguilar, M., Badenes, D., Molinuevo, J. L., Torner, L., Robles, A., Barquero, M. S., Villanueva, C., Antúnez, C., Martínez-Parra, C., Frank-García, A., Sanz, A., Fernández, M., Alfonso, V., Sol, J. M., Blesa, R., & NEURONORMA Study Team. (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): Norms for verbal span, visuospatial span, letter and number sequencing, trail making test, and symbol digit modalities test. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 24(4), 321-341. <https://doi.org/10.1093/arclin/acp038>
- Peña-Casanova, J., Sánchez-Benavides, G., de Sola, S., Manero-Borrás, R. M., & Casals-Coll, M. (2012). Neuropsychology of Alzheimer's disease. *Archives of Medical Research*, 43(8), 686-693. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2012.08.015>
- Pepe, M. S., Etzioni, R., Feng, Z., Potter, J. D., Thompson, M. L., Thornquist, M., Winget, M., & Yasui, Y. (2001). Phases of biomarker development for early detection of cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 93(14), 1054-1061. <https://doi.org/10.1093/jnci/93.14.1054>
- Pepin, E. P., & Eslinger, P. J. (1989). Verbal memory decline in Alzheimer's disease: A multiple-processes deficit. *Neurology*, 39(11), 1477-1482. <https://doi.org/10.1212/wnl.39.11.1477>
- Peraita, H., García-Herranz, S., & Díaz-Mardomingo, C. (2011). Evolution of specific cognitive subprofiles of mild cognitive impairment in a three-year longitudinal study. *Current Aging Science*, 4(2), 171-182. <https://doi.org/10.2174/1874609811104020171>
- Peraita-Adrados, H., Chacón, J., Díaz-Mardomingo, C., & Martínez-Arias, R. (2015). Profiles of Mild Cognitive Impairment (MCI) in the Elderly. *The Spanish Journal of Psychology*, 18. <https://doi.org/10.1017/sjp.2015.96>
- Peraita-Adrados, H. P., Moreno, M. Á. G., Mardomingo, M.ª del C. D., & Martínez, F. J. M. (2001). *Normas de Producción de Ejemplares de Categorías Semánticas. Jóvenes, Ancianos Sanos y Enfermos de Alzheimer*.

- Pereira, F. V., Oliveira, F. F. de, Schultz, R. R., & Bertolucci, P. H. F. (2016). Balance impairment does not necessarily coexist with gait apraxia in mild and moderate Alzheimer's disease. *Arquivos De Neuropsiquiatria*, 74(6), 450-455. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20160063>
- Pereira, T., Ferreira, F. L., Cardoso, S., Silva, D., de Mendonça, A., Guerreiro, M., Madeira, S. C., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2018). Neuropsychological predictors of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: A feature selection ensemble combining stability and predictability. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 18(1), 137. <https://doi.org/10.1186/s12911-018-0710-y>
- Perri, R., Carlesimo, G. A., Serra, L., Caltagirone, C., & Early Diagnosis Group of the Italian Interdisciplinary Network on Alzheimer's Disease. (2005). Characterization of memory profile in subjects with amnesic mild cognitive impairment. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 27(8), 1033-1055. <https://doi.org/10.1080/13803390490919317>
- Peters, R., Ee, N., Peters, J., Booth, A., Mudway, I., & Anstey, K. J. (2019). Air Pollution and Dementia: A Systematic Review. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 70(s1), S145-S163. <https://doi.org/10.3233/JAD-180631>
- Peters, R., Mudway, I., Booth, A., Peters, J., & Anstey, K. J. (2021). Putting Fine Particulate Matter and Dementia in the Wider Context of Noncommunicable Disease: Where are We Now and What Should We Do Next: A Systematic Review. *Neuroepidemiology*, 55(4), 253-265. <https://doi.org/10.1159/000515394>
- Petersen, R. C. (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. C., Caracciolo, B., Brayne, C., Gauthier, S., Jelic, V., & Fratiglioni, L. (2014). Mild cognitive impairment: A concept in evolution. *Journal of Internal Medicine*, 275(3), 214-228. <https://doi.org/10.1111/joim.12190>
- Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., Ritchie, K., Rossor, M., Thal, L., & Winblad, B. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 58(12), 1985-1992. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.12.1985>
- Petersen, R. C., Lopez, O., Armstrong, M. J., Getchius, T. S. D., Ganguli, M., Gloss, D., Gronseth, G. S., Marson, D., Pringsheim, T., Day, G. S., Sager, M., Stevens, J., & Rae-Grant, A. (2018). Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 90(3), 126-135. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004826>
- Petersen, R. C., Parisi, J. E., Dickson, D. W., Johnson, K. A., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Jicha, G. A., Ivnik, R. J., Smith, G. E., Tangalos, E. G., Braak, H., & Kokmen, E. (2006). Neuropathologic features of amnesic mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 63(5), 665-672. <https://doi.org/10.1001/archneur.63.5.665>

- Petersen, R. C., Roberts, R. O., Knopman, D. S., Geda, Y. E., Cha, R. H., Pankratz, V. S., Boeve, B. F., Tangalos, E. G., Ivnik, R. J., & Rocca, W. A. (2010). Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men: The Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology*, 75(10), 889-897. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f11d85>
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & 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>
- Pfeffer, R. I., Kurosaki, T. T., Harrah, C. H., Chance, J. M., & Filos, S. (1982). Measurement of functional activities in older adults in the community. *Journal of Gerontology*, 37(3), 323-329. <https://doi.org/10.1093/geronj/37.3.323>
- Philippi, N., Noblet, V., Duron, E., Cretin, B., Bouilly, C., Wisniewski, I., Seux, M. L., Martin-Hunyadi, C., Chaussade, E., Demuyck, C., Kremer, S., Lehericy, S., Gounot, D., Armspach, J. P., Hanon, O., & Blanc, F. (2016). Exploring anterograde memory: A volumetric MRI study in patients with mild cognitive impairment. *Alzheimer's Research & Therapy*, 8(1), 26. <https://doi.org/10.1186/s13195-016-0190-1>
- Picón, E., Juncos-Rabadán, O., Lojo-Seoane, C., Campos-Magdaleno, M., Mallo, S. C., Nieto-Vietes, A., Pereiro, A. X., & Facal, D. (2019). Does Empirically Derived Classification of Individuals with Subjective Cognitive Complaints Predict Dementia? *Brain Sciences*, 9(11), 314. <https://doi.org/10.3390/brainsci9110314>
- Pillon, B., Dubois, B., Am, B., Esteguy, M., Guimaraes, J. R., Jm, V., Lhermitte, F., & Agid, Y. (1989). Cognitive slowing in Parkinson's disease fails to respond to levodopa treatment: The 15-objects test. *Neurology*, 39(6), 762. <https://doi.org/10.1212/wnl.39.6.762>
- Pineault, J., Jolicoeur, P., Grimault, S., Bermudez, P., Brambati, S. M., Lacombe, J., Villalpando, J. M., Kergoat, M.-J., & Joubert, S. (2018). Functional changes in the cortical semantic network in amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 32(4), 417-435. <https://doi.org/10.1037/neu0000466>
- Piumatti, G., Moore, S. C., Berridge, D. M., Sarkar, C., & Gallacher, J. (2018). The relationship between alcohol use and long-term cognitive decline in middle and late life: A longitudinal analysis using UK Biobank. *Journal of Public Health (Oxford, England)*, 40(2), 304-311. <https://doi.org/10.1093/pubmed/idx186>
- Pletnikova, O., Rudow, G. L., Hyde, T. M., Kleinman, J. E., Ali, S. Z., Bharadwaj, R., Gangadeen, S., Crain, B. J., Fowler, D. R., Rubio, A. I., & Troncoso, J. C. (2015). Alzheimer Lesions in the Autopsied Brains of People 30 to 50 Years of Age. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 28(3), 144-152. <https://doi.org/10.1097/WNN.0000000000000071>
- Polcher, A., Wolfsgruber, S., Peters, O., Frölich, L., Wiltfang, J., Kornhuber, J., Hüll, M., Rütger, E., Lewczuk, P., Maier, W., Jessen, F., & Wagner, M. (2022). A Comparison of Operational Definitions for Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 88(4), 1663-1678. <https://doi.org/10.3233/JAD-215548>

- Ponjoan, A., Garre-Olmo, J., Blanch, J., Fages, E., Alves-Cabratos, L., Martí-Lluch, R., Comas-Cufí, M., Parramon, D., Garcia-Gil, M., & Ramos, R. (2020). Is it time to use real-world data from primary care in Alzheimer's disease? *Alzheimer's Research & Therapy*, 12(1), Article 1. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00625-2>
- Pontecorvo, M. J., Devous, M. D., Kennedy, I., Navitsky, M., Lu, M., Galante, N., Salloway, S., Doraiswamy, P. M., Southeikal, S., Arora, A. K., McGeehan, A., Lim, N. C., Xiong, H., Trucchio, S. P., Joshi, A. D., Shcherbinin, S., Teske, B., Fleisher, A. S., Mintun, M. A., & for the 18F-AV-1451-A05 investigators. (2019). A multicentre longitudinal study of flortaucipir (18F) in normal ageing, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease dementia. *Brain*, 142(6), 1723-1735. <https://doi.org/10.1093/brain/awz090>
- Pontecorvo, M. J., Devous, M. D., Navitsky, M., Lu, M., Salloway, S., Schaerf, F. W., Jennings, D., Arora, A. K., McGeehan, A., Lim, N. C., Xiong, H., Joshi, A. D., Siderowf, A., Mintun, M. A., & 18F-AV-1451-A05 investigators. (2017). Relationships between flortaucipir PET tau binding and amyloid burden, clinical diagnosis, age and cognition. *Brain: A Journal of Neurology*, 140(3), 748-763. <https://doi.org/10.1093/brain/aww334>
- Poppelreuter, W. (1990). *Disturbances of lower and higher visual capacities caused by occipital damage with special reference to the psychopathological, pedagogical, industrial, and social implications*. Clarendon Press.
- Portacolone, E., Johnson, J. K., Covinsky, K. E., Halpern, J., & Rubinstein, R. L. (2018). The Effects and Meanings of Receiving a Diagnosis of Mild Cognitive Impairment or Alzheimer's Disease When One Lives Alone. *Journal of Alzheimer's Disease*, 61(4), 1517-1529. <https://doi.org/10.3233/JAD-170723>
- Portelius, E., Tran, A. J., Andreasson, U., Persson, R., Brinkmalm, G., Zetterberg, H., Blennow, K., & Westman-Brinkmalm, A. (2007). Characterization of amyloid beta peptides in cerebrospinal fluid by an automated immunoprecipitation procedure followed by mass spectrometry. *Journal of Proteome Research*, 6(11), 4433-4439. <https://doi.org/10.1021/pr0703627>
- Portelius, E., Westman-Brinkmalm, A., Zetterberg, H., & Blennow, K. (2006). Determination of beta-amyloid peptide signatures in cerebrospinal fluid using immunoprecipitation-mass spectrometry. *Journal of Proteome Research*, 5(4), 1010-1016. <https://doi.org/10.1021/pr050475v>
- Porsteinsson, A. P., Isaacson, R. S., Knox, S., Sabbagh, M. N., & Rubino, I. (2021). Diagnosis of Early Alzheimer's Disease: Clinical Practice in 2021. *JPAD*, 1–16. <https://doi.org/10.14283/jpad.2021.23>
- Posner, M. I., & Petersen, S. E. (1990). The attention system of the human brain. *Annual Review of Neuroscience*, 13, 25-42. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.13.030190.000325>
- Possin, K. L., Laluz, V. R., Alcantar, O. Z., Miller, B. L., & Kramer, J. H. (2011). Distinct neuroanatomical substrates and cognitive mechanisms of figure copy performance in Alzheimer's disease and behavioral variant

- frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*, 49(1), 43-48.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.10.026>
- Poulin, S., Bergeron, D. M., & Dickerson, B. C. (2017). Risk Factors, Neuroanatomical Correlates, and Outcome of Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 60(2).
<https://doi.org/10.3233/jad-160767>
- Power, M. C., Adar, S. D., Yanosky, J. D., & Weuve, J. (2016). Exposure to air pollution as a potential contributor to cognitive function, cognitive decline, brain imaging, and dementia: A systematic review of epidemiologic research. *Neurotoxicology*, 56, 235-253. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2016.06.004>
- Power, M. C., Bennett, E. E., Turner, R. W., Dowling, N. M., Ciarleglio, A., Glymour, M. M., & Gianattasio, K. Z. (2021). Trends in Relative Incidence and Prevalence of Dementia Across Non-Hispanic Black and White Individuals in the United States, 2000-2016. *JAMA Neurology*, 78(3), 275-284.
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.4471>
- Prado, C. E., Watt, S., Treeby, M. S., & Crowe, S. F. (2019). Performance on neuropsychological assessment and progression to dementia: A meta-analysis. *Psychology and Aging*, 34(7), 954-977.
<https://doi.org/10.1037/pag0000410>
- Price, J. C., Klunk, W. E., Lopresti, B. J., Lu, X., Hoge, J. A., Ziolkowski, S. K., Holt, D. P., Meltzer, C. C., DeKosky, S. T., & Mathis, C. A. (2005). Kinetic modeling of amyloid binding in humans using PET imaging and Pittsburgh Compound-B. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 25(11), 1528-1547. <https://doi.org/10.1038/sj.icbfm.9600146>
- Prince, M. J., Wimo, A., Guerchet, M. M., Ali, G. C., Wu, Y.-T., & Prina, M. (2015). *World Alzheimer Report 2015 - The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends*.
[https://kclpure.kcl.ac.uk/portal/en/publications/world-alzheimer-report-2015-the-global-impact-of-dementia\(ae525fda-1938-4892-8daa-a222a672254\).html](https://kclpure.kcl.ac.uk/portal/en/publications/world-alzheimer-report-2015-the-global-impact-of-dementia(ae525fda-1938-4892-8daa-a222a672254).html)
- Qiu, W.-Y., Yang, Q., Zhang, W., Wang, N., Zhang, D., Huang, Y., & Ma, C. (2018). The Correlations between Postmortem Brain Pathologies and Cognitive Dysfunction in Aging and Alzheimer's Disease. *Current Alzheimer Research*, 15(5), 462-473. <https://doi.org/10.2174/1567205014666171106150915>
- Quaranta, D., Gainotti, G., Di Giuda, D., Vita, M. G., Cocciolillo, F., Lacidogna, G., Guglielmi, V., Masullo, C., Giordano, A., & Marra, C. (2018). Predicting progression of amnesic MCI: The integration of episodic memory impairment with perfusion SPECT. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 271, 43-49.
<https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2017.10.008>
- Quental, N. B. M., Brucki, S. M. D., & Bueno, O. F. A. (2013). Visuospatial function in early Alzheimer's disease—The use of the Visual Object and Space Perception (VOSP) battery. *PloS One*, 8(7), e68398.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068398>

- Quintas, J. L., Trindade, I. O. A., Gameiro, K. S. D., Pitta, L. S. R., Camargos, E. F., & Nóbrega, O. T. (2023). Neuropsychological domains and fitness to drive in mild cognitive impairment or Alzheimer's disease. *Accident; Analysis and Prevention*, 191, 107188. <https://doi.org/10.1016/j.aap.2023.107188>
- Rabi, R., Vasquez, B. P., Alain, C., Hasher, L., Belleville, S., & Anderson, N. D. (2020). Inhibitory Control Deficits in Individuals with Amnesic Mild Cognitive Impairment: A Meta-Analysis. *Neuropsychology Review*, 30(1), 97-125. <https://doi.org/10.1007/s11065-020-09428-6>
- Rabin, L. A., Roth, R. M., Isquith, P. K., Wishart, H. A., Nutter-Upham, K. E., Pare, N., Flashman, L. A., & Saykin, A. J. (2006). Self- and informant reports of executive function on the BRIEF-A in MCI and older adults with cognitive complaints. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 21(7), 721-732. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2006.08.004>
- Rabins, P. V., & Lyketsos, C. G. (2011). A commentary on the proposed DSM revision regarding the classification of cognitive disorders. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 19(3), 201-204. <https://doi.org/10.1097/jgp.0b013e3182051ac7>
- Rahamani, L., Geva, N., Rochberg, J., et al. (1990). Issues in neurocognitive assessment and training. In E. Vakil et al. (Eds.), *Rehabilitation of the brain injured person: A neuropsychological perspective*, Freund.
- Rami, L., Serradell, M., Bosch, B., Caprile, C., Sekler, A., Villar, A., Canal, R., & Molinuevo, J. L. (2008). Normative data for the Boston Naming Test and the Pyramids and Palm Trees Test in the elderly Spanish population. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 30(1), 1-6. <https://doi.org/10.1080/13803390701743954>
- Raoux, N., Amieva, H., Le Goff, M., Auriacombe, S., Carcaillon, L., Letenneur, L., & Dartigues, J.-F. (2008). Clustering and switching processes in semantic verbal fluency in the course of Alzheimer's disease subjects: Results from the PAQUID longitudinal study. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 44(9), 1188-1196. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2007.08.019>
- Ravaglia, G., Forti, P., Montesi, F., Lucicesare, A., Pisacane, N., Rietti, E., Dalmonte, E., Bianchin, M., & Mecocci, P. (2008). Mild cognitive impairment: Epidemiology and dementia risk in an elderly Italian population. *Journal of the American Geriatrics Society*, 56(1), 51-58. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01503.x>
- Redondo, M. T., Beltrán-Brotóns, J. L., Reales, J. M., & Ballesteros, S. (2016). Executive functions in patients with Alzheimer's disease, type 2 diabetes mellitus patients and cognitively healthy older adults. *Experimental Gerontology*, 83, 47-55. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2016.07.013>
- Reiman, E. M., Caselli, R. J., Yun, L. S., Chen, K., Bandy, D., Minoshima, S., Thibodeau, S. N., & Osborne, D. (1996). Preclinical evidence of Alzheimer's disease in persons homozygous for the epsilon 4 allele for

- apolipoprotein E. *The New England Journal of Medicine*, 334(12), 752-758.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199603213341202>
- Reimand, J., de Wilde, A., Teunissen, C. E., Zwan, M., Windhorst, A. D., Boellaard, R., Barkhof, F., van der Flier, W. M., Scheltens, P., van Berckel, B. N. M., Ossenkoppelaar, R., & Bouwman, F. (2019). PET and CSF amyloid- β status are differently predicted by patient features: Information from discordant cases. *Alzheimer's Research & Therapy*, 11(1), 100. <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0561-5>
- Reisberg, B., Ferris, S. H., de Leon, M. J., & Crook, T. (1982). The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *The American Journal of Psychiatry*, 139(9), 1136-1139.
<https://doi.org/10.1176/ajp.139.9.1136>
- Reisberg, B., Ferris, S. H., de Leon, M. J., Franssen, E. S. E., Kluger, A., Mir, P., Borenstein, J., George, A. E., Shulman, E., Steinberg, G., & 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>
- Reitan, R. M., & Wolfson, D. (1993). *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery: Theory and clinical interpretation (2nd ed.)*. Neuropsychology Press.
- Rentz, D. M., Amariglio, R. E., Becker, J. A., Frey, M., Olson, L. E., Frishe, K., Carmasin, J., Maye, J. E., Johnson, K. A., & Sperling, R. A. (2011). Face-name associative memory performance is related to amyloid burden in normal elderly. *Neuropsychologia*, 49(9), 2776-2783.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.06.006>
- Rentz, D. M., Parra Rodriguez, M. A., Amariglio, R., Stern, Y., Sperling, R., & Ferris, S. (2013). Promising developments in neuropsychological approaches for the detection of preclinical Alzheimer's disease: A selective review. *Alzheimer's Research & Therapy*, 5(6), 58. <https://doi.org/10.1186/alzrt222>
- Reul, S., Lohmann, H., Wiendl, H., Duning, T., & Johnen, A. (2017). Can cognitive assessment really discriminate early stages of Alzheimer's and behavioural variant frontotemporal dementia at initial clinical presentation? *Alzheimer's Research & Therapy*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/s13195-017-0287-1>
- Reverberi, C., Pischedda, D., Mantovani, M., Haynes, J.-D., & Rustichini, A. (2022). Strategic complexity and cognitive skills affect brain response in interactive decision-making. *Scientific Reports*, 12(1).
<https://doi.org/10.1038/s41598-022-17951-0>
- Ribeiro, F., Guerreiro, M., & De Mendonça, A. (2007). Verbal learning and memory deficits in Mild Cognitive Impairment. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 29(2), 187-197.
<https://doi.org/10.1080/13803390600629775>

- Rinehardt, E., Eichstaedt, K., Schinka, J., Loewenstein, D., Mattingly, M., Fils, J., Duara, R., & Schoenberg, M. (2014). Verbal Fluency Patterns in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 38, 1-9. <https://doi.org/10.1159/000355558>
- Ríos-Lago, M., Periañez, J. A., & Rodríguez-Sánchez, J. M. (2008). Neuropsicología de la atención. En *Manual de Neuropsicología* (1ª, pp. 151-188). Viguera Ediciones S.L.
- Ritchie, C., Smailagic, N., Noel-Storr, A. H., Takwoingi, Y., Flicker, L., Mason, S. E., & McShane, R. (2014). Plasma and cerebrospinal fluid amyloid beta for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014(6), CD008782. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008782.pub4>
- Ritchie, C., Smailagic, N., Noel-Storr, A. H., Ukoumunne, O., Ladds, E. C., & Martin, S. (2017). CSF tau and the CSF tau/ABeta ratio for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3(3), CD010803. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010803.pub2>
- Roberts, R. O., Geda, Y. E., Knopman, D. S., Cha, R. H., Pankratz, V. S., Boeve, B. F., Tangalos, E. G., Ivnik, R. J., Rocca, W. A., & Petersen, R. C. (2012). The incidence of MCI differs by subtype and is higher in men: The Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology*, 78(5), 342-351. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182452862>
- Roberts, R. O., Knopman, D. S., Mielke, M. M., Cha, R. H., Pankratz, V. S., Christianson, T. J. H., Geda, Y. E., Boeve, B. F., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., Rocca, W. A., & Petersen, R. C. (2014). Higher risk of progression to dementia in mild cognitive impairment cases who revert to normal. *Neurology*, 82(4), 317-325. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000055>
- Robertson, K., Larson, E. B., Crane, P. K., Cholerton, B., Craft, S., McCormick, W. C., McCurry, S. M., Bowen, J. D., Baker, L. D., & Trittschuh, E. H. (2019). Using Varying Diagnostic Criteria to Examine Mild Cognitive Impairment Prevalence and Predict Dementia Incidence in a Community-Based Sample. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 68(4), 1439-1451. <https://doi.org/10.3233/JAD-180746>
- Robinson, J. L., Lee, E. B., Xie, S. X., Rennert, L., Suh, E., Bredenberg, C., Caswell, C., Van Deerlin, V. M., Yan, N., Yousef, A., Hurtig, H. I., Siderowf, A., Grossman, M., McMillan, C. T., Miller, B., Duda, J. E., Irwin, D. J., Wolk, D., Elman, L., ... Trojanowski, J. Q. (2018). Neurodegenerative disease concomitant proteinopathies are prevalent, age-related and APOE4-associated. *Brain: A Journal of Neurology*, 141(7), 2181-2193. <https://doi.org/10.1093/brain/awy146>
- Rochat, L., Billieux, J., Juillerat Van der Linden, A.-C., Annoni, J.-M., Zekry, D., Gold, G., & Van der Linden, M. (2013). A multidimensional approach to impulsivity changes in mild Alzheimer's disease and control participants: Cognitive correlates. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 49(1), 90-100. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2011.08.004>

- Rouch, I., Padovan, C., Boublay, N., Pongan, E., Laurent, B., Trombert-Paviot, B., Krolak-Salmon, P., & Dorey, J.-M. (2020). Association between executive function and the evolution of behavioral disorders in Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 35(9), 1043-1050. <https://doi.org/10.1002/gps.5327>
- Rowe, C. C., Ng, S., Ackermann, U., Gong, S. J., Pike, K., Savage, G., Cowie, T. F., Dickinson, K. L., Maruff, P., Darby, D., Smith, C., Woodward, M., Merory, J., Tochon-Danguy, H., O'Keefe, G., Klunk, W. E., Mathis, C. A., Price, J. C., Masters, C. L., & Villemagne, V. L. (2007). Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology*, 68(20), 1718-1725. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000261919.22630.ea>
- Royall, D. R., Cordes, J. A., & Polk, M. (1998). CLOX: An executive clock drawing task. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 64(5), 588-594. <https://doi.org/10.1136/jnnp.64.5.588>
- Rubenstein, J., & Rakic, P. (2013). *Neural Circuit Development and Function in the Healthy and Diseased Brain—1st Edition* (1st ed.). Academic Press. <https://www.elsevier.com/books/neural-circuit-development-and-function-in-the-healthy-and-diseased-brain/rubenstein/978-0-12-397267-5>
- Rudrabhatla, P., Jaffe, H., & Pant, H. C. (2011). Direct evidence of phosphorylated neuronal intermediate filament proteins in neurofibrillary tangles (NFTs): Phosphoproteomics of Alzheimer's NFTs. *The FASEB Journal*, 25(11), 3896-3905. <https://doi.org/10.1096/fj.11-181297>
- Russo, M. J., Cohen, G., Campos, J., Martin, M. E., Clarens, M. F., Sabe, L., Barcelo, E., & Allegri, R. F. (2017). Usefulness of Discriminability and Response Bias Indices for the Evaluation of Recognition Memory in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 43(1-2), 1-14. <https://doi.org/10.1159/000452255>
- Sabia, S., Fayosse, A., Dumurgier, J., Dugravot, A., Akbaraly, T., Britton, A., Kivimäki, M., & Singh-Manoux, A. (2018). Alcohol consumption and risk of dementia: 23 year follow-up of Whitehall II cohort study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 362, k2927. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2927>
- Sachdev, P. S., Blacker, D., Blazer, D. G., Ganguli, M., Jeste, D. V., Paulsen, J. S., & Petersen, R. C. (2014). Classifying neurocognitive disorders: The DSM-5 approach. *Nature Reviews. Neurology*, 10(11), 634-642. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.181>
- Sachdev, P. S., Lipnicki, D. M., Kochan, N. A., Crawford, J. D., Thalamuthu, A., Andrews, G., Brayne, C., Matthews, F. E., Stephan, B. C. M., Lipton, R. B., Katz, M. J., Ritchie, K., Carrière, I., Ancelin, M.-L., Lam, L. C. W., Wong, C. H. Y., Fung, A. W. T., Guaita, A., Vaccaro, R., ... Consortium (COSMIC), C. S. of M. in an I. (2015). The Prevalence of Mild Cognitive Impairment in Diverse Geographical and Ethnocultural Regions: The COSMIC Collaboration. *PLOS ONE*, 10(11), e0142388. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142388>

- Sachs-Ericsson, N., & Blazer, D. G. (2015). The new DSM-5 diagnosis of mild neurocognitive disorder and its relation to research in mild cognitive impairment. *Aging & Mental Health, 19*(1), 2-12. <https://doi.org/10.1080/13607863.2014.920303>
- Sáiz-Vázquez, O., Gracia-García, P., Ubillos-Landa, S., Puente-Martínez, A., Casado-Yusta, S., Olaya, B., & Santabárbara, J. (2021). Depression as a Risk Factor for Alzheimer's Disease: A Systematic Review of Longitudinal Meta-Analyses. *Journal of Clinical Medicine, 10*(9), Article 9. <https://doi.org/10.3390/jcm10091809>
- Sala, A., Nordberg, A., Rodriguez-Vieitez, E., & Initiative, A. D. N. (2020). Longitudinal pathways of cerebrospinal fluid and positron emission tomography biomarkers of amyloid- β positivity. *Molecular Psychiatry, 26*(10). <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00950-w>
- Sala, I., Illán-Gala, I., Alcolea, D., Sánchez-Saudinós, M. B., Salgado, S. A., Morenas-Rodríguez, E., Subirana, A., Videla, L., Clarimón, J., Carmona-Iragui, M., Ribosa-Nogué, R., Blesa, R., Fortea, J., & Lleó, A. (2017). Diagnostic and Prognostic Value of the Combination of Two Measures of Verbal Memory in Mild Cognitive Impairment due to Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD, 58*(3), 909-918. <https://doi.org/10.3233/JAD-170073>
- Salehi, M., Reisi, M., & Ghasisin, L. (2017). Lexical Retrieval or Semantic Knowledge? Which One Causes Naming Errors in Patients with Mild and Moderate Alzheimer's Disease? *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra, 7*(3), 419-429. <https://doi.org/10.1159/000484137>
- Salimi, S., Irish, M., Foxe, D., Hodges, J. R., Piguet, O., & Burrell, J. R. (2018). Can visuospatial measures improve the diagnosis of Alzheimer's disease? *Alzheimer's & Dementia (Amsterdam, Netherlands), 10*, 66-74. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2017.10.004>
- Salmon, D. P., & Bondi, M. W. (2009). Neuropsychological assessment of dementia. *Annual Review of Psychology, 60*, 257-282. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.57.102904.190024>
- Salthouse, T. A. (2015). Test experience effects in longitudinal comparisons of adult cognitive functioning. *Developmental Psychology, 51*(9), 1262-1270. <https://doi.org/10.1037/dev0000030>
- Salthouse, T. A. (2012). Robust Cognitive Change. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS, 18*(4), 749-756. <https://doi.org/10.1017/S1355617712000380>
- Samaroo, A., Amariglio, R. E., Burnham, S., Sparks, P., Properzi, M., Schultz, A. P., Buckley, R., Johnson, K. A., Sperling, R. A., Rentz, D. M., & Papp, K. V. (2020). Diminished Learning Over Repeated Exposures (LORE) in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring, 12*(1), e12132. <https://doi.org/10.1002/dad2.12132>
- Sánchez-Benavides, G., Peña-Casanova, J., Casals-Coll, M., Gramunt, N., Molinuevo, J. L., Gómez-Ansón, B., Aguilar, M., Robles, A., Antúnez, C., Martínez-Parra, C., Frank-García, A., Fernández-Martínez, M., Blesa,

- R., & NEURONORMA Study Team. (2014). Cognitive and neuroimaging profiles in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Data from the Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project). *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 41(3), 887-901. <https://doi.org/10.3233/JAD-132186>
- Sanders, L. M. J., Hortobágyi, T., Balasingham, M., Van der Zee, E. A., & van Heuvelen, M. J. G. (2018). Psychometric Properties of a Flanker Task in a Sample of Patients with Dementia: A Pilot Study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 8(3), 382-392. <https://doi.org/10.1159/000493750>
- Santangelo, R., Masserini, F., Agosta, F., Sala, A., Caminiti, S. P., Cecchetti, G., Caso, F., Martinelli, V., Pinto, P., Passerini, G., Perani, D., Magnani, G., & Filippi, M. (2020). CSF p-tau/A β 42 ratio and brain FDG-PET may reliably detect MCI «imminent» converters to AD. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 47(13), 3152-3164. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04853-4>
- Saranpää, A. M., Kivisaari, S. L., Salmelin, R., & Krumm, S. (2022). Moving in Semantic Space in Prodromal and Very Early Alzheimer's Disease: An Item-Level Characterization of the Semantic Fluency Task. *Frontiers in Psychology*, 13. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2022.777656>
- Sarazin, M., Berr, C., De Rotrou, J., Fabrigoule, C., Pasquier, F., Legrain, S., Michel, B., Puel, M., Volteau, M., Touchon, J., Verny, M., & Dubois, B. (2007). Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: A longitudinal study. *Neurology*, 69(19), 1859-1867. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000279336.36610.f7>
- Saunders, N. L. J., & Summers, M. J. (2010). Attention and working memory deficits in mild cognitive impairment. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 32(4), 350-357. <https://doi.org/10.1080/13803390903042379>
- Saunders, N. L. J., & Summers, M. J. (2011). Longitudinal deficits to attention, executive, and working memory in subtypes of mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 25(2), 237-248. <https://doi.org/10.1037/a0021134>
- Scharfen, J., Blum, D., & Holling, H. (2018). Response Time Reduction Due to Retesting in Mental Speed Tests: A Meta-Analysis. *Journal of Intelligence*, 6(1), 6. <https://doi.org/10.3390/jintelligence6010006>
- Scharfen, J., Jansen, K., & Holling, H. (2018). Retest effects in working memory capacity tests: A meta-analysis. *Psychonomic Bulletin & Review*, 25(6), 2175-2199. <https://doi.org/10.3758/s13423-018-1461-6>
- Scheltens, P., De Strooper, B., Kivipelto, M., Holstege, H., Chételat, G., Teunissen, C. E., Cummings, J. L., & Van Der Flier, W. M. (2021). Alzheimer's disease. *The Lancet*, 397(10284), 1577-1590. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32205-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32205-4)
- Scheltens, N. M. E., Tijms, B. M., Koene, T., Barkhof, F., Teunissen, C. E., Wolfsgruber, S., Wagner, M., Kornhuber, J., Peters, O., Cohn-Sheehy, B. I., Rabinovici, G. D., Miller, B. L., Kramer, J. H., Scheltens, P., van der Flier, W.

- M., Network, G. D. C., University of California San Francisco Memory and Aging Center, & Cohort, A. D. (2017). Cognitive subtypes of probable Alzheimer's disease robustly identified in four cohorts. *Alzheimer's & Dementia*, 13(11), 1226-1236. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.03.002>
- Schmitter-Edgecombe, M., & Creamer, S. (2010). Assessment of strategic processing during narrative comprehension in individuals with mild cognitive impairment. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 16(4), 661-671. <https://doi.org/10.1017/S1355617710000433>
- Schott, J. M., & Crutch, S. J. (2019). Posterior Cortical Atrophy. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 25(1), 52-75. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000696>
- Schumacher, J., Cromarty, R., Gallagher, P., Firbank, M. J., Thomas, A. J., Kaiser, M., Blamire, A. M., O'Brien, J. T., Peraza, L. R., & Taylor, J.-P. (2019). Structural correlates of attention dysfunction in Lewy body dementia and Alzheimer's disease: An ex-Gaussian analysis. *Journal of Neurology*, 266(7). <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09323-y>
- Schwarzinger, M., Pollock, B. G., Hasan, O. S. M., Dufouil, C., Rehm, J., & QalyDays Study Group. (2018). Contribution of alcohol use disorders to the burden of dementia in France 2008-13: A nationwide retrospective cohort study. *The Lancet. Public Health*, 3(3), e124-e132. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(18\)30022-7](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(18)30022-7)
- Scott, W. A. (1962). Cognitive Complexity and Cognitive Flexibility. *Sociometry*, 25(4), 405-414. <https://doi.org/10.2307/2785779>
- Seesen, M., Sirikul, W., Ruangsuriya, J., Griffiths, J., & Siviroj, P. (2021). Cognitive Frailty in Thai Community-Dwelling Elderly: Prevalence and Its Association with Malnutrition. *Nutrients*, 13(12), Article 12. <https://doi.org/10.3390/nu13124239>
- Segkouli, S., Paliokas, I., Dimitrios, T., Charalampos, K., & Tsolaki, M. (2016). A New Method for the Assessment of Discourse Comprehension Abilities of Older Adults with Mild Cognitive Impairment. *Proceedings of the 9th ACM International Conference on Pervasive Technologies Related to Assistive Environments*, 1-4. <https://doi.org/10.1145/2910674.2935848>
- Seppälä, T. T., Nerg, O., Koivisto, A. M., Rummukainen, J., Puli, L., Zetterberg, H., Pyykkö, O. T., Helisalmi, S., Alafuzoff, I., Hiltunen, M., Jääskeläinen, J. E., Rinne, J., Soininen, H., Leinonen, V., & Herukka, S. K. (2012). CSF biomarkers for Alzheimer disease correlate with cortical brain biopsy findings. *Neurology*, 78(20), 1568-1575. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182563bd0>
- Serrano-Pozo, A., Qian, J., Muzikansky, A., Monsell, S. E., Montine, T. J., Frosch, M. P., Betensky, R. A., & Hyman, B. T. (2016). Thal Amyloid Stages Do Not Significantly Impact the Correlation Between Neuropathological Change and Cognition in the Alzheimer Disease Continuum. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 75(6), 516-526. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlw026>

- Shastry, B. S., & Giblin, F. J. (1999). Genes and susceptible loci of Alzheimer's disease. *Brain Research Bulletin*, 48(2), 121-127. [https://doi.org/10.1016/s0361-9230\(98\)00156-7](https://doi.org/10.1016/s0361-9230(98)00156-7)
- Sheikh, J. I., & Yesavage, J. A. (1986). Geriatric Depression Scale (GDS): Recent evidence and development of a shorter version. *Clinical Gerontologist: The Journal of Aging and Mental Health*, 5(1-2), 165-173. https://doi.org/10.1300/J018v05n01_09
- Sheldon, S., Vandermorris, S., Al-Haj, M., Cohen, S., Winocur, G., & Moscovitch, M. (2015). Ill-defined problem solving in amnesic mild cognitive impairment: Linking episodic memory to effective solution generation. *Neuropsychologia*, 68, 168-175. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.01.005>
- Shiekh, S. I., Cadogan, S. L., Lin, L.-Y., Mathur, R., Smeeth, L., & Warren-Gash, C. (2021). Ethnic Differences in Dementia Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*, 80(1), 337-355. <https://doi.org/10.3233/JAD-201209>
- Silagi, M. L., Bertolucci, P. H. F., & Ortiz, K. Z. (2015). Naming ability in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: What changes occur with the evolution of the disease? *Clinics*, 70(6), 423-428. [https://doi.org/10.6061/clinics/2015\(06\)07](https://doi.org/10.6061/clinics/2015(06)07)
- Silva, D., Cardoso, S., Guerreiro, M., Maroco, J., Mendes, T., Alves, L., Nogueira, J., Baldeiras, I., Santana, I., & de Mendonça, A. (2020). Neuropsychological Contribution to Predict Conversion to Dementia in Patients with Mild Cognitive Impairment Due to Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 74(3), 785-796. <https://doi.org/10.3233/JAD-191133>
- Silva, D., Guerreiro, M., Santana, I., Rodrigues, A., Cardoso, S., Maroco, J., & de Mendonça, A. (2013). Prediction of long-term (5 years) conversion to dementia using neuropsychological tests in a memory clinic setting. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 34(3), 681-689. <https://doi.org/10.3233/JAD-122098>
- Silva, P., Gonçalves, R., Magalhães, R., & Delerue Matos, A. (2022). Can the internet mitigate the negative effect of widowhood on Quality of Life? A gender analysis. *Journal of Population Ageing*. <https://doi.org/10.1007/s12062-022-09373-7>
- Sindi, S., Kåreholt, I., Ngandu, T., Rosenberg, A., Kulmala, J., Johansson, L., Wetterberg, H., Skoog, J., Sjöberg, L., Wang, H.-X., Fratiglioni, L., Skoog, I., & Kivipelto, M. (2021). Sex differences in dementia and response to a lifestyle intervention: Evidence from Nordic population-based studies and a prevention trial. *Alzheimer's & Dementia*, 17(7), 1166-1178. <https://doi.org/10.1002/alz.12279>
- Singham, T., Bell, G., Saunders, R., & Stott, J. (2021). Widowhood and cognitive decline in adults aged 50 and over: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*, 71, 101461. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101461>
- Singh-Manoux, A., Dugravot, A., Fournier, A., Abell, J., Ebmeier, K., Kivimäki, M., & Sabia, S. (2017). Trajectories of Depressive Symptoms Before Diagnosis of Dementia: A 28-Year Follow-up Study. *JAMA Psychiatry*, 74(7), 712-718. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0660>

- Skillbäck, T., Rosén, C., Asztely, F., Mattsson, N., Blennow, K., & Zetterberg, H. (2014). Diagnostic performance of cerebrospinal fluid total tau and phosphorylated tau in Creutzfeldt-Jakob disease: Results from the Swedish Mortality Registry. *JAMA Neurology*, 71(4), 476-483. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.6455>
- Skogen, J. C., Bergh, S., Stewart, R., Knudsen, A. K., & Bjerkeset, O. (2015). Midlife mental distress and risk for dementia up to 27 years later: The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT) in linkage with a dementia registry in Norway. *BMC Geriatrics*, 15(1), 23. <https://doi.org/10.1186/s12877-015-0020-5>
- Smailagic, N., Vacante, M., Hyde, C., Martin, S., Ukoumunne, O., & Sachpekidis, C. (2015). ¹⁸F-FDG PET for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010632.pub2>
- Smith, A. (1982). *Symbol Digit Modalities Test (SDMT). Manual (Revised)*. Western Psychological Services.
- Smith, E. E., & Jonides, J. (1999). Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science*, 1657-1661.
- Smith, G. E., & Bondi, M. W. (2013). *Mild cognitive impairment and dementia: Definitions, diagnosis, and treatment* (pp. xii, 403). Oxford University Press.
- Smith, G., Machulda, M., & Kantarci, K. (2006). A perspective from the Mayo Clinic. En *Mild cognitive impairment: International perspectives* (pp. 131-162). Taylor & Francis.
- Smits, L. J. M., Flapper, M., Sistermans, N., Pijnenburg, Y. a. L., Scheltens, P., & Flier, W. M. van der. (2014). Apraxia in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: Validity and Reliability of the Van Heugten Test for Apraxia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 38(1-2). <https://doi.org/10.1159/000358168>
- Snelgrove, T. A., & Hasnain, M. (2012). A concern about the proposed DSM-V criteria reclassifying cognitive disorders. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 20(6), 543. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3182447e8c>
- Snowden, J. S., Stopford, C. L., Julien, C. L., Thompson, J. C., Davidson, Y., Gibbons, L., Pritchard, A., Lendon, C. L., Richardson, A. M., Varma, A., Neary, D., & Mann, D. (2007). Cognitive phenotypes in Alzheimer's disease and genetic risk. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 43(7), 835-845. [https://doi.org/10.1016/s0010-9452\(08\)70683-x](https://doi.org/10.1016/s0010-9452(08)70683-x)
- Sohlberg, M. M., & Mateer, C. A. (2001). *Cognitive rehabilitation: An integrative neuropsychological approach* (pp. xix, 492). Guilford Press.
- Sommerlad, A., Ruegger, J., Singh-Manoux, A., Lewis, G., & Livingston, G. (2018). Marriage and risk of dementia: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 89(3), 231-238. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-316274>

- Spaniol, J., Davidson, P. S. R., Kim, A. S. N., Han, H., Moscovitch, M., & Grady, C. L. (2009). Event-related fMRI studies of episodic encoding and retrieval: Meta-analyses using activation likelihood estimation. *Neuropsychologia*, 47(8-9), 1765-1779. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.02.028>
- Spencer, B. E., Jennings, R. G., Brewer, J. B., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2019). Combined Biomarker Prognosis of Mild Cognitive Impairment: An 11-Year Follow-Up Study in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 68(4), 1549-1559. <https://doi.org/10.3233/JAD-181243>
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., Iwatsubo, T., Jack, C. R., Kaye, J., Montine, T. J., Park, D. C., Reiman, E. M., Rowe, C. C., Siemers, E., Stern, Y., Yaffe, K., Carrillo, M. C., Thies, B., Morrison-Bogorad, M., ... Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 280-292. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>
- Spina, S., La Joie, R., Petersen, C., Nolan, A. L., Cuevas, D., Cosme, C., Hepker, M., Hwang, J.-H., Miller, Z. A., Huang, E. J., Karydas, A. M., Grant, H., Boxer, A. L., Gorno-Tempini, M. L., Rosen, H. J., Kramer, J. H., Miller, B. L., Seeley, W. W., Rabinovici, G. D., & Grinberg, L. T. (2021). Comorbid neuropathological diagnoses in early versus late-onset Alzheimer's disease. *Brain*, 144(7), 2186-2198. <https://doi.org/10.1093/brain/awab099>
- Spunt, R. P., & Lieberman, M. D. (2012). Dissociating Modality-Specific and supramodal neural systems for action understanding. *The Journal of Neuroscience*, 32(10), 3575-3583. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.5715-11.2012>
- Spunt, R. P., Satpute, A. B., & Lieberman, M. D. (2011). Identifying the What, Why, and How of an Observed Action: An fMRI Study of Mentalizing and Mechanizing during Action Observation. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(1), 63-74. <https://doi.org/10.1162/jocn.2010.21446>
- Squire, L. R. (2004). Memory systems of the brain: A brief history and current perspective. *Neurobiology of Learning and Memory*, 171-177.
- Squire, L. R., Stark, C. E. L., & Clark, R. E. (2004). The medial temporal lobe. *Annual Review of Neuroscience*, 27, 279-306. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.27.070203.144130>
- Stark, S. M., Yassa, M. A., Lacy, J. W., & Stark, C. E. L. (2013). A task to assess behavioral pattern separation (BPS) in humans: Data from healthy aging and mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, 51(12), 2442-2449. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.12.014>
- Stawarczyk, D., Grandjean, J., Salmon, E., & Collette, F. (2012). Perceptual and motor inhibitory abilities in normal aging and Alzheimer disease (AD): A preliminary study. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 54(2), e152-161. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2011.12.004>

- Stokin, G. B., Krell-Roesch, J., Petersen, R. C., & Geda, Y. E. (2015). Mild Neurocognitive Disorder: An Old Wine in a New Bottle. *Harvard Review of Psychiatry*, 23(5), 368-376. <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000084>
- Strauss, E., Sherman, E. M. S., & Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary, 3rd ed* (pp. xvii, 1216). Oxford University Press.
- Stricker, N. H., Lundt, E. S., Albertson, S. M., Machulda, M. M., Pudumjee, S. B., Kremers, W. K., Jack, C. R., Knopman, D. S., Petersen, R. C., & Mielke, M. M. (2020). Diagnostic and Prognostic Accuracy of the Cogstate Brief Battery and Auditory Verbal Learning Test in Preclinical Alzheimer's Disease and Incident Mild Cognitive Impairment: Implications for Defining Subtle Objective Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 76(1), 261-274. <https://doi.org/10.3233/JAD-200087>
- Stuss, D. T. (2011). Functions of the Frontal Lobes: Relation to Executive Functions. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17(05). <https://doi.org/10.1017/s1355617711000695>
- Suárez-González, A., Rajagopalan, J., Livingston, G., & Alladi, S. (2021). The effect of COVID-19 isolation measures on the cognition and mental health of people living with dementia: A rapid systematic review of one year of quantitative evidence. *eClinicalMedicine*, 39. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101047>
- Summers, M. J., & Saunders, N. L. J. (2012). Neuropsychological measures predict decline to Alzheimer's dementia from mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 26(4), 498-508. <https://doi.org/10.1037/a0028576>
- Sun, Q., Luo, L., Ren, H., Wei, C., Xing, M., Cheng, Y., & Zhang, N. (2016). Semantic clustering and sleep in patients with amnesic mild cognitive impairment or with vascular cognitive impairment-no dementia. *International Psychogeriatrics*, 28(9), 1493-1502. <https://doi.org/10.1017/S1041610216000739>
- Sung, J. E., Kim, J. H., Jeong, J. H., & Kang, H. (2012). Working memory capacity and its relation to stroop interference and facilitation effects in individuals with mild cognitive impairment. *American Journal of Speech-Language Pathology*, 21(2), S166-178. [https://doi.org/10.1044/1058-0360\(2012/11-0101\)](https://doi.org/10.1044/1058-0360(2012/11-0101))
- Suzuki, K., Iwata, A., & Iwatsubo, T. (2017). The past, present, and future of disease-modifying therapies for Alzheimer's disease. *Proceedings of the Japan Academy. Series B, Physical and Biological Sciences*, 93(10), 757-771. <https://doi.org/10.2183/pjab.93.048>
- Swanberg, M. M., Tractenberg, R. E., Mohs, R., Thal, L. J., & Cummings, J. L. (2004). Executive Dysfunction in Alzheimer Disease. *Archives of neurology*, 61(4), 556-560. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.4.556>

- Szatlóczi, G., Hoffmann, I., Vincze, V., Kalman, J., & Pákási, M. (2015). Speaking in Alzheimer's Disease, is That an Early Sign? Importance of Changes in Language Abilities in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00195>
- Tai, X. Y., Veldsman, M., Lyall, D. M., Littlejohns, T. J., Langa, K. M., Husain, M., Ranson, J., & Llewellyn, D. J. (2022). Cardiometabolic multimorbidity, genetic risk, and dementia: A prospective cohort study. *The Lancet Healthy Longevity*, 3(6), e428-e436. [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(22\)00117-9](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(22)00117-9)
- Tainta, M., Iriondo, A., Ecay-Torres, M., Estanga, A., de Arriba, M., Barandiaran, M., Clerigue, M., Garcia-Sebastian, M., Villanua, J., Izagirre, A., Saldias, J., Aramburu, A., Taboada, J., Múgica, J., Barandiaran, A., Arrospide, A., Mar, J., & Martinez-Lage, P. (2022). Test cognitivos breves como herramienta de decisión en Atención Primaria. Estudio poblacional y de validación. *Neurología*, S0213485322000858. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2022.05.006>
- Takeda, S., Rakugi, H., & Morishita, R. (2020). Roles of vascular risk factors in the pathogenesis of dementia. *Hypertension Research: Official Journal of the Japanese Society of Hypertension*, 43(3), 162-167. <https://doi.org/10.1038/s41440-019-0357-9>
- Taler, V., Voronchikhina, A., Gorfine, G., & Lukasik, M. (2016). Knowledge of semantic features in mild cognitive impairment. *Journal of Neurolinguistics*, 38, 56-70. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroling.2015.11.002>
- Talwar, N. A., Churchill, N. W., Hird, M. A., Pshonyak, I., Tam, F., Fischer, C. E., Graham, S. J., & Schweizer, T. A. (2019). The Neural Correlates of the Clock-Drawing Test in Healthy Aging. *Frontiers in Human Neuroscience*, 13, 25. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00025>
- Tapiola, T., Alafuzoff, I., Herukka, S.-K., Parkkinen, L., Hartikainen, P., Soininen, H., & Pirttilä, T. (2009). Cerebrospinal Fluid β -Amyloid 42 and Tau Proteins as Biomarkers of Alzheimer-Type Pathologic Changes in the Brain. *Archives of Neurology*, 66(3), 382-389. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2008.596>
- Tay, L., Lim, W. S., Chan, M., Ali, N., Mahanum, S., Chew, P., Lim, J., & Chong, M. S. (2015). New DSM-V neurocognitive disorders criteria and their impact on diagnostic classifications of mild cognitive impairment and dementia in a memory clinic setting. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 23(8), 768-779. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2015.01.004>
- Teichmann, M., Epelbaum, S., Samri, D., Nogueira, M. L., Michon, A., Hampel, H., Lamari, F., & Dubois, B. (2017). Free and Cued Selective Reminding Test – accuracy for the differential diagnosis of Alzheimer's and neurodegenerative diseases: A large-scale biomarker-characterized monocenter cohort study (ClinAD). *Alzheimer's & Dementia*, 13(8). <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.12.014>
- Teixeira, R. B., Dos Santos Amorim, P. R., Marins, J. C. B., de L X Martins, Y., de Souza Magalhães Marques, S., Aguiar, V. P. R., Palotás, A., & Lima, L. M. (2020). Physical Inactivity is Liable to the Increased Cardiovascular

- Risk and Impaired Cognitive Profile. *Current Alzheimer Research*, 17(4), 365-372. <https://doi.org/10.2174/1567205017666200522205646>
- Tervo, S., Kivipelto, M., Hänninen, T., Vanhanen, M., Hallikainen, M., Mannermaa, A., & Soininen, H. (2004). Incidence and risk factors for mild cognitive impairment: A population-based three-year follow-up study of cognitively healthy elderly subjects. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 17(3), 196-203. <https://doi.org/10.1159/000076356>
- Thal, D. R., Ronisz, A., Tousseyn, T., Rijal Upadhaya, A., Balakrishnan, K., Vandenberghe, R., Vandenbulcke, M., von Arnim, C. A. F., Otto, M., Beach, T. G., Lilja, J., Heurling, K., Chakrabarty, A., Ismail, A., Buckley, C., Smith, A. P. L., Kumar, S., Farrar, G., & Walter, J. (2019). Different aspects of Alzheimer's disease-related amyloid β -peptide pathology and their relationship to amyloid positron emission tomography imaging and dementia. *Acta Neuropathologica Communications*, 7(1), 178. <https://doi.org/10.1186/s40478-019-0837-9>
- Thal, D. R., Rüb, U., Orantes, M., & Braak, H. (2002). Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology*, 58(12), 1791-1800. <https://doi.org/10.1212/wnl.58.12.1791>
- Thal, D. R., von Arnim, C., Griffin, W. S. T., Yamaguchi, H., Mrazek, R. E., Attems, J., & Rijal Upadhaya, A. (2013). Pathology of clinical and preclinical Alzheimer's disease. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 263(2), 137-145. <https://doi.org/10.1007/s00406-013-0449-5>
- Therriault, J., Pascoal, T. A., Lussier, F. Z., Tissot, C., Chamoun, M., Bezgin, G., Servaes, S., Benedet, A. L., Ashton, N. J., Karikari, T. K., Lantero-Rodriguez, J., Kunach, P., Wang, Y.-T., Fernandez-Arias, J., Massarweh, G., Vitali, P., Soucy, J.-P., Saha-Chaudhuri, P., Blennow, K., ... Rosa-Neto, P. (2022). Biomarker modeling of Alzheimer's disease using PET-based Braak staging. *Nature Aging*, 2(6), 526-535. <https://doi.org/10.1038/s43587-022-00204-0>
- Thomas, K. R., Edmonds, E. C., Eppig, J. S., Wong, C. G., Weigand, A. J., Bangen, K. J., Jak, A. J., Delano-Wood, L., Galasko, D. R., Salmon, D. P., Edland, S. D., Bondi, M. W., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2019). MCI-to-normal reversion using neuropsychological criteria in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Alzheimer's & Dementia*, 15(10), 1322-1332. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.06.4948>
- Timmers, T., Ossenkoppele, R., Wolters, E. E., Verfaillie, S. C. J., Visser, D., Golla, S. S. V., Barkhof, F., Scheltens, P., Boellaard, R., van der Flier, W. M., & van Berckel, B. N. M. (2019). Associations between quantitative [18F]florbetapir tau PET and atrophy across the Alzheimer's disease spectrum. *Alzheimer's Research & Therapy*, 11(1), 60. <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0510-3>
- Tola-Arribas, M. A., Yugueros, M. I., Garea, M. J., Ortega-Valín, F., Cerón-Fernández, A. I., Fernández-Malvido, B., José-Gallegos, A. S., González-Touya, M., Botrán-Velicia, A., Iglesias-Rodríguez, V., & Díaz-Gómez, B.

- (2013). Prevalence of Dementia and Subtypes in Valladolid, Northwestern Spain: The DEMINVAL Study. *PLoS ONE*, 8(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077688>
- Tort-Merino, A., Falgàs, N., Allen, I. E., Balasa, M., Olives, J., Contador, J., Castellví, M., Juncà-Parella, J., Guillén, N., Borrego-Écija, S., Bosch, B., Fernández-Villullas, G., Ramos-Campoy, O., Antonell, A., Rami, L., Sánchez-Valle, R., & Lladó, A. (2022). Early-onset Alzheimer's disease shows a distinct neuropsychological profile and more aggressive trajectories of cognitive decline than late-onset. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 9(12), 1962-1973. <https://doi.org/10.1002/acn3.51689>
- Tosun, D., Demir, Z., Veitch, D. P., Weintraub, D., Aisen, P., Jack, C. R., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Saykin, A. J., Shaw, L. M., Trojanowski, J. Q., Weiner, M. W., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2022). Contribution of Alzheimer's biomarkers and risk factors to cognitive impairment and decline across the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 18(7), 1370-1382. <https://doi.org/10.1002/alz.12480>
- Tran, T. T., Speck, C. L., Pisupati, A., Gallagher, M., & Bakker, A. (2017). Increased hippocampal activation in ApoE-4 carriers and non-carriers with amnesic mild cognitive impairment. *NeuroImage: Clinical*, 13, 237-245. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.12.002>
- Traykov, L., Raoux, N., Latour, F., Gallo, L., Hanon, O., Baudic, S., Bayle, C., Wenisch, E., Remy, P., & Rigaud, A.-S. (2007). Executive functions deficit in mild cognitive impairment. *Cognitive and Behavioral Neurology: Official Journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*, 20(4), 219-224. <https://doi.org/10.1097/WNN.0b013e31815e6254>
- Tröger, J., Lindsay, H., Mina, M., Linz, N., Klöppel, S., Kray, J., & Peter, J. (2021). Patients with amnesic MCI Fail to Adapt Executive Control When Repeatedly Tested with Semantic Verbal Fluency Tasks. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 1-8. <https://doi.org/10.1017/S1355617721000849>
- Troyer, A. K., Moscovitch, M., Winocur, G., Leach, L., & Freedman, M. (1998). Clustering and switching on verbal fluency tests in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 4(2), 137-143. <https://doi.org/10.1017/s1355617798001374>
- Tsantali, E., Economidis, D., & Tsolaki, M. (2013). Could language deficits really differentiate Mild Cognitive Impairment (MCI) from mild Alzheimer's disease? *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 57(3), 263-270. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2013.03.011>
- Tsartsalis, S., Xekardaki, A., Hof, P. R., Kövari, E., & Bouras, C. (2018). Early Alzheimer-type lesions in cognitively normal subjects. *Neurobiology of Aging*, 62, 34-44. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.10.002>
- Tse, C.-S., Balota, D. A., Yap, M. J., Duchek, J. M., & McCabe, D. P. (2010). Effects of healthy aging and early stage dementia of the Alzheimer's type on components of response time distributions in three attention tasks. *Neuropsychology*, 24(3), 300-315. <https://doi.org/10.1037/a0018274>

- Tsvetkova, D. Z., Bergquist, S. H., Parker, M. W., Jarrett, T. L., Howell, J. C., Watts, K. D., Kollhoff, A., Roberts, D. L., & Hu, W. T. (2017). Fear and Uncertainty Do Not Influence Reported Willingness to Undergo Lumbar Punctures in a U.S. Multi-Cultural Cohort. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9, 22. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00022>
- Tu, M.-C., Lo, C.-P., Huang, C.-F., Huang, W.-H., Deng, J. F., & Hsu, Y.-H. (2018). Visual Attention Performances and Related Cerebral Microstructural Integrity Among Subjects With Subjective Cognitive Decline and Mild Cognitive Impairment. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2018.00268>
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. En *Organization of memory* (pp. xiii, 423-xiii, 423). Academic Press.
- Tuokko, H. A., & McDowell, I. (2006). An overview of mild cognitive impairment. En *Mild cognitive impairment: International perspectives* (pp. 3-28). Taylor & Francis.
- Umetsu, A., Okuda, J., Fujii, T., Tsukiura, T., Nagasaka, T., Yanagawa, I., Sugiura, M., Inoue, K., Kawashima, R., Suzuki, K., Tabuchi, M., Murata, T., Mugikura, S., Higano, S., Takahashi, S., Fukuda, H., & Yamadori, A. (2002). Brain activation during the fist-edge-palm test: A functional MRI study. *NeuroImage*, 17(1), 385-392. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1218>
- Vakkila, E., & Jehkonen, M. (2023). Apraxia and dementia severity in Alzheimer's disease: A systematic review. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 45(1), 84-103. <https://doi.org/10.1080/13803395.2023.2199971>
- Valls-Pedret, C., Olives, J., Bosch, B., Caprile, C., Castellví, M., Molinuevo, J. L., & Rami, L. (2011). [Landscape test for assessing visual memory in Alzheimer's disease]. *Revista De Neurologia*, 53(1), 1-7.
- Van der Elst, W., Van Boxtel, M. P. J., Van Breukelen, G. J. P., & Jolles, J. (2008). A large-scale cross-sectional and longitudinal study into the ecological validity of neuropsychological test measures in neurologically intact people. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 23(7-8), 787-800. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2008.09.002>
- van der Schaar, J., Visser, L. N. C., Bouwman, F. H., Ket, J. C. F., Scheltens, P., Bredenoord, A. L., & van der Flier, W. M. (2022). Considerations regarding a diagnosis of Alzheimer's disease before dementia: A systematic review. *Alzheimer's Research & Therapy*, 14(1), 31. <https://doi.org/10.1186/s13195-022-00971-3>
- Van der Stigchel, S., de Bresser, J., Heinen, R., Koek, H. L., Reijmer, Y. D., Biessels, G. J., van den Berg, E., & on behalf of the Utrecht Vascular Cognitive Impairment (VCI) Study Group. (2018). Parietal Involvement in Constructional Apraxia as Measured Using the Pentagon Copying Task. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 46(1-2), 50-59. <https://doi.org/10.1159/000491634>

- Van Duijn, C. M., de Knijff, P., Cruts, M., Wehnert, A., Havekes, L. M., Hofman, A., & Van Broeckhoven, C. (1994). Apolipoprotein E4 allele in a population-based study of early-onset Alzheimer's disease. *Nature Genetics*, 7(1), 74-78. <https://doi.org/10.1038/ng0594-74>
- Van Overwalle, F., & Baetens, K. (2009). Understanding others' actions and goals by mirror and mentalizing systems: A meta-analysis. *NeuroImage*, 48(3), 564-584. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.06.009>
- Vancampfort, D., Stubbs, B., Lara, E., Vandenbulcke, M., Swinnen, N., Smith, L., Firth, J., Herring, M. P., Hallgren, M., & Koyanagi, A. (2018). Mild cognitive impairment and sedentary behavior: A multinational study. *Experimental Gerontology*, 108, 174-180. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2018.04.017>
- Vandermeeren, M., Mercken, M., Vanmechelen, E., Six, J., van de Voorde, A., Martin, J. J., & Cras, P. (1993). Detection of tau proteins in normal and Alzheimer's disease cerebrospinal fluid with a sensitive sandwich enzyme-linked immunosorbent assay. *Journal of Neurochemistry*, 61(5), 1828-1834. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1993.tb09823.x>
- Vanmechelen, E., Vanderstichele, H., Davidsson, P., Van Kerschaver, E., Van Der Perre, B., Sjögren, M., Andreasen, N., & Blennow, K. (2000). Quantification of tau phosphorylated at threonine 181 in human cerebrospinal fluid: A sandwich ELISA with a synthetic phosphopeptide for standardization. *Neuroscience Letters*, 285(1), 49-52. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(00\)01036-3](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(00)01036-3)
- Varghese, A. P., Prasad, J., & Jacob, K. S. (2019). Mild cognitive impairment and dementia in older patients attending a general hospital in south India: DSM-5 standards and correlates. *International Psychogeriatrics*, 31(1), 133-138. <https://doi.org/10.1017/S1041610218000625>
- Vaughan, R. M., Coen, R. F., Kenny, R., & Lawlor, B. A. (2018). Semantic and Phonemic Verbal Fluency Discrepancy in Mild Cognitive Impairment: Potential Predictor of Progression to Alzheimer's Disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, 66(4), 755-759. <https://doi.org/10.1111/jgs.15294>
- Venneri, A., Jahn-Carta, C., de Marco, M., Quaranta, D., & Marra, C. (2018). Diagnostic and prognostic role of semantic processing in preclinical Alzheimer's disease. *Biomarkers in Medicine*, 12(6), 637-651. <https://doi.org/10.2217/bmm-2017-0324>
- Verma, M., & Howard, R. J. (2012). Semantic memory and language dysfunction in early Alzheimer's disease: A review: Semantic memory and language dysfunction in ad: a review. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 27(12), 1209-1217. <https://doi.org/10.1002/gps.3766>
- Villain, N. (2022). Therapeutic news in Alzheimer's disease: Soon a disease-modifying therapy? *Revue Neurologique*, 178(5), 437-440. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2022.02.456>
- Villain, N., & Dubois, B. (2019). Alzheimer's Disease Including Focal Presentations. *Seminars in Neurology*, 39(02), 213-226. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1681041>

- Villemagne, V. L., Doré, V., Burnham, S. C., Masters, C. L., & Rowe, C. C. (2018). Imaging tau and amyloid- β proteinopathies in Alzheimer disease and other conditions. *Nature Reviews. Neurology*, *14*(4), 225-236. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2018.9>
- Villemagne, V. L., Fodero-Tavoletti, M. T., Masters, C. L., & Rowe, C. C. (2015). Tau imaging: Early progress and future directions. *The Lancet. Neurology*, *14*(1), 114-124. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70252-](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70252-)
- Villemagne, V. L., & Okamura, N. (2014). In vivo tau imaging: Obstacles and progress. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, *10*(3 Suppl), S254-264. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.04.013>
- Villemagne, V. L., Ong, K., Mulligan, R. S., Holl, G., Pejoska, S., Jones, G., O'Keefe, G., Ackerman, U., Tochon-Danguy, H., Chan, J. G., Reininger, C. B., Fels, L., Putz, B., Rohde, B., Masters, C. L., & Rowe, C. C. (2011). Amyloid imaging with (18)F-florbetaben in Alzheimer disease and other dementias. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, *52*(8), 1210-1217. <https://doi.org/10.2967/jnumed.111.089730>
- Visser, P. J., Vos, S., Rossum, I., & Scheltens, P. (2012). Comparison of International Working Group criteria and National Institute on Aging-Alzheimer's Association criteria for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, *8*(6), 560-563. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.10.008>
- Vlachos, G. S., Kosmidis, M. H., Yannakoulia, M., Dardiotis, E., Hadjigeorgiou, G., Sakka, P., Ntanasi, E., Stefanis, L., & Scarmeas, N. (2020). Prevalence of Mild Cognitive Impairment in the Elderly Population in Greece: Results From the HELIAD Study. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, *34*(2), 156-162. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000361>
- Vlachos, G. S., Kosmidis, M. H., Yannakoulia, M., Dardiotis, E., Hadjigeorgiou, G., Tzoulaki, I., Georgiou, A. N., Sakka, P., Anastasiou, C. A., Stefanis, L., & Scarmeas, N. (2021). Incidence of mild cognitive impairment in the elderly population in Greece: Results from the HELIAD study. *Aging Clinical and Experimental Research*, *33*(10), 2679-2688. <https://doi.org/10.1007/s40520-021-01819-w>
- Vogel, A., Johannsen, P., Stokholm, J., & Jørgensen, K. (2014). Frequency and severity of semantic deficits in a consecutive memory clinic cohort. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *38*(3-4), 214-223. <https://doi.org/10.1159/000357794>
- Wadsworth, H. E., Dhima, K., Womack, K. B., Hart, J., Weiner, M. F., Hynan, L. S., & Cullum, C. M. (2018). Validity of Teleneuropsychological Assessment in Older Patients with Cognitive Disorders. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *33*(8), 1040-1045. <https://doi.org/10.1093/arclin/acx140>
- Wagner, M., Grodstein, F., Leffondre, K., Samieri, C., & Proust-Lima, C. (2021). Time-varying exposure history and subsequent health outcomes: A two-stage approach to identify critical windows. *BMC Medical Research Methodology*, *21*(1), 266. <https://doi.org/10.1186/s12874-021-01403-w>

- Walker, J. M., Fudym, Y., Farrell, K., Iida, M. A., Bieniek, K. F., Seshadri, S., White, C. L., Crary, J. F., & Richardson, T. E. (2021). Asymmetry of Hippocampal Tau Pathology in Primary Age-Related Tauopathy and Alzheimer Disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 80(5), 436-445. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlab032>
- Walker, J. M., Richardson, T. E., Farrell, K., Iida, M. A., Foong, C., Shang, P., Attems, J., Ayalon, G., Beach, T. G., Bigio, E. H., Budson, A., Cairns, N. J., Corrada, M., Cortes, E., Dickson, D. W., Fischer, P., Flanagan, M. E., Franklin, E., Gearing, M., ... Crary, J. F. (2021). Early Selective Vulnerability of the CA2 Hippocampal Subfield in Primary Age-Related Tauopathy. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 80(2), 102-111. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlaa153>
- Wang, B., Guo, Q., Zhao, Q., & Hong, Z. (2012). Memory deficits for non-amnestic mild cognitive impairment. *Journal of Neuropsychology*, 6(2), 232-241. <https://doi.org/10.1111/j.1748-6653.2011.02024.x>
- Wang, C., Gao, S., Hendrie, H. C., Kesterson, J., Campbell, N. L., Shekhar, A., & Callahan, C. M. (2016). Antidepressant Use in the Elderly Is Associated With an Increased Risk of Dementia. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 30(2), 99-104. <https://doi.org/10.1097/WAD.000000000000103>
- Wang, G., Kennedy, R. E., Goldberg, T. E., Fowler, M. E., Cutter, G. R., & Schneider, L. S. (2020). Using practice effects for targeted trials or sub-group analysis in Alzheimer's disease: How practice effects predict change over time. *PloS One*, 15(2), e0228064. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228064>
- Wang, G., & Li, W. (2021). Sex as a Risk Factor for Developing Cognitive Impairments in National Alzheimer's Coordinating Center Participants. *Journal of Alzheimer's Disease Reports*, 5(1), 1-6. <https://doi.org/10.3233/ADR-200275>
- Wang, P., Zhang, X., Liu, Y., Liu, S., Zhou, B., Zhang, Z., Yao, H., Zhang, X., & Jiang, T. (2013). Perceptual and response interference in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 124(12), 2389-2396. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.05.014>
- Wang, X., Huang, W., Su, L., Xing, Y., Jessen, F., Sun, Y., Shu, N., & Han, Y. (2020). Neuroimaging advances regarding subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*, 15(1), 55. <https://doi.org/10.1186/s13024-020-00395-3>
- Wang, Y.-C., Tai, P.-A., Poly, T. N., Islam, M. M., Yang, H.-C., Wu, C.-C., & Li, Y.-C. (Jack). (2018). Increased Risk of Dementia in Patients with Antidepressants: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Behavioural Neurology*, 2018, e5315098. <https://doi.org/10.1155/2018/5315098>
- Ward, A., Tardiff, S., Dye, C., & Arrighi, H. M. (2013). Rate of Conversion from Prodromal Alzheimer's Disease to Alzheimer's Dementia: A Systematic Review of the Literature. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 3(1), 320-332. <https://doi.org/10.1159/000354370>

- Ward, M., Cecato, J. F., Aprahamian, I., & Martinelli, J. E. (2015). Assessment for apraxia in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's disease. *Dementia & Neuropsychologia*, 9(1), 71–75. <https://doi.org/10.1590/s1980-57642015dn91000011>
- Warrington, E. K., & James, M. (1991). *The Visual Object and Space Perception Battery: VOSP*. Pearson.
- Wasserman, V., Emrani, S., Matusz, E. F., Miller, D., Garrett, K. D., Gifford, K. A., Hohman, T. J., Jefferson, A. L., Au, R., Swenson, R., Libon, D. J., & Consortium for Clinical and Epidemiological Neuropsychological Data Analysis (CENDA). (2019). Visual and Verbal Serial List Learning in Patients with Statistically-Determined Mild Cognitive Impairment. *Innovation in Aging*, 3(2), igz009. <https://doi.org/10.1093/geroni/igz009>
- Watanabe, Y., Arai, H., Hirano, H., Morishita, S., Ohara, Y., Eda, H., Murakami, M., Shimada, H., Kikutani, T., & Suzuki, T. (2018). Oral function as an indexing parameter for mild cognitive impairment in older adults. *Geriatrics & Gerontology International*, 18(5), 790-798. <https://doi.org/10.1111/ggi.13259>
- Watermeyer, T., & Calia, C. (2019). Neuropsychological assessment in preclinical and prodromal Alzheimer disease: A global perspective. *Journal of Global Health*, 9(1), 010317. <https://doi.org/10.7189/jogh.09.010317>
- Weakley, A., & Schmitter-Edgecombe, M. (2014). Analysis of Verbal Fluency Ability in Alzheimer's Disease: The Role of Clustering, Switching and Semantic Proximities. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 29(3). <https://doi.org/10.1093/arclin/acu010>
- Wechsler, D. (2009). *WMS-IV: Wechsler Memory Scale-Fourth Edition*. Pearson.
- Weintraub, S., Wicklund, A. H., & Salmon, D. P. (2012). The Neuropsychological Profile of Alzheimer Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(4), a006171-a006171. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006171>
- Weissberger, G., Gibson, K., Nguyen, C., & Han, D. (2020). Neuropsychological case report of MCI reversion at one-year follow-up. *Applied Neuropsychology: Adult*, 27(3), 284-293. <https://doi.org/10.1080/23279095.2018.1519510>
- Weissberger, G. H., Strong, J. V., Stefanidis, K. B., Summers, M. J., Bondi, M. W., & Stricker, N. H. (2017). Diagnostic Accuracy of Memory Measures in Alzheimer's Dementia and Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychology Review*, 27(4), 354-388. <https://doi.org/10.1007/s11065-017-9360-6>
- Weitzner, D. S., & Calamia, M. (2020). Serial position effects on list learning tasks in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 34(4), 467-478. <https://doi.org/10.1037/neu0000620>
- Welsh, K., Butters, N., Hughes, J., Mohs, R., & Heyman, A. (1991). Detection of abnormal memory decline in mild cases of Alzheimer's disease using CERAD neuropsychological measures. *Archives of Neurology*, 48(3), 278-281. <https://doi.org/10.1001/archneur.1991.00530150046016>

- Wharton, S. B., Wang, D., Parikh, C., Matthews, F. E., Brayne, C., Ince, P. G., & on behalf of the Cognitive Function and Ageing Neuropathology Study Group. (2019). Epidemiological pathology of A β deposition in the ageing brain in CFAS: Addition of multiple A β -derived measures does not improve dementia assessment using logistic regression and machine learning approaches. *Acta Neuropathologica Communications*, 7(1), 198. <https://doi.org/10.1186/s40478-019-0858-4>
- Whitehouse, P. J. (2019). Ethical issues in early diagnosis and prevention of Alzheimer disease. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 21(1), 101-108.
- Wilson, R. S., Boyle, P. A., Yang, J., James, B. D., & Bennett, D. A. (2015). Early life instruction in foreign language and music and incidence of mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 29(2), 292-302. <https://doi.org/10.1037/neu0000129>
- Wiltfang, J., Esselmann, H., Bibl, M., Hüll, M., Hampel, H., Kessler, H., Frölich, L., Schröder, J., Peters, O., Jessen, F., Luckhaus, C., Pernecky, R., Jahn, H., Fiszer, M., Maler, J. M., Zimmermann, R., Bruckmoser, R., Kornhuber, J., & Lewczuk, P. (2007). Amyloid beta peptide ratio 42/40 but not A beta 42 correlates with phospho-Tau in patients with low- and high-CSF A beta 40 load. *Journal of Neurochemistry*, 101(4), 1053-1059. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.04404.x>
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L.-O., Nordberg, A., Bäckman, L., Albert, M., Almkvist, O., Arai, H., Basun, H., Blennow, K., de Leon, M., DeCarli, C., Erkinjuntti, T., Giacobini, E., Graff, C., Hardy, J., ... 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), 240-246. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x>
- Wingo, T. S., Lah, J. J., Levey, A. I., & Cutler, D. J. (2012). Autosomal recessive causes likely in early-onset Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 69(1), 59-64. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.221>
- Wolk, D. A., Price, J. C., Saxton, J. A., Snitz, B. E., James, J. A., Lopez, O. L., Aizenstein, H. J., Cohen, A. D., Weissfeld, L. A., Mathis, C. A., Klunk, W. E., & De-Kosky, S. T. (2009). Amyloid imaging in mild cognitive impairment subtypes. *Annals of Neurology*, 65(5), 557-568. <https://doi.org/10.1002/ana.21598>
- Wolk, D. A., Zhang, Z., Boudhar, S., Clark, C. M., Pontecorvo, M. J., & Arnold, S. E. (2012). Amyloid imaging in Alzheimer's disease: Comparison of florbetapir and Pittsburgh compound-B positron emission tomography. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 83(9), 923-926. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-302548>
- Wolters, E. E., Dodich, A., Boccardi, M., Corre, J., Drzezga, A., Hansson, O., Nordberg, A., Frisoni, G. B., Garibotto, V., & Ossenkoppele, R. (2021). Clinical validity of increased cortical uptake of [18F]flortaucipir on PET as a biomarker for Alzheimer's disease in the context of a structured 5-phase biomarker development framework. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 48(7), 2097-2109. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-05118-w>

- Wong, C. G., Thomas, K. R., Edmonds, E. C., Weigand, A. J., Bangen, K. J., Eppig, J. S., Jak, A. J., Devine, S. A., Delano-Wood, L., Libon, D. J., Edland, S. D., Au, R., & Bondi, M. W. (2018). Neuropsychological Criteria for Mild Cognitive Impairment in the Framingham Heart Study's Old-Old. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 46(5-6), 253-265. <https://doi.org/10.1159/000493541>
- Wright, L. (2022). Verbal fluency discrepancies as a marker of the prehippocampal stages of Alzheimer's disease. *Neuropsychology*. <https://doi.org/10.1037/neu0000836>
- Wu, Y.-H., de Rotrou, J., Sikkes, S. A. M., Rigaud, A.-S., & Plichart, M. (2016). Clinical utility of the K-T cancellation test in a memory clinic population. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 38(10), 1094-1102. <https://doi.org/10.1080/13803395.2016.1196164>
- Wu, Y.-H., Vidal, J.-S., de Rotrou, J., Sikkes, S. A. M., Rigaud, A.-S., & Plichart, M. (2017). Can a tablet-based cancellation test identify cognitive impairment in older adults? *PloS One*, 12(7), e0181809. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181809>
- Wu, Y.-T., Beiser, A. S., Breteler, M. M. B., Fratiglioni, L., Helmer, C., Hendrie, H. C., Honda, H., Ikram, M. A., Langa, K. M., Lobo, A., Matthews, F. E., Ohara, T., Pérès, K., Qiu, C., Seshadri, S., Sjölund, B.-M., Skoog, I., & Brayne, C. (2017). The changing prevalence and incidence of dementia over time—Current evidence. *Nature Reviews Neurology*, 13(6), 327-339. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.63>
- Wu-Chung, E. L., Leal, S. L., Denny, B. T., Cheng, S. L., & Fagundes, C. P. (2022). Spousal caregiving, widowhood, and cognition: A systematic review and a biopsychosocial framework for understanding the relationship between interpersonal losses and dementia risk in older adulthood. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 134, 104487. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.12.010>
- Wutzler, A., Becker, R., Lämmler, G., Haverkamp, W., & Steinhagen-Thiessen, E. (2013). The Anticipatory Proportion as an Indicator of Language Impairment in Early-Stage Cognitive Disorder in the Elderly. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 36(5-6), 300-309. <https://doi.org/10.1159/000350808>
- Wylie, S. A., Ridderinkhof, K. R., Eckerle, M. K., & Manning, C. A. (2007). Inefficient response inhibition in individuals with mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, 45(7), 1408-1419. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.11.003>
- Yaffe, K., Lwi, S. J., Hoang, T. D., Xia, F., Barnes, D. E., Maguen, S., & Peltz, C. B. (2019). Military-related risk factors in female veterans and risk of dementia. *Neurology*, 92(3), e205-e211. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006778>
- Yeung, M. K., Sze, S. L., Woo, J., Kwok, T., Shum, D., Yu, R., & Chan, A. S. (2016). Altered Frontal Lateralization Underlies the Category Fluency Deficits in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: A Near-Infrared Spectroscopy Study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00059>

- Yin, S., Zhu, X., Huang, X., & Li, J. (2015). Visuospatial characteristics of an elderly Chinese population: Results from the WAIS-R block design test. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00017>
- Yliranta, A., Karjalainen, V.-L., Nuorva, J., Ahmasalo, R., & Jehkonen, M. (2023). Apraxia testing to distinguish early Alzheimer's disease from psychiatric causes of cognitive impairment. *The Clinical Neuropsychologist*, 0(0), 1-22. <https://doi.org/10.1080/13854046.2023.2181223>
- Yoo, J., Cheon, M., & Kang, M.-J. (2023). A Case Report of Early-Onset Alzheimer's Disease Using 18F-FDG PET and 18F-FBB PET. *Diagnostics*, 13(10), 1671. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13101671>.
- Yoshida, K., Seo, M., Luo, Y., Sahker, E., Cipriani, A., Leucht, S., Iwatsubo, T., Efthimiou, O., & Furukawa, T. A. (2022). Personalized Prediction of Alzheimer's Disease and Its Treatment Effects by Donepezil: An Individual Participant Data Meta-Analysis of Eight Randomized Controlled Trials. *Journal of Alzheimer's Disease*, 89(4), 1143-1157. <https://doi.org/10.3233/JAD-220263>
- Youn, Y. C., Pyun, J.-M., Ryu, N., Baek, M. J., Jang, J.-W., Park, Y. H., Ahn, S.-W., Shin, H.-W., Park, K.-Y., & Kim, S. Y. (2021). Use of the Clock Drawing Test and the Rey-Osterrieth Complex Figure Test-copy with convolutional neural networks to predict cognitive impairment. *Alzheimer's Research & Therapy*, 13(1), 85. <https://doi.org/10.1186/s13195-021-00821-8>
- Yuchi, W., Sbihi, H., Davies, H., Tamburic, L., & Brauer, M. (2020). Road proximity, air pollution, noise, green space and neurologic disease incidence: A population-based cohort study. *Environmental Health*, 19(1), 8. <https://doi.org/10.1186/s12940-020-0565-4>
- Yun, J.-Y., Lee, D. Y., Seo, E. H., Choo, I. H., Park, S. Y., Kim, S. G., & Woo, J. I. (2011). Neural Correlates of Stroop Performance in Alzheimer's Disease: A FDG-PET Study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 1(1), 190-201. <https://doi.org/10.1159/000329517>
- Zammit, A. R., Ezzati, A., Zimmerman, M. E., Lipton, R. B., Lipton, M. L., & Katz, M. J. (2017). 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>
- Zammit, A. R., Muniz-Terrera, G., Katz, M. J., Hall, C. B., Ezzati, A., Bennett, D. A., & Lipton, R. B. (2019). Subtypes Based on Neuropsychological Performance Predict Incident Dementia: Findings from the Rush Memory and Aging Project. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 67(1), 125-135. <https://doi.org/10.3233/JAD-180737>
- Zanchi, D., Montandon, M.-L., Sinanaj, I., Rodriguez, C., Depoorter, A., Herrmann, F. R., Borgwardt, S., Giannakopoulos, P., & Haller, S. (2017). Decreased Fronto-Parietal and Increased Default Mode Network Activation is Associated with Subtle Cognitive Deficits in Elderly Controls. *Neurosignals*, 25(1), 127-138. <https://doi.org/10.1159/000486152>

- Zhang, H., Wei, W., Zhao, M., Ma, L., Jiang, X., Pei, H., Cao, Y., & Li, H. (2021). Interaction between A β and Tau in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *International Journal of Biological Sciences*, 17(9), 2181-2192. <https://doi.org/10.7150/ijbs.57078>
- Zhang, S., Smailagic, N., Hyde, C., Noel-Storr, A. H., Takwoingi, Y., McShane, R., & Feng, J. (2014). ¹¹C-PIB-PET for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 7. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010386.pub2>
- Zhao, Q., Sang, X., Metmer, H., Swati, Z., Nawab, N. K., & Lu, J. (2019). Functional segregation of executive control network and frontoparietal network in Alzheimer's disease. *Cortex*, 120, 36-48. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2019.04.026>
- Zhao, Y., Tudorascu, D. L., Lopez, O. L., Cohen, A. D., Mathis, C. A., Aizenstein, H. J., Price, J. C., Kuller, L. H., Kamboh, M. I., DeKosky, S. T., Klunk, W. E., & Snitz, B. E. (2018). Amyloid β Deposition and Suspected Non-Alzheimer Pathophysiology and Cognitive Decline Patterns for 12 Years in Oldest Old Participants Without Dementia. *JAMA Neurology*, 75(1), 88-96. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.3029>
- Zhu, X.-C., Tan, L., Wang, H.-F., Jiang, T., Cao, L., Wang, C., Wang, J., Tan, C.-C., Meng, X.-F., & Yu, J.-T. (2015). Rate of early onset Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Translational Medicine*, 3(3), 38. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2015.01.19>
- Zotcheva, E., Bergh, S., Selbæk, G., Krokstad, S., Håberg, A. K., Strand, B. H., & Erntsen, L. (2018). Midlife Physical Activity, Psychological Distress, and Dementia Risk: The HUNT Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 66(2), 825-833. <https://doi.org/10.3233/JAD-180768>
- Zou, K., Abdullah, M., & Michikawa, M. (2020). Current Biomarkers for Alzheimer's Disease: From CSF to Blood. *Journal of Personalized Medicine*, 10(3), 85. <https://doi.org/10.3390/jpm10030085>

ANEXOS



MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO DEL ESTUDIO: COMPARACIÓN DE TRES MÉTODOS DE EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA PARA EL DIAGNÓSTICO DEL DETERIORO COGNITIVO LEVE.

Esta es una investigación que está llevando a cabo en la Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED). En esta investigación participan de forma libre todas aquellas personas que han sido diagnosticadas recientemente de Deterioro Cognitivo Leve.

¿POR QUÉ SE ESTÁ LLEVANDO A CABO ESTE ESTUDIO?

El objetivo de esta investigación es evaluar el síndrome Deterioro Cognitivo Leve a través de diferentes métodos para comprobar su precisión y estabilidad a lo largo de tres años. Así, podremos comprobar qué método es el más preciso, lo que se traducirá en un mejor conocimiento del síndrome y que pueda estudiarse con mayor precisión en el futuro.

Fases del estudio:

Una

Un neuropsicólogo aplicará una batería neuropsicológica para evaluar su estado cognitivo.

Dos

Dentro de un intervalo de entre nueve y doce meses volverá a ser evaluado para comprobar su evolución en el tiempo.

Tres

De forma anual será evaluado nuevamente hasta un máximo de 36 meses después de haber comenzado el estudio.

¿CUÁNTAS PERSONAS PARTICIPARÁN EN ESTE ESTUDIO?

El número final de participantes será de 100 y 150 personas.

¿CUÁLES SON LAS IMPLICACIONES DEL ESTUDIO Y PERMANENCIA EN EL MISMO?

Si usted participa en este estudio, será evaluado varias veces a lo largo del tiempo. El estudio tiene una duración total de 3 años. Sin embargo, si así lo decidiese, puede abandonar el estudio cuando desee.

¿QUÉ BENEFICIOS RECIBIRÉ SI ACEPTO PARTICIPAR EN EL ESTUDIO?

De aceptar participar en el estudio, usted dispondrá de información de su estado cognitivo y de cómo éste varía según el paso del tiempo. Si colabora, además, estará contribuyendo a ampliar el conocimiento sobre el Deterioro Cognitivo Leve y, en consecuencia, a mejorar su diagnóstico y tratamiento de futuros casos.

¿EXISTE ALGÚN RIESGO PARA MI SALUD?

La evaluación neuropsicológica consiste en una serie de tareas cognitivas, muchas veces llamadas de papel y lápiz, que no tienen ningún efecto secundario sobre estado de salud.

¿A QUÉ COSTOS DEBO HACER FRENTE?

La participación en este estudio no conllevará ningún coste económico para usted.

¿CUÁLES SON MIS DERECHOS COMO PARTICIPANTE?

Además de la participación voluntaria. Usted puede abandonar el estudio cuando lo desee y de ocurrir esta situación en ningún caso supondrá penalización alguna para usted.

El neuropsicólogo, que evaluará a lo largo del tiempo su cognición, estará en contacto con su neurólogo de referencia y le mantendrá informado de cualquier cuestión que pueda ser de su interés.

¿CON QUIÉN PUEDO PONERME EN CONTACTO ANTE CUALQUIER DUDA O PROBLEMA?

Comuníquese con el investigador principal.

Jorge López en el telf. XXXXXXXXXX

DECLARACIÓN DEL PACIENTE

1. Me han explicado y he comprendido satisfactoriamente la naturaleza y objetivos de esta investigación. También me han aclarado todas las dudas y me han explicado los posibles riesgos y complicaciones de las pruebas que me van a aplicar.

2. Doy mi consentimiento para participar en el procedimiento descrito anteriormente

Participante _____ Fecha _____

FIRMA

Profesional _____ Fecha _____

FIRMA

N.º de participante:

ENTREVISTA SEMIESTRUCTURADA

Fecha: Evaluador:

Datos personales

Nombre: Apellidos:

Fecha de nacimiento: Edad:

Años de estudios: Profesión:

Estado civil:

En la actualidad vive:

Solo Acompañado

Datos clínicos

Factores de riesgo cardiovascular-Hipertensión Sí No Inicio [Fecha]:-Diabetes Sí No Inicio [Fecha]:-Hipercolesterolemia Sí No Inicio [Fecha]:**Hábitos tóxicos**-Fuma Sí No n.º al día: Exfumador Sí No n.º al día: Fecha de cese:-Alcohol Sí No n.º de vasos al día**Enfermedades neurológicas**-ACV Sí No Especificar: Fecha:-TCE Sí No Especificar: Fecha:-Tumor cerebral Sí No Especificar: Fecha:-Epilepsia Sí No Especificar: Fecha:-Otras Sí No Especificar: Fecha:**Enfermedades cardiacas**-Fibrilación auricular Sí No Inicio [Fecha]:

Enfermedades psiquiátricas-Episodios depresivos previos Sí No Fecha: Tx:-Episodios de ansiedad previos Sí No Fecha: Tx:-¿Ha sido diagnosticado recientemente de ansiedad o depresión? Sí No Especificar:

Tx:

-¿Tiene antecedentes de demencia en su familia? Sí No Especificar:**Tratamiento farmacológico actual**

Nombre	Finalidad	Pauta

Hábitos saludablesPasea Sí No Especificar:Actividad de ocio Sí No Especificar:Relaciones sociales Sí No Especificar:**Otros**Usa gafas Sí NoUsa audífonos Sí No**Observaciones**

ANEXO III. TABLAS COMPLEMENTARIAS

Tabla 1C. Prueba de normalidad 1ª evaluación método neuropsicológico actuarial restrictivo (n=24)

Variables	Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig
<i>Aprendizaje y memoria episódica</i>			
TAVEC Aprendizaje Total	.982	24	.926
TAVEC Recuerdo CP	.940	24	.164
TAVEC Recuerdo CP-CI	.923	24	.066
TAVEC Recuerdo a LP	.938	24	.151
TAVEC Recuerdo a LP-CI	.963	24	.505
TAVEC Reconocimiento	.765	24	.000
<i>Función ejecutiva</i>			
TMTA	.870	21	.009
TMTB	.951	21	.361
Fluencia fonética	.823	21	.001
Secuencia Posturas MI	.781	21	.000
Secuencia Posturas MD	.885	21	.018
<i>Praxias</i>			
Gesto Simbólico a la orden MI	.401	24	.000
Gesto Simbólico a la orden MD	.277	24	.000
Gesto Simbólico imitación MI	.665	24	.000
Gesto Simbólico imitación MD	.688	24	.000
Mímica a la orden MI	.762	24	.000
Mímica a la orden MD	.727	24	.000
Mímica a la imitación MI	.714	24	.000
Mímica a la imitación MD	.618	24	.000
Imitación de posturas MI	.713	24	.000
Imitación de posturas MD	.867	24	.000
Imitación de posturas bilateral	.867	24	.000
<i>Gnosias</i>			
Test 15-O	.982	24	.927
Errores tipo I	.740	24	.000
Errores tipo II	.906	24	.029
<i>Lenguaje</i>			
FS Animales	.912	24	.039
FS Plantas	.946	24	.223
FS Prendas de vestir	.933	24	.113
FS Medios de Transporte	.957	24	.387

Nota. TAVEC = Test de Aprendizaje España Complutense; CP = A Corto Plazo; CI = Facilitado por Claves; LP = A Largo Plazo; TMTA = Trail Making Test parte A; TMTB = Trail Making Test parte B; MI = Mano Izquierda; MD = Mano Derecha; Test de los 15-O = Test de los 15 Objetos; FS = Fluencia Semántica.

Tabla 2C. Prueba de homogeneidad de la varianza. 1ª evaluación método neuropsicológico actuarial restrictivo (n=24)

Variables	F	gl 1	gl2	Sig
<i>Aprendizaje y memoria episódica</i>				
TAVEC Aprendizaje Total	.838	1	19	.371
TAVEC Recuerdo CP	.006	1	19	.939
TAVEC Recuerdo CP-CI	4.910	1	19	.039
TAVEC Recuerdo a LP	9.296	1	19	.007
TAVEC Recuerdo a LP-CI	2.120	1	19	.162
TAVEC Reconocimiento	4.242	1	19	.053
<i>Función ejecutiva</i>				
TMTA	.033	1	19	.857
TMTB	.366	1	19	.552
Fluencia fonética	.997	1	19	.331
Secuencia Posturas MI	2.621	1	19	.122
Secuencia Posturas MD	2.541	1	19	.127
<i>Praxias</i>				
Gesto Simbólico a la orden MI	.148	1	22	.704
Gesto Simbólico a la orden MD	.352	1	22	.559
Gesto Simbólico imitación MI	.260	1	22	.615
Gesto Simbólico imitación MD	.209	1	22	.652
Mímica a la orden MI	.325	1	22	.574
Mímica a la orden MD	2.719	1	22	.113
Mímica a la imitación MI	.025	1	22	.876
Mímica a la imitación MD	1.094	1	22	.307
Imitación de posturas MI	.109	1	22	.744
Imitación de posturas MD	.058	1	22	.811
Imitación de posturas bilateral	.077	1	22	.784
<i>Gnosias</i>				
Test 15-O	.238	1	22	.630
Errores tipo I	1.565	1	22	.224
Errores tipo II	5.990	1	22	.023
<i>Lenguaje</i>				
FS Animales	1.186	1	22	.288
FS Plantas	7.027	1	22	.015
FS Prendas de vestir	1.879	1	22	.184
FS Medios de Transporte	.131	1	22	.721

Nota. TAVEC = Test de Aprendizaje España Complutense; CP = A Corto Plazo; CI = Facilitado por Claves; LP = A Largo Plazo; TMTA = Trail Making Test parte A; TMTB = Trail Making Test parte B; MI = Mano Izquierda; MD = Mano Derecha; Test de los 15-O = Test de los 15 Objetos; FS = Fluencia Semántica.

Tabla 3C. Prueba de normalidad 2ª evaluación método neuropsicológico actuarial restrictivo (n=22)

Variables	Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig
<i>Aprendizaje y memoria episódica</i>			
TAVEC Aprendizaje Total	.960	22	.486
TAVEC Recuerdo CP	.909	22	.045
TAVEC Recuerdo CP-CI	.956	22	.407
TAVEC Recuerdo a LP	.916	22	.062
TAVEC Recuerdo a LP-CI	.967	22	.652
TAVEC Reconocimiento	.805	22	.001
<i>Función ejecutiva</i>			
TMTA	.905	19	.061
TMTB	.911	19	.077
Fluencia fonética	.931	19	.178
Secuencia Posturas MI	.887	19	.029
Secuencia Posturas MD	.848	19	.006
<i>Praxias</i>			
Gesto Simbólico a la orden MI	.482	22	.000
Gesto Simbólico a la orden MD	.482	22	.000
Gesto Simbólico imitación MI	.702	22	.000
Gesto Simbólico imitación MD	.570	22	.000
Mímica a la orden MI	.777	22	.000
Mímica a la orden MD	.826	22	.001
Mímica a la imitación MI	.606	22	.000
Mímica a la imitación MD	.606	22	.000
Imitación de posturas MI	.645	22	.000
Imitación de posturas MD	.605	22	.000
Imitación de posturas bilateral	.856	22	.004
<i>Gnosias</i>			
Test 15-O	.966	22	.627
Errores tipo I	.584	22	.000
Errores tipo II	.948	22	.285
<i>Lenguaje</i>			
FS			
Animales	.953	22	.369
FS Plantas	.988	22	.990
FS Prendas de vestir	.969	22	.681
FS Medios de Transporte	.970	22	.709

Nota. TAVEC = Test de Aprendizaje España Complutense; CP = A Corto Plazo; CI = Facilitado por Claves; LP = A Largo Plazo; TMTA = Trail Making Test parte A; TMTB = Trail Making Test parte B; MI = Mano Izquierda; MD = Mano Derecha; Test de los 15-O = Test de los 15 Objetos; FS = Fluencia Semántica.

Tabla 4C. Prueba de homogeneidad de la varianza. 2ª evaluación método neuropsicológico actuarial restrictivo (n=22)

Variabes	F	gl 1	gl2	Sig
<i>Aprendizaje y memoria episódica</i>				
TAVEC Aprendizaje Total	3.852	1	20	.064
TAVEC Recuerdo CP	3.389	1	20	.081
TAVEC Recuerdo CP-CI	1.527	1	20	.231
TAVEC Recuerdo a LP	6.157	1	20	.022
TAVEC Recuerdo a LP-CI	2.886	1	20	.106
TAVEC Reconocimiento	.839	1	20	.371
<i>Función ejecutiva</i>				
TMTA	1.907	1	17	.185
TMTB	1.921	1	17	.184
Fluencia fonética	2.149	1	17	.161
Secuencia Posturas MI	1.967	1	17	.179
Secuencia Posturas MD	1.297	1	17	.271
<i>Praxias</i>				
Gesto Simbólico a la orden MI	^b			
Gesto Simbólico a la orden MD	^b			
Gesto Simbólico imitación MI	5.561	1	20	.035
Gesto Simbólico imitación MD	2.438	1	20	.134
Mímica a la orden MI	1.789	1	20	.196
Mímica a la orden MD	1.431	1	20	.246
Mímica a la imitación MI	.259	1	20	.616
Mímica a la imitación MD	.162	1	20	.692
Imitación de posturas MI	.346	1	20	.563
Imitación de posturas MD	.092	1	20	.764
Imitación de posturas bilateral	2.681	1	20	.148
<i>Gnosias</i>				
Test 15-O	.213	1	20	.649
Errores tipo I	.361	1	20	.555
Errores tipo II	3.602	1	20	.072
<i>Lenguaje</i>				
FS Animales	5.468	1	20	.030
FS Plantas	.192	1	20	.666
FS Prendas de vestir	.919	1	20	.349
FS Medios de Transporte	1.659	1	20	.212

Nota. TAVEC = Test de Aprendizaje España Complutense; CP = A Corto Plazo; CI = Facilitado por Claves; LP = A Largo Plazo; TMTA = Trail Making Test parte A; TMTB = Trail Making Test parte B; MI = Mano Izquierda; MD = Mano Derecha; Test de los 15-O = Test de los 15 Objetos; FS = Fluencia Semántica.

^b No hay suficientes parejas de dispersión/nivel exclusivas para calcular el estadístico de Levene.

Tabla 5C. Prueba de normalidad 3ª evaluación método neuropsicológico actuarial restrictivo (n=19)

Variables	Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig
<i>Aprendizaje y memoria episódica</i>			
TAVEC Aprendizaje Total	.932	19	.190
TAVEC Recuerdo CP	.913	19	.085
TAVEC Recuerdo CP-CI	.935	19	.211
TAVEC Recuerdo a LP	.918	19	.103
TAVEC Recuerdo a LP-CI	.933	19	.194
TAVEC Reconocimiento	.730	19	.000
<i>Función ejecutiva</i>			
TMTA	.867	15	.031
TMTB	.858	15	.022
Fluencia fonética	.952	15	.550
Secuencia Posturas MI	.859	15	.023
Secuencia Posturas MD	.876	15	.041
<i>Praxias</i>			
Gesto Simbólico a la orden MI	.519	19	.000
Gesto Simbólico a la orden MD	.538	19	.000
Gesto Simbólico imitación MI	.668	19	.000
Gesto Simbólico imitación MD	.727	19	.000
Mímica a la orden MI	.692	19	.000
Mímica a la orden MD	.676	19	.000
Mímica a la imitación MI	.563	19	.000
Mímica a la imitación MD	.593	19	.000
Imitación de posturas MI	.553	19	.000
Imitación de posturas MD	.584	19	.000
Imitación de posturas bilateral	.841	19	.005
<i>Gnosias</i>			
Test 15-O	.924	19	.136
Errores tipo I	.658	19	.000
Errores tipo II	.936	19	.220
<i>Lenguaje</i>			
FS Animales	.923	18	.147
FS Plantas	.911	18	.089
FS Prendas de vestir	.859	18	.012
FS Medios de Transporte	.973	18	.843

Nota. TAVEC = Test de Aprendizaje España Complutense; CP = A Corto Plazo; CI = Facilitado por Claves; LP = A Largo Plazo; TMTA = Trail Making Test parte A; TMTB = Trail Making Test parte B; MI = Mano Izquierda; MD = Mano Derecha; Test de los 15-O = Test de los 15 Objetos; FS = Fluencia Semántica.

Tabla 6C. Prueba de homogeneidad de la varianza. 3ª evaluación método neuropsicológico actuarial restrictivo (n=19)

Variables	F	gl 1	gl2	Sig
<i>Aprendizaje y memoria episódica</i>				
TAVEC Aprendizaje Total	2.386	1	17	.141
TAVEC Recuerdo CP	3.639	1	17	.073
TAVEC Recuerdo CP-CI	3.881	1	17	.065
TAVEC Recuerdo a LP	1.064	1	17	.317
TAVEC Recuerdo a LP-CI	.079	1	17	.782
TAVEC Reconocimiento	2.186	1	17	.158
<i>Función ejecutiva</i>				
TMTA	.089	1	13	.771
TMTB	.183	1	13	.676
Fluencia fonética	2.008	1	13	.180
Secuencia Posturas MI	2.639	1	13	.128
Secuencia Posturas MD	1.506	1	13	.242
<i>Praxias</i>				
Gesto Simbólico a la orden MI	.066	1	17	.810
Gesto Simbólico a la orden MD	.001	1	17	.979
Gesto Simbólico imitación MI	.077	1	17	.784
Gesto Simbólico imitación MD	.148	1	17	.705
Mímica a la orden MI	1.025	1	17	.325
Mímica a la orden MD	1.081	1	17	.313
Mímica a la imitación MI	1.789	1	17	.199
Mímica a la imitación MD	.975	1	17	.337
Imitación de posturas MI	.736	1	17	.403
Imitación de posturas MD	.001	1	17	.977
Imitación de posturas bilateral	1.834	1	17	.193
<i>Gnosias</i>				
Test 15-O	.008	1	17	.932
Errores tipo I	2.951	1	17	.053
Errores tipo II	.198	1	17	.662
<i>Lenguaje</i>				
FS Animales	.000	1	16	1.000
FS Plantas	.145	1	16	.708
FS Prendas de vestir	2.441	1	16	.138
FS Medios de Transporte	.175	1	16	.681

Nota. TAVEC = Test de Aprendizaje España Complutense; CP = A Corto Plazo; CI = Facilitado por Claves; LP = A Largo Plazo; TMTA = Trail Making Test parte A; TMTB = Trail Making Test parte B; MI = Mano Izquierda; MD = Mano Derecha; Test de los 15-O = Test de los 15 Objetos; FS = Fluencia Semántica.

Tabla 7C. Prueba de normalidad 1ª evaluación método neuropsicológico actuarial integral (n=18)

Variables	Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig
<i>Aprendizaje y memoria episódica</i>			
TAVEC Recuerdo a LP	.930	17	.215
TAVEC Reconocimiento	.739	17	.000
<i>Función ejecutiva</i>			
TMTA	.704	17	.000
TMTB	.969	17	.808
<i>Lenguaje</i>			
TVB	.917	17	.129
FS			
Animales	.905	17	.081
<i>Actividad Funcional</i>			
FAQ	.687	17	.000

Nota. TAVEC = Test de Aprendizaje España Complutense; LP = Largo Plazo; TMTA = Trail Making Test parte A; TMTB = Trail Making Test parte B; TVB = Test de Vocabulario de Boston; FS = Fluencia Semántica; FAQ = Functional Activities Questionnaire.

Tabla 8C. Prueba de homogeneidad de la varianza. 1ª evaluación método neuropsicológico actuarial restrictivo (n=18)

Variables	F	gl 1	gl2	Sig
<i>Aprendizaje y memoria episódica</i>				
TAVEC Recuerdo a LP	.035	1	10	.856
TAVEC Reconocimiento	1.177	1	10	.303
<i>Función ejecutiva</i>				
TMTA	.018	1	10	.897
TMTB	1.853	1	10	.203
<i>Lenguaje</i>				
TVB	.249	1	10	.629
FS Animales	.383	1	10	.079
<i>Actividad Funcional</i>				
FAQ	.069	1	10	.798

Nota. TAVEC = Test de Aprendizaje España Complutense; LP = Largo Plazo; TMTA = Trail Making Test parte A; TMTB = Trail Making Test parte B; TVB = Test de Vocabulario de Boston; FS = Fluencia Semántica; FAQ = Functional Activities Questionnaire.

Tabla 9C. Prueba de normalidad 2ª evaluación método neuropsicológico actuarial integral (n=18)

Variables	Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig
<i>Aprendizaje y memoria episódica</i>			
TAVEC Recuerdo a LP	.908	16	.125
TAVEC Reconocimiento	.928	16	.253
<i>Función ejecutiva</i>			
TMTA	.956	16	.622
TMTB	.970	16	.865
<i>Lenguaje</i>			
TVB	.904	16	.109
FS Animales	.957	16	.645
<i>Actividad Funcional</i>			
FAQ	.552	16	.000

Nota. TAVEC = Test de Aprendizaje España Complutense; LP = Largo Plazo; TMTA = Trail Making Test parte A; TMTB = Trail Making Test parte B; TVB = Test de Vocabulario de Boston; FS = Fluencia Semántica; FAQ = Functional Activities Questionnaire.

Tabla 10C. Prueba de homogeneidad de la varianza. 2ª evaluación método neuropsicológico actuarial integral (n=18)

Variables	F	gl 1	gl2	Sig
<i>Aprendizaje y memoria episódica</i>				
TAVEC Recuerdo a LP	.240	1	10	.635
TAVEC Reconocimiento	2.424	1	10	.151
<i>Función ejecutiva</i>				
TMTA	.948	1	10	.353
TMTB	1.050	1	10	.330
<i>Lenguaje</i>				
TVB	2.182	1	10	.170
FS				
Animales	.108	1	10	.750
<i>Actividad Funcional</i>				
FAQ	5.165	1	10	.046

Nota. TAVEC = Test de Aprendizaje España Complutense; LP = Largo Plazo; TMTA = Trail Making Test parte A; TMTB = Trail Making Test parte B; TVB = Test de Vocabulario de Boston; FS = Fluencia Semántica; FAQ = Functional Activities Questionnaire.

Tabla 11C. Prueba de normalidad 3ª evaluación método neuropsicológico actuarial integral (n=13)

Variables	Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig
<i>Aprendizaje y memoria episódica</i>			
TAVEC Recuerdo a LP	.932	13	.359
TAVEC Reconocimiento	.545	13	.000
<i>Función ejecutiva</i>			
TMTA	.630	13	.000
TMTB	.975	13	.948
<i>Lenguaje</i>			
TVB	.888	13	.090
FS Animales	.952	13	.630
<i>Actividad Funcional</i>			
FAQ	.650	13	.000

Nota. TAVEC = Test de Aprendizaje España Complutense; LP = A Largo Plazo; TMTA = Trail Making Test parte A; TMTB = Trail Making Test parte B; TVB = Test de Vocabulario de Boston; FS = Fluencia Semántica; FAQ = Functional Assessment Questionnaire.

Tabla 11C. Prueba de homogeneidad de la varianza. 3ª evaluación método neuropsicológico actuarial integral (n=13)

Variables	F	gl 1	gl2	Sig
<i>Aprendizaje y memoria episódica</i>				
TAVEC Recuerdo a LP	1.541	1	10	.243
TAVEC Reconocimiento	.788	1	10	.396
<i>Función ejecutiva</i>				
TMTA	.403	1	10	.321
TMTB	.856	1	10	.377
<i>Lenguaje</i>				
TVB	.037	1	10	.852
FS				
Animales	1.617	1	10	.232
<i>Actividad Funcional</i>				
FAQ	.009	1	10	.928

Nota. TAVEC = Test de Aprendizaje España Complutense; LP = A Largo Plazo; TMTA = Trail Making Test parte A; TMTB = Trail Making Test parte B; TVB = Test de Vocabulario de Boston; FS = Fluencia Semántica; FAQ = Functional Assessment Questionnaire.

Tabla 12C. Prueba de normalidad 1ª evaluación método neuropsicológico basado en los efectos de práctica en la semana A (n=18)

Variables	Semana A		
	Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.
<i>Memoria episódica verbal</i>			
TAVEC Recuerdo a CP	.926	17	.184
TAVEC Recuerdo a CP-CI	.946	17	.393
TAVEC Recuerdo a LP	.947	17	.410
TAVEC Recuerdo a LP-CI	.956	17	.564
TAVEC Reconocimiento	.685	17	.000
<i>Memoria episódica visual</i>			
WMS-IV RV I	.968	17	.778
WMS-IV RV II	.709	17	.000
WMS-IV Reconocimiento	.927	17	.192
<i>Función ejecutiva</i>			
TMTA	.702	17	.000
TMTB	.976	17	.917
<i>Atención dividida</i>			
SDMT	.923	17	.164

Nota. TAVEC = Test de Aprendizaje España Complutense; CP = A Corto Plazo; CI = Facilitado por Claves; LP = A Largo Plazo; WMS-IV RV I = Reproducción Visual a Corto Plazo de la Escala de Memoria Wechsler IV; WMS-IV RV II = Reproducción Visual a Largo Plazo de la Escala de Memoria Wechsler IV; TMTA = Trail Making Test parte A; TMTB = Trail Making Test parte B; SDMT = Test de Dígitos y Símbolos.

Tabla 13C. Prueba de normalidad 1ª evaluación método neuropsicológico basado en los efectos de práctica en la semana B (n=18)

Variables	Semana B		
	Estadístico	gl	Sig.
<i>Memoria episódica verbal</i>			
TAVEC Recuerdo a CP	.953	16	.535
TAVEC Recuerdo a CP-CI	.935	16	.294
TAVEC Recuerdo a LP	.943	16	.381
TAVEC Recuerdo a LP-CI	.920	16	.171
TAVEC Reconocimiento	.764	16	.001
<i>Memoria episódica visual</i>			
WMS-IV RV I	.967	16	.785
WMS-IV RV II	.788	16	.002
WMS-IV Reconocimiento	.957	16	.616
<i>Función ejecutiva</i>			
TMTA	.720	16	.000
TMTB	.946	16	.433
<i>Atención dividida</i>			
SDMT	.866	16	.024

Nota. TAVEC = Test de Aprendizaje España Complutense; CP = A Corto Plazo; CI = Facilitado por Claves; LP = A Largo Plazo; WMS-IV RV I = Reproducción Visual a Corto Plazo de la Escala de Memoria Wechsler IV; WMS-IV RV II = Reproducción Visual a Largo Plazo de la Escala de Memoria Wechsler IV; TMTA = Trail Making Test parte A; TMTB = Trail Making Test parte B; SDMT = Test de Dígitos y Símbolos.

Tabla 14C. Prueba de homogeneidad de la varianza. 1ª evaluación método neuropsicológico basado en los efectos de práctica en la semana A (n=18)

Variables	F	gl 1	gl2	Sig
<i>Memoria episódica verbal</i>				
TAVEC Recuerdo a CP	.472	1	15	.503
TAVEC Recuerdo a CP-CI	7.419	1	15	.016
TAVEC Recuerdo a LP	.250	1	15	.624
TAVEC Recuerdo a LP-CI	1.511	1	15	.238
TAVEC Reconocimiento	8.475	1	15	.011
<i>Memoria episódica visual</i>				
WMS-IV RV I	.177	1	15	.680
WMS-IV RV II	.425	1	15	.524
WMS-IV Reconocimiento	1.315	1	15	.269
<i>Función ejecutiva</i>				
TMTA	.286	1	15	.600
TMTB	.495	1	15	.492
<i>Atención dividida</i>				
SDMT	2062	1	15	.172

Nota. TAVEC = Test de Aprendizaje España Complutense; CP = A Corto Plazo; CI = Facilitado por Claves; LP = A Largo Plazo; WMS-IV RV I = Reproducción Visual a Corto Plazo de la Escala de Memoria Wechsler IV; WMS-IV RV II = Reproducción Visual a Largo Plazo de la Escala de Memoria Wechsler IV; TMTA = Trail Making Test parte A; TMTB = Trail Making Test parte B; SDMT = Test de Dígitos y Símbolos.

Tabla 15C. Prueba de homogeneidad de la varianza. 1ª evaluación método neuropsicológico basado en los efectos de práctica en la semana B (n=18)

Variables	F	gl 1	gl2	Sig
<i>Memoria episódica verbal</i>				
TAVEC Recuerdo a CP	.221	1	14	.645
TAVEC Recuerdo a CP-CI	1.760	1	14	.206
TAVEC Recuerdo a LP	.001	1	14	.974
TAVEC Recuerdo a LP-CI	.455	1	14	.511
TAVEC Reconocimiento	12.276	1	14	.004
<i>Memoria episódica visual</i>				
WMS-IV RV I	2.913	1	14	.110
WMS-IV RV II	.074	1	14	.789
WMS-IV Reconocimiento	4.098	1	14	.062
<i>Función ejecutiva</i>				
TMTA	.008	1	14	.931
TMTB	.106	1	14	.749
<i>Atención dividida</i>				
SDMT	1.635	1	14	.222

Nota. TAVEC = Test de Aprendizaje España Complutense; CP = A Corto Plazo; CI = Facilitado por Claves; LP = A Largo Plazo; WMS-IV RV I = Reproducción Visual a Corto Plazo de la Escala de Memoria Wechsler IV; WMS-IV RV II = Reproducción Visual a Largo Plazo de la Escala de Memoria Wechsler IV; TMTA = Trail Making Test parte A; TMTB = Trail Making Test parte B; SDMT = Test de Dígitos y Símbolos.

Tabla 16C. Prueba de normalidad 2ª evaluación método neuropsicológico basado en los efectos de práctica en la semana A (n=14)

Variables	Semana A		
	Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.
<i>Memoria episódica verbal</i>			
TAVEC Recuerdo a CP	.947	14	.483
TAVEC Recuerdo a CP-CI	.935	14	.322
TAVEC Recuerdo a LP	.944	14	.432
TAVEC Recuerdo a LP-CI	.962	14	.721
TAVEC Reconocimiento	.924	14	.224
<i>Memoria episódica visual</i>			
WMS-IV RV I	.939	14	.365
WMS-IV RV II	.872	14	.037
WMS-IV Reconocimiento	.941	14	.395
<i>Función ejecutiva</i>			
TMTA	.676	14	.000
TMTB	.893	14	.075
<i>Atención dividida</i>			
SDMT	.905	14	.113

Nota. TAVEC = Test de Aprendizaje España Complutense; CP = A Corto Plazo; CI = Facilitado por Claves; LP = A Largo Plazo; WMS-IV RV I = Reproducción Visual a Corto Plazo de la Escala de Memoria Wechsler IV; WMS-IV RV II = Reproducción Visual a Largo Plazo de la Escala de Memoria Wechsler IV; TMTA = Trail Making Test parte A; TMTB = Trail Making Test parte B; SDMT = Test de Dígitos y Símbolos.

Tabla 17C. Prueba de normalidad 2ª evaluación método neuropsicológico basado en los efectos de práctica en la semana B (n=14)

Variables	Semana B		
	Estadístico	gl	Sig.
<i>Memoria episódica verbal</i>			
TAVEC Recuerdo a CP	.939	14	.411
TAVEC Recuerdo a CP-CI	.974	14	.928
TAVEC Recuerdo a LP	.857	14	.028
TAVEC Recuerdo a LP-CI	.909	14	.152
TAVEC Reconocimiento	.827	14	.011
<i>Memoria episódica visual</i>			
WMS-IV RV I	.907	14	.145
WMS-IV RV II	.898	14	.105
WMS-IV Reconocimiento	.935	14	.360
<i>Función ejecutiva</i>			
TMTA	.802	14	.005
TMTB	.95	14	.555
<i>Atención dividida</i>			
SDMT	.915	14	.184

Nota. TAVEC = Test de Aprendizaje España Complutense; CP = A Corto Plazo; CI = Facilitado por Claves; LP = A Largo Plazo; WMS-IV RV I = Reproducción Visual a Corto Plazo de la Escala de Memoria Wechsler IV; WMS-IV RV II = Reproducción Visual a Largo Plazo de la Escala de Memoria Wechsler IV; TMTA = Trail Making Test parte A; TMTB = Trail Making Test parte B; SDMT = Test de Dígitos y Símbolos.

Tabla 18C. Prueba de homogeneidad de la varianza. 2ª evaluación método neuropsicológico basado en los efectos de práctica en la semana A (n=14)

Variables	F	gl 1	gl2	Sig
<i>Memoria episódica verbal</i>				
TAVEC Recuerdo a CP	0.613	1	13	.448
TAVEC Recuerdo a CP-CI	3.739	1	13	.075
TAVEC Recuerdo a LP	0.428	1	13	.525
TAVEC Recuerdo a LP-CI	0.496	1	13	.494
TAVEC Reconocimiento	1.354	1	13	.265
<i>Memoria episódica visual</i>				
WMS-IV RV I	1,929	1	13	.188
WMS-IV RV II	2,734	1	13	.122
WMS-IV Reconocimiento	0.183	1	13	.676
<i>Función ejecutiva</i>				
TMTA	0.016	1	13	.900
TMTB	0.008	1	13	.932
SDMT	0.782	1	13	.393

Nota. TAVEC = Test de Aprendizaje España Complutense; CP = A Corto Plazo; CI = Facilitado por Claves; LP = A Largo Plazo; WMS-IV RV I = Reproducción Visual a Corto Plazo de la Escala de Memoria Wechsler IV; WMS-IV RV II = Reproducción Visual a Largo Plazo de la Escala de Memoria Wechsler IV; TMTA = Trail Making Test parte A; TMTB = Trail Making Test parte B; SDMT = Test de Dígitos y Símbolos.

Tabla 19C. Prueba de homogeneidad de la varianza. 2ª evaluación método neuropsicológico basado en los efectos de práctica en la semana B (n=14)

Variables	F	gl 1	gl2	Sig
<i>Memoria episódica verbal</i>				
TAVEC Recuerdo a CP	0.188	1	12	.672
TAVEC Recuerdo a CP-CI	0.617	1	12	.447
TAVEC Recuerdo a LP	1.693	1	12	.218
TAVEC Recuerdo a LP-CI	0.856	1	12	.373
TAVEC Reconocimiento	0.241	1	12	.632
<i>Memoria episódica visual</i>				
WMS-IV RV I	0.542	1	12	.476
WMS-IV RV II	0.023	1	12	.883
WMS-IV Reconocimiento	0.052	1	12	.823
<i>Función ejecutiva</i>				
TMTA	0.092	1	12	.767
TMTB	0.188	1	12	.672
SDMT	1.204	1	12	.294

Nota. TAVEC = Test de Aprendizaje España Complutense; CP = A Corto Plazo; CI = Facilitado por Claves; LP = A Largo Plazo; WMS-IV RV I = Reproducción Visual a Corto Plazo de la Escala de Memoria Wechsler IV; WMS-IV RV II = Reproducción Visual a Largo Plazo de la Escala de Memoria Wechsler IV; TMTA = Trail Making Test parte A; TMTB = Trail Making Test parte B; SDMT = Test de Dígitos y Símbolos.

Tabla 20C. Prueba de normalidad 3ª evaluación método neuropsicológico basado en los efectos de práctica en la semana A (n=11)

Variables	Semana A		
	Estadístico	gl	Sig.
<i>Memoria episódica verbal</i>			
TAVEC Recuerdo a CP	.913	10	.232
TAVEC Recuerdo a CP-CI	.890	10	.117
TAVEC Recuerdo a LP	.926	10	.340
TAVEC Recuerdo a LP-CI	.930	10	.380
TAVEC Reconocimiento	.897	10	.146
<i>Memoria episódica visual</i>			
WMS-IV RV I	.972	10	.929
WMS-IV RV II	.874	10	.074
WMS-IV Reconocimiento	.914	10	.240
<i>Función ejecutiva</i>			
TMTA	.628	10	.000
TMTB	.961	10	.797
SDMT	.914	10	.243

Nota. TAVEC = Test de Aprendizaje España Complutense; CP = A Corto Plazo; CI = Facilitado por Claves; LP = A Largo Plazo; WMS-IV RV I = Reproducción Visual a Corto Plazo de la Escala de Memoria Wechsler IV; WMS-IV RV II = Reproducción Visual a Largo Plazo de la Escala de Memoria Wechsler IV; TMTA = Trail Making Test parte A; TMTB = Trail Making Test parte B; SDMT = Test de Dígitos y Símbolos.

Tabla 21C. Prueba de normalidad 3ª evaluación método neuropsicológico basado en los efectos de práctica en la semana B (n=11)

Variables	Semana B		
	Shapiro-Wilk Estadístico	gl	Sig.
<i>Memoria episódica verbal</i>			
TAVEC Recuerdo a CP	.960	10	.782
TAVEC Recuerdo a CP-CI	.898	10	.147
TAVEC Recuerdo a LP	.912	10	.228
TAVEC Recuerdo a LP-CI	.939	10	.484
TAVEC Reconocimiento	.903	10	.172
<i>Memoria episódica visual</i>			
WMS-IV RV I	.956	10	.722
WMS-IV RV II	.765	10	.004
WMS-IV Reconocimiento	.881	10	.089
<i>Función ejecutiva</i>			
TMTA	.771	10	.005
TMTB	.951	10	.657
SDMT	.939	10	.480

Nota. TAVEC = Test de Aprendizaje España Complutense; CP = A Corto Plazo; CI = Facilitado por Claves; LP = A Largo Plazo; WMS-IV RV I = Reproducción Visual a Corto Plazo de la Escala de Memoria Wechsler IV; WMS-IV RV II = Reproducción Visual a Largo Plazo de la Escala de Memoria Wechsler IV; TMTA = Trail Making Test parte A; TMTB = Trail Making Test parte B; SDMT = Test de Dígitos y Símbolos.

Tabla 22C. Prueba de homogeneidad de la varianza. 3ª evaluación método neuropsicológico basado en los efectos de práctica en la semana A (n=11)

Variables	F	gl 1	gl2	Sig
<i>Memoria episódica verbal</i>				
TAVEC Recuerdo a CP	0.013	1	10	.913
TAVEC Recuerdo a CP-CI	0.766	1	10	.402
TAVEC Recuerdo a LP	0.130	1	10	.725
TAVEC Recuerdo a LP-CI	0.012	1	10	.914
TAVEC Reconocimiento	1.852	1	10	.203
<i>Memoria episódica visual</i>				
WMS-IV RV I	0.898	1	10	.366
WMS-IV RV II	0.001	1	10	.980
WMS-IV Reconocimiento	0.784	1	10	.397
<i>Función ejecutiva</i>				
TMTA	0.056	1	10	.817
TMTB	1.521	1	10	.246
SDMT	1.444	1	10	.257

Nota. TAVEC = Test de Aprendizaje España Complutense; CP = A Corto Plazo; CI = Facilitado por Claves; LP = A Largo Plazo; WMS-IV RV I = Reproducción Visual a Corto Plazo de la Escala de Memoria Wechsler IV; WMS-IV RV II = Reproducción Visual a Largo Plazo de la Escala de Memoria Wechsler IV; TMTA = Trail Making Test parte A; TMTB = Trail Making Test parte B; SDMT = Test de Dígitos y Símbolos.

Tabla 23C. Prueba de homogeneidad de la varianza. 3ª evaluación método neuropsicológico basado en los efectos de práctica en la semana B (n=11)

Variables	F	gl 1	gl2	Sig
<i>Memoria episódica verbal</i>				
TAVEC Recuerdo a CP	0.723	1	10	.415
TAVEC Recuerdo a CP-CI	0.058	1	10	.815
TAVEC Recuerdo a LP	0.418	1	10	.533
TAVEC Recuerdo a LP-CI	0.252	1	10	.627
TAVEC Reconocimiento	1.067	1	10	.326
<i>Memoria episódica visual</i>				
WMS-IV RV I	0.102	1	10	.756
WMS-IV RV II	0.943	1	10	.354
WMS-IV Reconocimiento	0.600	1	10	.457
<i>Función ejecutiva</i>				
TMTA	0.372	1	10	.556
TMTB	0.010	1	10	.923
SDMT	1.166	1	10	.306

Nota. TAVEC = Test de Aprendizaje España Complutense; CP = A Corto Plazo; CI = Facilitado por Claves; LP = A Largo Plazo; WMS-IV RV I = Reproducción Visual a Corto Plazo de la Escala de Memoria Wechsler IV; WMS-IV RV II = Reproducción Visual a Largo Plazo de la Escala de Memoria Wechsler IV; TMTA = Trail Making Test parte A; TMTB = Trail Making Test parte B; SDMT = Test de Dígitos y Símbolos.

Tabla 24C. Prueba de normalidad para el número de pruebas por debajo del punto de corte por dominio cognitivo. 1ª evaluación método neuropsicológico actuarial restrictivo (n=24)

Variables	Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.
Número de pruebas por debajo del punto de corte en el dominio Aprendizaje y Memoria Episódica Verbal	0,774	24	.000
Número de pruebas por debajo del punto de corte en el dominio Función Ejecutiva	0,713	24	.000
Número de pruebas por debajo del punto de corte en el para el dominio Praxias	0,710	24	.000
Número de pruebas por debajo del punto de corte en el dominio Gnosias	0,982	24	.926
Número de pruebas por debajo del punto de corte en el dominio Lenguaje	0,913	24	.041

Tabla 25C. Prueba de homogeneidad de la varianza para el número de pruebas por debajo del punto de corte. 1ª evaluación del método neuropsicológico actuarial restrictivo (n=24)

	Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
Número de pruebas por debajo del punto de corte en el dominio Aprendizaje y Memoria Episódica Verbal	0,747	1	22	.397
Número de pruebas por debajo del punto de corte en el dominio Función Ejecutiva	2,404	1	22	.135
Número de pruebas por debajo del punto de corte en el para el dominio Praxias	0,041	1	22	.840
Número de pruebas por debajo del punto de corte en el dominio Gnosias	. ^b			
Número de pruebas por debajo del punto de corte en el dominio Lenguaje	0,681	1	22	.418

Nota. ^b No hay suficientes parejas de dispersión/nivel exclusivas para calcular el estadístico de Levene.

Tabla 26C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-E (n=17) en el dominio cognitivo aprendizaje y memoria episódica verbal. 1ª evaluación del método neuropsicológico actuarial restrictivo

Participante	AT (z)	REC-CP (z)	REC-CP-CL (z)	REC-LP (z)	REC-LP-CL (z)	RECO (z)
17	1.00	0.00	-1.00	0.00	0.00	1.00
25	0.00	-2.00	-2.00	-2.00	-2.00	0.00
26	0.00	0.00	-2.00	0.00	0.00	0.00
28	1.00	0.00	1.00	1.00	1.00	1.00
30	2.00	1.00	2.00	1.00	1.00	0.00
34	-2.00	-2.00	-2.00	-1.00	-2.00	-3.00
46	1.00	0.00	-1.00	0.00	0.00	-2.00
50	0.00	0.00	-1.00	0.00	-1.00	1.00
52	-1.00	0.00	-2.00	-2.00	-1.00	-1.00
53	0.00	0.00	-1.00	0.00	0.00	0.00
56	0.00	0.00	0.00	-1.00	0.00	1.00
60	0.00	-2.00	-1.00	-1.00	-1.00	1.00
63	-1.00	0.00	0.00	0.00	-1.00	1.00
76	2.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
77	0.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
78	-2.00	-2.00	-2.00	-1.00	0.00	1.00
88	1.00	1.00	0.00	1.00	1.00	1.00

Nota. En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte -1.50. Todas las medidas incluidas pertenecen al Test Aprendizaje Verbal España Complutense (TAVEC). AT = Aprendizaje Total; REC-CP = Recuerdo A Corto Plazo; REC-CP-CL = Recuerdo a Corto Plazo facilitado por Claves; REC-LP = Recuerdo a Largo Plazo; REC-LP-CL = Recuerdo a Largo Plazo facilitado por Claves; RECO = Reconocimiento.

Tabla 27C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-C (n=7) en el dominio cognitivo aprendizaje y memoria episódica verbal. 1ª evaluación del método neuropsicológico actuarial restrictivo

Participante	AT (z)	REC-CP (z)	REC-CP-CL (z)	REC-LP (z)	REC-LP-CL (z)	RECO (z)
6	-1.00	-2.00	-1.00	-1.00	-1.00	0.00
7	0.00	-2.00	-1.00	-2.00	-2.00	-1.00
31	-1.00	-2.00	-1.00	-1	-2.00	-3.00
38	0.00	0.00	-1.00	-1.00	-1.00	1.00
51	-3.00	-3.00	-3.00	-3.00	-3.00	0.00
55	-1.00	-1.00	-2.00	-1.00	0.00	1.00
75	-2.00	-2.00	-3.00	-3.00	-3.00	0.00

Nota. En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte -1.50. Todas las medidas incluidas pertenecen al Test Aprendizaje Verbal España Complutense (TAVEC). AT = Aprendizaje Total; REC-CP = Recuerdo A Corto Plazo; REC-CP-CL = Recuerdo a Corto Plazo facilitado por Claves; REC-LP = Recuerdo a Largo Plazo; REC-LP-CL = Recuerdo a Largo Plazo facilitado por Claves; RECO = Reconocimiento.

Tabla 28C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-E (n=17) en el dominio cognitivo función ejecutiva. 1ª evaluación del método neuropsicológico actuarial restrictivo

Participante	TMTA (z)	TMTB (z)	FLU- FON-P (z)	SEC-POS- MI (z)	SEC-POS- MD (z)
17	0.00	0.00	-0.33	1.33	-1.66
25	1.50	0.00	0.00	-1.66	-1.66
26	0.00	1.83	-1.33	-1.66	-1.66
28	0.00	0.00	2.66	0.66	-1.66
30	0.30	0.88	0.00	1.66	1.66
34	-1.00	0.00	-2.33	-1.66	1.66
46	-0.33	-0.66	0.00	-1.33	-0.66
50	0.00	-0.33	0.00	-1.66	-1.66
52	0.66	0.66	-1.00	1.00	-0.66
53	0.00	0.00	1.00	-1.66	-1.66
56	2.00	-0.33	0.00	1.66	0.66
60	2.66	2.33	0.66	1.33	1.33
63	1.00	0.00	-1.00	1.66	1.66
76	0.33	1.66	-0.66	1.66	0.66
77	0.66	0.00	0.66	1.33	1.33
78	0.33	0.33	-0.66	1.66	1.66
88	1.66	1.66	0.33	1.66	0.66

Nota. En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte -1.50. TMTA = Trail Making Test parte A; TMTB = Trail Making Test parte B; FLU-FON-P = Fluencia Fonética letra "P"; SEC-POS-MI = Secuencia de Posturas Mano Izquierda; SEC-POS-MD = Secuencia de Posturas Mano Derecha.

Tabla 29C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-C (n=7) en el dominio cognitivo función ejecutiva. 1ª evaluación del método neuropsicológico actuarial restrictivo

Participante	TMTA (z)	TMTB (z)	FLU- FON-P (z)	SEC- POS-MI (z)	SEC- POS-MD (z)
6	-1.00	0.00	-1.33	-1.66	0.66
7	0.00	0.00	0.00	-1.66	-1.66
31	1.33	1.00	-0.33	-1.66	-1.66
38	1.66	-0.33	-1.00	-1.66	-1.66
51	-0.66	0.33	-1.33	-1.66	-1.66
55	1.66	-0.66	-0.66	-2.00	-2.00
75	0.00	-0.33	-0.66	-2.00	-1.66

Nota. En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte -1.50. TMTA = Trail Making Test parte A; TMTB = Trail Making Test parte B; FLU-FON-P = Fluencia Fonética letra "P"; SEC-POS-MI = Secuencia de Posturas Mano Izquierda; SEC-POS-MD = Secuencia de Posturas Mano Derecha.

Tabla 30C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-E (n=17) en el dominio cognitivo praxias. 1ª evaluación del método neuropsicológico actuarial restrictivo

PARTICIPANTE	GS a la orden MI (z)	GS a la orden MD (z)	GS imitación MI (z)	GS imitación MD (z)	Mímica a la orden MI (z)	Mímica a la orden MD (z)	Mímica a la imitación MI (z)	Mímica a la imitación MD (z)	Imitación de posturas MI (z)	Imitación de posturas MD (z)	Imitación de posturas bilateral (z)
17	-0.66	-1.66	-2.00	-1.66	1.00	1.00	1.00	1.00	-1.66	-1.66	-2.00
25	1.00	1.00	1.00	1.00	-0.66	-0.66	-1.00	1.00	1.00	1.00	-0.66
26	-1.00	1.00	-0.66	-0.66	-1.00	-1.00	-1.00	-0.66	-1.00	-0.66	1.00
28	1.00	1.00	1.00	1.00	-1.00	-1.00	-1.00	1.00	-1.66	1.00	-0.66
30	1.00	1.00	1.00	-1.00	-1.00	-1.00	-1.00	-1.00	1.00	1.00	-1.66
34	1.00	1.00	-1.66	-1.66	-1.66	-1.66	-1.00	-1.00	-1.66	-1.66	-1.66
46	1.00	1.00	-1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	-0.66	-1.00
50	1.00	1.00	1.00	1.00	-1.00	-1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	-1.66
52	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	-1.66
53	1.00	1.00	-0.66	-1.00	-1.66	-1.66	-1.00	-0.66	-1.00	-1.66	-2.00
56	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	-1.66
60	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	-0.66	1.00	-1.00
63	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	-0.66
76	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	-0.66
77	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	-1.00	-1.00	1.00	1.00	-1.00
78	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	-1.66
88	1.00	1.00	-1.00	-1.00	-0.66	-1.66	1.00	1.00	1.00	1.00	-2.00

Nota. En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte -1.50. GS = Gesto Simbólico; MI = Mano Izquierda; MD = Mano Derecha.

Tabla 31C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-C (n=7) en el dominio cognitivo praxias. 1ª evaluación del método neuropsicológico actuarial restrictivo

Nota. En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte -1.50. GS = Gesto

PARTICIPANTE	GS a la orden MI (z)	GS a la orden MD (z)	GS imitación MI (z)	GS imitación MD (z)	Mímica a la orden MI (z)	Mímica a la orden MD (z)	Mímica a la imitación MI (z)	Mímica a la imitación MD (z)	Imitación de posturas MI (z)	Imitación de posturas MD (z)	Imitación de posturas bilateral (z)
6	1.00	1.00	-1.00	-1.00	1.00	1.00	-1.00	-1.00	-1.00	-0.66	-1.00
7	1.00	1.00	1.00	1.00	-1.66	-0.66	1.00	1.00	1.00	1.00	-1.66
31	1.00	1.00	1.00	-0.66	1.00	1.00	1.00	1.00	-0.66	1.00	-0.66
38	1.00	1.00	1.00	1.00	-0.66	-0.66	1.00	1.00	1.00	1.00	-2.00
51	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	-1.00	1.00	1.00	1.00	-1.00
55	1.00	1.00	-0.66	1.00	1.00	1.00	-1.00	-1.00	1.00	1.00	-1.66
75	-1.00	-1.00	-1.00	-1.00	-1.00	-1.00	-1.66	-1.66	-1.66	-1.66	-2.00

Simbólico; MI = Mano Izquierda; MD = Mano Derecha.

Tabla 32C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-E (n=17) en el dominio cognitivo gnosis. 1ª evaluación del método neuropsicológico actuarial restrictivo

Participante	15-O (z)
17	-1.66
25	-2.00
26	-1.66
28	-1.66
30	-1.66
34	-1.66
46	-1.33
50	-1.33
52	-1.51
53	-1.66
56	-1.66
60	-0.66
63	-1.66
76	1.00
77	-0.66
78	-1.66
88	-1.66

Nota. En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte -1.50. 15-O = Test de los 15 Objetos.

Tabla 33C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-C (n=7) en el dominio cognitivo gnosis. 1ª evaluación del método neuropsicológico actuarial restrictivo

Participante	15-O (z)
6	-2.00
7	-2.00
31	-1.66
38	-1.66
51	-1.66
55	-2.00
75	-1.66

Nota. En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte -1.50. 15-O = Test de los 15 Objetos.

Tabla 34C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-E (n=17) en el dominio cognitivo lenguaje. 1ª evaluación del método neuropsicológico actuarial restrictivo

FS Animales (z)	FS Plantas (z)	FS Prendas de vestir (z)	FS Medios de Transporte
-1.51	-1.51	-2.00	-1.33
-1.51	-1.33	-1.33	-1.33
-2.00	-1.51	-1.51	-1.00
-1.33	-1.33	-1.51	-0.66
-1.33	-1.33	-1.00	-1.00
-1.51	-2.00	-1.51	-1.33
-1.51	-0.66	-1.33	-1.00
-2.00	-1.33	-1.51	-0.33
-1.51	-1.51	-0.66	-0.66
-2.00	-2.00	-2.00	-0.66
0.00	-2.00	-1.00	-0.33
0.00	-0.33	-1.00	0.00
-1.33	-2.00	-1.51	-1.00
-1.51	-2.00	-1.51	-1.00
-1.51	-1.30	-1.00	0.00
-1.00	-1.33	-1.51	-1.00
-1.00	-1.51	-1.33	0.00

Nota. En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte -1.50. FS = Fluencia Semántica.

Tabla 35C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-C (n=7) en el dominio cognitivo lenguaje. 1ª evaluación del método neuropsicológico actuarial restrictivo

FS Animales (z)	FS Plantas (z)	FS Prendas de vestir (z)	FS Medios de Transporte (z)
-1.51	-2.00	-2.00	-1.51
-1.00	-1.51	-1.33	-0.66
-1.51	-2.00	0.00	-1.00
-1.51	-1.51	-1.00	-0.33
-1.33	-1.51	-1.51	-1.00
-2.00	-1.51	-1.33	-1.33
-2.00	-1.51	-2.00	-1.33

Nota. En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte -1.50. FS = Fluencia Semántica.

Tabla 36C. Prueba de normalidad para el número de pruebas por debajo del punto de corte por dominio cognitivo. 2ª evaluación método neuropsicológico actuarial restrictivo (n=22)

	Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.
Número de pruebas por debajo del punto de corte en el dominio Aprendizaje y Memoria Episódica Verbal	0,813	22	.001
Número de pruebas por debajo del punto de corte en el dominio Función Ejecutiva	0,738	22	.000
Número de pruebas por debajo del punto de corte en el dominio praxias	0,69	22	.000
Número de pruebas por debajo del punto de corte en el dominio gnosias	0,561	22	.000
Número de pruebas por debajo del punto de corte en el dominio lenguaje	0,893	22	.022

Tablas 37C. Prueba de homogeneidad de la varianza para el número de pruebas por debajo del punto de corte. 2ª evaluación del método neuropsicológico actuarial restrictivo (n=22)

	Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
Número de pruebas por debajo del punto de corte en el dominio Aprendizaje y Memoria Episódica Verbal	1,014	1	20	.326
Número de pruebas por debajo del punto de corte en el dominio Función Ejecutiva	0,010	1,000	20,000	.919
Número de pruebas por debajo del punto de corte en el dominio praxias	0,610	1	20	.444
Número de pruebas por debajo del punto de corte en el dominio gnosias	. ^b			
Número de pruebas por debajo del punto de corte en el dominio lenguaje	1,904	1	20	.188

Nota. PC = Punto de Corte.

^b No hay suficientes parejas de dispersión/nivel exclusivas para calcular el estadístico de Levene.

Tabla 38C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-E (n=15) en el dominio cognitivo aprendizaje y memoria episódica verbal. 2ª evaluación del método neuropsicológico actuarial restrictivo

Participante	AT (z)	REC-CP (z)	REC-CP-CL (z)	REC-LP (z)	REC-LP-CL (z)	RECO (z)
17	-1.00	-2.00	-2.00	-2.00	-2.00	1.00
26	0.00	-1.00	-2.00	-1.00	0.00	0.00
28	1.00	1.00	1.00	-1.00	0.00	-2.00
30	2.00	2.00	-1.00	1.00	1.00	1.00
34	-1.00	-2.00	1.00	-2.00	0.00	-1.00
46	0.00	-1.00	-1.00	0.00	-1.00	-3.00
50	0.00	1.00	-1.00	0.00	-1.00	1.00
53	1.00	0.00	0.00	-1.00	0.00	0.00
56	0.00	-3.00	0.00	0.00	-1.00	1.00
60	1.00	0.00	-1.00	0.00	0.00	1.00
63	-1.00	0.00	0.00	0.00	-1.00	1.00
76	2.00	-3.00	1.00	1.00	1.00	1.00
77	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	1.00
78	0.00	-3.00	-1.00	-1.00	-1.00	0.00
88	1.00	0.00	0.00	-1.00	1.00	1.00

Nota. En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte -1.50. Todas las medidas incluidas pertenecen al Test Aprendizaje Verbal España Complutense (TAVEC). AT = Aprendizaje Total; REC-CP = Recuerdo A Corto Plazo; REC-CP-CL = Recuerdo a Corto Plazo facilitado por Claves; REC-LP = Recuerdo a Largo Plazo; REC-LP-CL = Recuerdo a Largo Plazo facilitado por Claves; RECO = Reconocimiento.

Tabla 39C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-C (n=7) en el dominio cognitivo aprendizaje y memoria episódica verbal. 2ª evaluación del método neuropsicológico actuarial restrictivo

Participante	AT (z)	REC-CP (z)	REC-CP-CL (z)	REC-LP (z)	REC-LP-CL (z)	RECO (z)
6	-1.00	-1.00	-1.00	-1.00	0.00	0.00
7	-1.00	-2.00	-2.00	-2.00	-2.00	1.00
31	-1.00	-1.00	-2.00	-2.00	-2.00	1.00
38	-1.00	-2.00	-2.00	-1.00	-2.00	-1.00
51	-1.00	-1.00	-2.00	-1.00	-2.00	1.00
55	-1.00	-1.00	0.00	-2.00	-1.00	1.00
75	-1.00	-3.00	-2.00	-3.00	-3.00	0.00

Nota. En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte -1.50. Todas las medidas incluidas pertenecen al Test Aprendizaje Verbal España Complutense (TAVEC). AT = Aprendizaje Total; REC-CP = Recuerdo A Corto Plazo; REC-CP-CL = Recuerdo a Corto Plazo facilitado por Claves; REC-LP = Recuerdo a Largo Plazo; REC-LP-CL = Recuerdo a Largo Plazo facilitado por Claves; RECO = Reconocimiento.

Tabla 40C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-E (n=15) en el dominio cognitivo función ejecutiva. 2ª evaluación del método neuropsicológico actuarial restrictivo

PARTICIPANTE	TMTA (z)	TMTB (z)	Fluencia fonética (z)	Secuencia Posturas MI (z)	Secuencia Posturas MD (z)
17	-2.66	-	-0.33	3.66	-0.33
26	0.00	0.00	-3.00	-2.00	-2.00
28	1.66	1.00	0.66	-0.66	-2.00
30	0.66	1.00	-0.33	-0.33	-0.33
34	-1.66	-	-0.66	-1.66	-1.66
46	-1.00	-1.00	0.33	-1.33	-0.66
50	-0.66	-0.66	0.00	-1.33	-1.33
53	-0.33	-	0.33	-1.66	-1.66
56	2.66	0.00	-0.33	-1.33	-1.33
60	2.66	2.66	0.00	1.00	1.00
63	1.33	0.00	-1.00	-1.33	-1.33
76	0.33	1.66	0.00	-1.33	-1.33
77	0.00	0.00	0.33	1.33	1.33
78	0.00	0.33	1.00	1.00	1.00
88	1.33	2.00	0.66	1.00	1.00

Nota. En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte -1.50. TMTA = Trail Making Test parte A; TMTB = Trail Making Test parte B; FLU-FON-P = Fluencia Fonética letra "P"; SEC-POS-MI = Secuencia de Posturas Mano Izquierda; SEC-POS-MD = Secuencia de Posturas Mano Derecha.

Tabla 41C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-C (n=7) en el dominio cognitivo función ejecutiva. 2ª evaluación del método neuropsicológico actuarial restrictivo

PARTICIPANTE	TMTA (z)	TMTB (z)	Fluencia fonética (z)	Secuencia Posturas MI (z)	Secuencia Posturas MD (z)
6	-1.00	1.00	-2.00	-1.33	-1.33
7	-1.33	1.00	-0.33	-1.33	-1.33
31	1.00	1.33	0.00	-1.66	-1.33
38	0.66	0.33	0.33	-1.33	-1.33
51	-1.33	-0.66	-2.66	-1.66	-2.33
55	-1.33	1.00	-0.33	-1.66	-1.66
75	-0.33	0.00	0.00	-1.66	-1.33

Nota. En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte -1.50. TMTA = Trail Making Test parte A; TMTB = Trail Making Test parte B; FLU-FON-P = Fluencia Fonética letra "P"; SEC-POS-MI = Secuencia de Posturas Mano Izquierda; SEC-POS-MD = Secuencia de Posturas Mano Derecha.

Tabla 42C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-E (n=15) en el dominio cognitivo praxias. 2ª evaluación del método neuropsicológico actuarial restrictivo

PARTICIPANTE	GS a la orden MI (z)	GS a la orden MD (z)	GS imitación MI (z)	GS imitación MD (z)	Mímica a la orden MI (z)	Mímica a la orden MD (z)	Mímica a la imitación MI (z)	Mímica a la imitación MD (z)	Imitación de posturas MI (z)	Imitación de posturas MD (z)	Imitación de posturas bilateral (z)
17	1.00	1.00	1.00	1.00	-2.00	-2.00	-1.66	-1.66	-2.00	0.00	0.00
26	1.00	1.00	-0.66	-0.66	-1.33	-1.33	-1.00	-1.00	-1.00	1.00	-1.33
28	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	-1.66
30	1.00	1.00	9.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	-0.66
34	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	-0.66
46	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
50	1.00	1.00	1.00	1.00	-1.00	-1.00	1.00	1.00	-1.00	1.00	-1.66
53	1.00	1.00	-1.00	-1.00	-1.66	-1.66	-0.66	-0.66	1.00	1.00	-2.00
56	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	-1.00	-0.66
60	1.00	1.00	1.00	1.00	-1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
63	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
76	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
77	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	-1.00	1.00	1.00	1.00	-1.00	-2.00
78	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	-1.00	-1.00	-1.33
88	1.00	1.00	-1.00	-1.00	1.00	-1.66	-1.00	1.00	-1.00	-1.00	-2.00

Nota. En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte -1.50. GS = Gesto Simbólico; MI = Mano Izquierda; MD = Mano Derecha.

Tabla 43C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-C (n=7) en el dominio cognitivo praxias. 2ª evaluación del método neuropsicológico actuarial restrictivo

PARTICIPANTE	GS a la orden MI (z)	GS a la orden MD (z)	GS imitación MI (z)	GS imitación MD (z)	Mímica a la orden MI (z)	Mímica a la orden MD (z)	Mímica a la imitación MI (z)	Mímica a la imitación MD (z)	Imitación de posturas MI (z)	Imitación de posturas MD (z)	Imitación de posturas bilateral (z)
6	1.00	1.00	-2.00	-2.00	1.00	1.00	-2.00	-2.00	1.00	1.00	-1.66
7	1.00	1.00	1.00	1.00	-0.66	-0.66	1.00	-1.00	1.00	1.00	-1.66
31	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	-0.66
38	-1.00	-1.00	-1.66	-1.66	1.00	1.00	-1.66	-1.66	-1.00	-1.00	-1.66
51	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	-1.66
55	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	-1.00	-1.00	-1.00	1.00	-0.66
75	1.00	1.00	1.00	1.00	-1.00	-1.00	1.00	1.00	-1.66	1.00	-1.33

Nota. En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte -1.50. GS = Gesto Simbólico; MI = Mano Izquierda; MD = Mano Derecha.

Tabla 44C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-E (n=15) en el dominio cognitivo gnosias. 2ª evaluación del método neuropsicológico actuarial restrictivo

Participante	15-O (z)
17	-2.00
26	-1.66
28	-1.66
30	-0.66
34	-1.66
46	-1.33
50	-1.66
53	-2.00
56	-1.33
60	0.00
63	-1.66
76	1.00
77	-0.66
78	-1.66
88	-1.66

Nota. En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte -1.50. 15-O = Test de los 15 Objetos.

Tabla 45C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-C (n=7) en el dominio cognitivo gnosias. 2ª evaluación del método neuropsicológico actuarial restrictivo

Participante	15-O (z)
6	-2.00
7	-2.00
31	-1.66
38	-1.66
51	-1.66
55	-2.00
75	-1.66

Nota. En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte -1.50. 15-O = Test de los 15 Objetos.

Tabla 46C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-E (n=15) en el dominio cognitivo lenguaje. 2ª evaluación del método neuropsicológico actuarial restrictivo

Participante	FS	FS	FS	FS
	Animales (z)	Plantas (z)	Prendas de vestir (z)	Medios de Transporte (z)
17	-2.00	-2.00	-2.00	-2.00
26	-1.51	-2.00	-2.00	-1.33
28	-0.66	-1.33	-1.33	-0.50
30	-1.33	-1.33	-1.51	-0.66
34	-2.00	-2.00	-1.51	-0.33
46	-2.00	-1.51	-1.33	-0.66
50	-1.51	-1.33	-1.33	-0.33
53	-2.00	-2.00	-1.51	-1.33
56	-1.00	-1.00	-1.33	-0.66
60	0.00	-0.33	-1.33	-0.33
63	-1.00	-2.00	-1.51	-1.33
76	-1.51	-2.00	-1.51	-1.33
77	-0.33	-1.33	0.00	-0.33
78	-0.66	-1.33	-1.00	-1.00
88	-1.00	-1.51	-1.33	0.00

Nota. En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte -1.50. FS = Fluencia Semántica.

Tabla 47C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-C (n=7) en la 2ª evaluación del método neuropsicológico actuarial restrictivo

Participante	FS	FS	FS	FS
	Animales (z)	Plantas (z)	Prendas de vestir (z)	Medios de Transporte (z)
6	-2.00	-1.33	-1.51	-1.33
7	-2.00	-2.00	-2.00	-1.51
31	-1.51	-1.33	-1.51	-1.00
38	-2.00	-1.33	-1.51	-1.33
51	-2.00	-2.00	-1.51	-1.33
55	-2.00	-2.00	-2.00	-1.00
75	-1.51	-1.51	-2.00	-1.51

Nota. En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte -1.50. FS = Fluencia Semántica.

Tabla 48C. Prueba de normalidad para número de pruebas por debajo del punto de corte por dominio cognitivo. 3ª evaluación método neuropsicológico actuarial restrictivo (n=19)

	Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.
Número de pruebas por debajo del punto de corte en el dominio Aprendizaje y Memoria Episódica Verbal	0.687	20	.000
Número de pruebas por debajo del punto de corte en el dominio Función Ejecutiva	0.825	20	.000
Número de pruebas por debajo del punto de corte en el dominio praxias	0.738	20	.000
Número de pruebas por debajo del punto de corte en el dominio gnosias	0.236	20	.000
Número de pruebas por debajo del punto de corte en el dominio lenguaje	0.898	20	.038

Tabla 49C. Prueba de homogeneidad de la varianza del número de pruebas por debajo del punto de corte. 3ª evaluación método neuropsicológico actuarial restrictivo (n=19)

	Estadístico de Levene			Sig.
	de Levene	gl1	gl2	
Número de pruebas por debajo del punto de corte en el dominio Aprendizaje y Memoria Episódica Verbal	2.652	1	18	.120
Número de pruebas por debajo del punto de corte en el dominio Función Ejecutiva	2.441	1	18	.136
Número de pruebas por debajo del punto de corte en el dominio Praxias	0.045	1	18	.834
Número de pruebas por debajo del punto de corte en el dominio Gnosias	. ^b			
Número de pruebas por debajo del punto de corte en el dominio dominio Lenguaje	0.003	1	18	.958

Nota. PC = Punto de Corte.

^b No hay suficientes parejas de dispersión/nivel exclusivas para calcular el estadístico de Levene.

Tabla 50C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-E (n=12) en el dominio cognitivo aprendizaje y memoria episódica verbal. 3ª evaluación del método neuropsicológico actuarial restrictivo

Participante	AT (z)	REC-CP (z)	REC-CP-CL (z)	REC-LP (z)	REC-LP-CL (z)	RECO (z)
17	-2.00	-2.00	-2.00	-2.00	-2.00	1.00
26	-1.00	-2.00	-2.00	1.00	1.00	-1.00
28	0.00	0.00	-1.00	-1.00	0.00	-1.00
30	3.00	2.00	2.00	1.00	1.00	1.00
46	0.00	-1.00	-1.00	0.00	0.00	1.00
50	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.00
53	1.00	1.00	-1.00	0.00	0.00	-1.00
56	1.00	1.00	2.00	1.00	1.00	1.00
60	1.00	0.00	0.00	-1.00	0.00	1.00
77	3.00	2.00	2.00	2.00	2.00	1.00
78	0.00	-1.00	-1.00	-1.00	0.00	1.00
88	1.00	0.00	0.00	1.00	1.00	1.00

Nota. En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte -1.50. Todas las medidas incluidas pertenecen al Test Aprendizaje Verbal España Complutense (TAVEC). AT = Aprendizaje Total; REC-CP = Recuerdo A Corto Plazo; REC-CP-CL = Recuerdo a Corto Plazo facilitado por Claves; REC-LP = Recuerdo a Largo Plazo; REC-LP-CL = Recuerdo a Largo Plazo facilitado por Claves; RECO = Reconocimiento.

Tabla 51C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-C (n=7) en el dominio cognitivo aprendizaje y memoria episódica verbal. 3ª evaluación del método neuropsicológico actuarial restrictivo

Participante	AT (z)	REC-CP (z)	REC-CP-CL (z)	REC-LP (z)	REC-LP-CL (z)	RECO (z)
6	-1.00	-2.00	-1.00	-2.00	-2.00	1.00
7	-1.00	-2.00	-1.00	-2.00	-1.00	1.00
31	-2.00	-2.00	-1.00	-2.00	-2.00	0.00
38	-2.00	-2.00	-2.00	-2.00	-2.00	-2.00
51	-1.00	-2.00	-2.00	-1.00	-1.00	1.00
55	1.00	-1.00	0.00	0.00	0.00	1.00
75	-2.00	-3.00	-3.00	-3.00	-4.00	-3.00

Nota. En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte -1.50. Todas las medidas incluidas pertenecen al Test Aprendizaje Verbal España Complutense (TAVEC). AT = Aprendizaje Total; REC-CP = Recuerdo A Corto Plazo; REC-CP-CL = Recuerdo a Corto Plazo facilitado por Claves; REC-LP = Recuerdo a Largo Plazo; REC-LP-CL = Recuerdo a Largo Plazo facilitado por Claves; RECO = Reconocimiento.

Tabla 52C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-E (n=12) en el dominio cognitivo función ejecutiva. 3ª evaluación del método neuropsicológico actuarial restrictivo

Participante	TMTA (z)	TMTB (z)	FLU- FON-P (z)	SEC-POS- MI (z)	SEC-POS- MD (z)
17	-1.66	-	-0.33	1.00	1.00
26	-1.33	-1.00	-2.66	-1.66	-1.66
28	1.33	0.66	1.33	-0.66	-1.33
30	0.66	0.33	-0.33	1.33	1.33
46	0.00	-3.00	1.00	1.33	1.33
50	-1.00	-1.33	0.33	-1.66	-0.33
53	0.00	-	0.33	-2.00	-2.00
56	1.00	1.33	0.66	1.00	1.00
60	2.33	2.33	-0.66	-2.00	-2.00
77	0.66	0.00	0.33	1.00	-0.66
78	2.66	1.33	0.33	-1.33	-1.33
88	1.00	1.33	0.33	-1.33	-1.33

Nota. En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte -1.50. TMTA = Trail Making Test parte A; TMTB = Trail Making Test parte B; FLU-FON-P = Fluencia Fonética letra "P"; SEC-POS-MI = Secuencia de Posturas Mano Izquierda; SEC-POS-MD = Secuencia de Posturas Mano Derecha; - = No aplicable.

Tabla 53C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-C (n=7) en el dominio cognitivo función ejecutiva. 3ª evaluación del método neuropsicológico actuarial restrictivo

Participante	TMTA (z)	TMTB (z)	FLU- FON-P (z)	SEC-POS- MI (z)	SEC-POS- MD (z)
6	-1.00	-1.33	-1.33	-2.00	-2.00
7	-1.00	-1.00	0.00	-2.66	-2.66
31	1.33	0.33	0.66	-2.00	-2.00
38	-1.00	0.33	0.00	-2.00	-2.00
51	0.33	-	-0.33	-2.00	-2.00
55	-1.33	0.00	-0.66	-2.00	-2.00
75	0.66	-	-1.00	1.00	1.00

Nota. En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte -1.50. TMTA = Trail Making Test parte A; TMTB = Trail Making Test parte B; FLU-FON-P = Fluencia Fonética letra "P"; SEC-POS-MI = Secuencia de Posturas Mano Izquierda; SEC-POS-MD = Secuencia de Posturas Mano Derecha; - = No aplicable.

Tabla 54C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-E (n=12) en el dominio cognitivo lenguaje. 3ª evaluación del método neuropsicológico actuarial restrictivo

Participantes	FS	FS	FS	FS
	Animales (z)	Plantas (z)	Prendas de vestir (z)	Medios de Transporte (z)
17	-2.00	-2.00	-2.00	-1.51
26	-1.51	-1.51	-1.51	-1.33
28	-0.66	-1.51	-0.33	-0.66
30	-1.33	-1.51	-1.51	-0.66
46	-2.00	-1.51	-1.51	-1.00
50	-1.33	-1.51	-1.51	-0.66
53	-2.00	-2.00	-1.51	-1.33
56	-1.33	-1.51	-1.51	-0.66
60	-0.66	0.00	-1.00	0.00
77	-1.00	-1.33	-1.00	-0.33
78	-1.00	-0.33	-1.51	-0.66
88	-1.00	-1.33	-1.51	-0.33

Nota. En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte -1.50. FS = Fluencia Semántica.

Tabla 55C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-C (n=7) en el dominio cognitivo lenguaje. 3ª evaluación del método neuropsicológico actuarial restrictivo

Participante	FS	FS	FS	FS
	Animales (z)	Plantas (z)	Prendas de vestir (z)	Medios de Transporte (z)
6	-2.00	-2.00	-2.00	-0.66
7	-2.00	-2.00	-1.51	-1.33
31	-1.33	-2.00	-1.51	-0.33
38	-2.00	-2.00	-2.00	-1.33
51	-1.00	-1.51	-1.51	-1.33
55	-2.00	-1.51	-1.51	-1.33
75	-1.51	-2.00	-2.00	-2.00

Nota. En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte -1.50. En verde puntuaciones que superaron el punto de corte FS = Fluencia Semántica.

Tabla 56C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-E (n=12) en el dominio cognitivo praxias. 3ª evaluación del método neuropsicológico actuarial restrictivo

	GS a la orden MI (z)	GS a la orden MD (z)	GS imitación MI (z)	GS imitación MD (z)	Mímica a la orden MI (z)	Mímica a la orden MD (z)	Mímica a la imitación MI (z)	Mímica a la imitación MD (z)	Imitación de posturas MI (z)	Imitación de posturas MD (z)	Imitación de posturas bilateral (z)
PARTICIPANTE											
17	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
26	-1.66	-1.66	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
28	-0.66	-1.33	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
30	1.33	1.33	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
46	1.33	1.33	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
50	-1.66	-0.33	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
53	-2.00	-2.00	1.00	-1.33	1.00	1.00	-1.66	-2.00	1.00	1.00	-1.00
56	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
60	-2.00	-2.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
77	1.00	-0.66	1.00	1.00	-1.00	-1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
78	-1.33	-1.33	1.00	1.00	1.00	1.00	-1.00	1.00	1.00	1.00	-1.00
88	-1.33	-1.33	1.00	1.00	-0.33	-0.33	-1.66	-0.33	-0.33	-0.33	-1.00

Nota. En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte -1.50. GS = Gesto Simbólico; MI = Mano Izquierda; MD = Mano Derecha.

Tabla 57C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-C (n=7) en el dominio cognitivo praxias. 3ª evaluación del método neuropsicológico actuarial restrictivo

	GS a la orden MI (z)	GS a la orden MD (z)	GS imitación MI (z)	GS imitación MD (z)	Mímica a la orden MI (z)	Mímica a la orden MD (z)	Mímica a la imitación MI (z)	Mímica a la imitación MD (z)	Imitación de posturas MI (z)	Imitación de posturas MD (z)	Imitación de posturas bilateral (z)
PARTICIPANTE											
6	-2.00	-2.00	-1.00	-1.00	1.00	1.00	1.00	-0.66	-1.66	-1.66	1.00
7	-2.66	-2.66	1.00	1.00	-2.00	-1.66	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
31	-2.00	-2.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
38	-2.00	-2.00	1.00	1.00	1.00	1.00	-1.66	-1.66	1.00	1.00	-2.00
51	-2.00	-2.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
55	-2.00	-2.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
75	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00

Nota. En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte -1.50. GS = Gesto Simbólico; MI = Mano Izquierda; MD = Mano Derecha.

Tabla 58C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-E (n=12) en el dominio cognitivo gnosis. 3ª evaluación del método neuropsicológico actuarial restrictivo

Participante	15-O (z)
17	-1.66
26	-1.66
28	-1.66
30	-1.51
46	-0.66
50	-1.52
53	-1.66
56	-1.51
60	-1.66
77	-1.66
78	-1.66
88	-1.66

Nota. En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte -1.50. 15-O = Test de los 15 Objetos.

Tabla 58C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-C (n=7) en el dominio cognitivo gnosis. 3ª evaluación del método neuropsicológico actuarial restrictivo

Participante	15-O (z)
6	-2.00
7	-2.00
31	-1.66
38	-1.66
51	-1.33
55	-2.00
75	-1.66

Nota. En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte -1.50. 15-O = Test de los 15 Objetos.

Tabla 59C. Prueba de normalidad para el número de pruebas por debajo del punto de corte para cada dominio cognitivo. 1ª evaluación método neuropsicológico actuarial integral (n=18)

	Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.
Número de pruebas por debajo del punto de corte en el dominio Aprendizaje y Memoria Episódica	0.794	19	.001
Número de pruebas por debajo del punto de corte en el dominio Función Ejecutiva	0.733	19	.000
Número de pruebas por debajo del punto de corte en el dominio Lenguaje	0.770	19	.000
Número de pruebas por debajo del punto de corte en dominio Funcional ^a			

Nota.

^b Número de pruebas por debajo PC para el dominio funcional es constante. Se ha omitido.

Tabla 60C. Prueba de homogeneidad de la varianza del número de pruebas por debajo del punto de corte. 1ª evaluación método neuropsicológico actuarial integral (n=18)

	Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
Número de pruebas por debajo del punto de corte en el dominio Aprendizaje y Memoria Episódica	0,297	1	17	.593
Número de pruebas por debajo del punto de corte en el dominio Función Ejecutiva	0,779	1	17	.390
Número de pruebas por debajo del punto de corte en el dominio Lenguaje	1,26	1	17	.277

Nota. ^a Número de pruebas por debajo PC para el dominio funcional es constante cuando Grupo = DCL-E. Se ha omitido.

^b Número de pruebas por debajo PC para el dominio funcional es constante cuando Grupo = DCL-C. Se ha omitido.

Tabla 61C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-E (n=11) en el dominio cognitivo aprendizaje y memoria episódica. 1ª evaluación del método neuropsicológico actuarial integral

PARTICIPANTE	TAVEC Recuerdo libre (z)	TAVEC Reconocimiento (z)
3	1.00	-1.00
20	-1.00	0.00
21	-1.00	1.00
23	2.00	1.00
24	2.00	1.00
27	-2.00	-1.00
29	0.00	0.00
40	1.00	1.00
41	-2.00	-1.00
45	-1.00	0.00
72	-2.00	1.00
74	0.00	1.00

Nota. En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte -1.00. TAVEC = Test Aprendizaje Verbal España Complutense (TAVEC).

Tabla 62C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-C (n=7) en el dominio cognitivo aprendizaje y memoria episódica. 1ª evaluación del método neuropsicológico actuarial integral

PARTICIPANTE	TAVEC Recuerdo libre (z)	TAVEC Reconocimiento (z)
1	-2.00	0.00
8	0.00	1.00
10	-2.00	-1.00
36	-2.00	-5.00
39	1.00	0.00
65	-1.00	1.00
68	0.00	1.00

Nota. En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte -1.00. TAVEC = Test Aprendizaje Verbal España Complutense (TAVEC).

Tabla 63C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-E (n=11) en el dominio cognitivo funciones ejecutivas. 1ª evaluación del método neuropsicológico actuarial integral

PARTICIPANTE	TMTA	TMTB
	(z)	(z)
3	0.00	-2.33
20	-1.00	-2.33
21	1.33	1.00
23	0.66	-1.00
24	2.33	-0.66
27	-0.66	0.00
29	0.00	0.00
40	0.00	-1.00
41	0.33	0.00
45	-1.00	1.00
72	-1.00	-0.33
74	-2.66	-

Nota. En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte -1.00. TMTA = Trail Making Test parte A; TMTB = Trail Making Test parte B.

Tabla 64C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-C (n=7) en el dominio cognitivo funciones ejecutivas. 1ª evaluación del método neuropsicológico actuarial integral

PARTICIPANTE	TMTA	TMTB
	(z)	(z)
1	1.33	2.66
8	1.30	2.66
10	0.00	0.33
36	-1.00	0.66
39	0.33	1.33
65	-2.66	1.33
68	-1.33	1.66

Nota. En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte -1.00. TMTA = Trail Making Test parte A; TMTB = Trail Making Test parte B.

Tabla 65C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-E (n=11) en el dominio cognitivo lenguaje. 1ª evaluación del método neuropsicológico actuarial integral

PARTICIPANTE	Test de Vocabulario de Boston (z)	FS Animales (z)
3	2.66	0.00
20	-1.00	-1.00
21	-1.00	0.00
23	0.66	0.00
24	2.33	-0.66
27	0.33	0.00
29	0.00	0.00
40	1.66	0.00
41	-1.00	-0.66
45	0.66	-1.00
72	1.33	-1.33
74	-1.00	-1.33

Nota. En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte -1.00. FS = Fluencia Semántica.

Tabla 66C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-C (n=7) en el dominio cognitivo lenguaje. 1ª evaluación del método neuropsicológico actuarial integral

PARTICIPANTE	Test de Vocabulario de Boston (z)	FS Animales (z)
1	2.33	-0.33
8	0.66	0.00
10	1.00	0.00
36	0.66	-1.00
39	2.66	-2.00
65	2.66	-1.33
68	1.33	-1.33

Nota. En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte -1.00. FS = Fluencia Semántica.

Tablas 67C. Prueba de normalidad para el número de pruebas por debajo del punto de corte por dominio cognitivo. 2ª evaluación método neuropsicológico actuarial integral (n=17)

	Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.
Número de pruebas por debajo del punto de corte en el dominio Aprendizaje y Memoria Episódica	0.780	17	.001
Número de pruebas por debajo del punto de corte en el dominio Función Ejecutiva	0.798	17	.002
Número de pruebas por debajo del punto de corte en el dominio Lenguaje	0.799	17	.002
Número de pruebas por debajo del punto de corte en el dominio funcional ^a			

Nota.

^a Número de pruebas por debajo PC para el dominio funcional es constante. Se ha omitido.

Tabla 68C. Prueba de homogeneidad de la varianza del número de pruebas por debajo del punto de corte. 2ª evaluación método neuropsicológico actuarial integral (n=17)

	Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
Número de pruebas por debajo del punto de corte en el dominio Aprendizaje y Memoria Episódica	1,594	1	15	.226
Número de pruebas por debajo del punto de corte en el dominio Función Ejecutiva	3,963	1	15	.065
Número de pruebas por debajo del punto de corte en el dominio Lenguaje	0,019	1	15	.891
Número de pruebas por debajo del punto de corte en el dominio funcional ^{a,b}				

Nota. ^a Número de pruebas por debajo PC para el dominio funcional es constante cuando Grupo = DCL-E. Se ha omitido.

^b Número de pruebas por debajo PC para el dominio funcional es constante cuando Grupo = DCL-C. Se ha omitido.

Tabla 69C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-E (n=10) en el dominio cognitivo aprendizaje y memoria episódica. 2ª evaluación del método neuropsicológico actuarial integral

PARTICIPANTE	TAVEC Recuerdo libre (z)	TAVEC Reconocimiento (z)
3	-1.00	0.00
20	-2.00	0.00
21	0.00	0.00
23	1.00	1.00
24	2.00	1.00
27	-2.00	-1.00
40	-1.00	-1.00
41	-1.00	1.00
45	-1.00	-2.00
72	-2.00	1.00

Nota. En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte -1.00. TAVEC = Test Aprendizaje Verbal España Complutense (TAVEC).

Tabla 70C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-C (n=7) en el dominio cognitivo aprendizaje y memoria episódica. 2ª evaluación del método neuropsicológico actuarial integral

PARTICIPANTE	TAVEC Recuerdo libre (z)	TAVEC Reconocimiento (z)
1	-3.00	-1.00
8	0.00	1.00
10	-3.00	0.00
36	-2.00	-2.00
39	-2.00	1.00
65	-1.00	-1.00
68	0.00	0.00

Nota. En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte -1.00. TAVEC = Test Aprendizaje Verbal España Complutense (TAVEC).

Tabla 71C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-E (n=10) en el dominio funciones ejecutivas. 2ª evaluación del método neuropsicológico actuarial integral

	TMTA (z)	TMTB (z)
PARTICIPANTE		
3	-1.66	-2.00
20	-0.66	-1.33
21	1.00	-0.66
23	0.33	-
24	2.33	1.66
27	-1.33	-0.33
40	0.00	-1.00
41	-0.66	-0.66
45	-1.00	-1.00
72	-1.33	-

Nota. En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte -1.00. TMTA = Trail Making Test parte A; TMTB = Trail Making Test parte B.

Tabla 72C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-C (n=7) en el dominio cognitivo funciones ejecutivas. 2ª evaluación del método neuropsicológico actuarial integral

	TMTA	TMTB
PARTICIPANTE		
1	0.00	-1.33
8	0.66	-1.00
10	1.00	-1.33
36	-1.00	-1.66
39	-1.00	-1.33
65	-1.33	-
68	-1.33	-

Nota. En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte -1.00. TMTA = Trail Making Test parte A; TMTB = Trail Making Test parte B.

Tabla 73C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-E (n=10) en el dominio cognitivo lenguaje. 2ª evaluación del método neuropsicológico actuarial integral

PARTICIPANTE	Test de Vocabulario de Boston (z)	FS Animales (z)
3	0.66	-0.66
20	-0.66	-1.00
21	-0.33	-1.00
23	1.00	-0.66
24	1.66	0.33
27	0.33	-1.33
40	0.66	-0.66
41	-1.00	-1.33
45	0.66	-0.66
72	1.33	-1.66

Nota. En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte -1.00. FS = Fluencia Semántica.

Tabla 74C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-C (n=7) en el dominio cognitivo lenguaje. 2ª evaluación del método neuropsicológico actuarial integral

PARTICIPANTE	Test de Vocabulario de Boston (z)	FS Animales (z)
1	1.66	-1.33
8	0.33	-0.66
10	0.66	-1.33
36	1.33	-0.33
39	-1.00	-2.00
65	-0.66	-1.66
68	-1.33	-2.66

Nota. En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte -1.00. FS = Fluencia Semántica.

Tabla 75C. Prueba de normalidad para el número de pruebas por debajo del punto de corte por dominio cognitivo. 3ª evaluación método neuropsicológico actuarial integral (n=13)

	Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.
Número de pruebas por debajo del punto de corte en el dominio Aprendizaje y Memoria Episódica	0,750	13	.002
Número de pruebas por debajo del punto de corte en el dominio Funcione Ejecutiva	0,812	13	.010
Número de pruebas por debajo del punto de corte en el dominio Lenguaje	0,778	13	.004
Número de pruebas por debajo del punto de corte en el dominio Funcional	0,446	13	.000

Tabla 76C. Prueba de homogeneidad de la varianza para el número de pruebas por debajo del punto de corte. 3ª evaluación método neuropsicológico actuarial integral (n=13)

	Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
Número de pruebas por debajo del punto de corte en el dominio Aprendizaje y Memoria Episódica	0,232	1	11	.064
Número de pruebas por debajo del punto de corte en el dominio Función Ejecutiva	0,783	1	11	.395
Número de pruebas por debajo del punto de corte en el dominio Lenguaje	0,957	1	11	.349
Número de pruebas por debajo del punto de corte en el dominio Funcional	0,359	1	11	.561

Tabla 77C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-E (n=9) en el dominio cognitivo aprendizaje y memoria episódica. 3ª evaluación del método neuropsicológico actuarial integral

Participante	TAVEC Recuerdo libre (z)	TAVEC Reconocimiento (z)
3	-1.00	0.00
20	2.00	1.00
21	0.00	0.00
23	1.00	1.00
24	2.00	1.00
27	-2.00	-5.00
40	0.00	0.00
45	0.00	0.00
72	-1.00	1.00

Nota. En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte -1.00. TAVEC = Test Aprendizaje Verbal España Complutense.

Tabla 78C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-C (n=4) en el dominio cognitivo aprendizaje y memoria episódica. 3ª evaluación del método neuropsicológico actuarial integral

Participante	TAVEC Recuerdo libre	TAVEC Reconocimiento
1	-3.00	0.00
8	0.00	0.00
36	-1.00	0.00
39	-1.00	1.00

Nota. En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte -1.00. TAVEC = Test Aprendizaje Verbal España Complutense (TAVEC).

Tabla 79C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-E (n=9) en el dominio cognitivo memoria. 3ª evaluación del método neuropsicológico actuarial integral

PARTICIPANTE	TMTA	TMTB
	(z)	(z)
3	0.66	-0.66
20	-1.00	-1.00
21	2.33	0.66
23	1.33	0.00
24	1.66	2.66
27	-2.66	-1.33
40	0.00	-1.00
45	0.00	-0.33
72	-1.33	0.00

Nota. En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte -1.00. TMTA = Trail Making Test parte A; TMTB = Trail Making Test parte B.

Tabla 80C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-C (n=4) en el dominio cognitivo memoria. 3ª evaluación del método neuropsicológico actuarial integral

PARTICIPANTE	TMTA	TMTB
	(z)	(z)
1	-1.00	1.00
8	0.66	-1.00
36	-1.33	-0.33
39	-1.33	-2.00

Nota. En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte -1.00. TMTA = Trail Making Test parte A; TMTB = Trail Making Test parte B.

Tabla 81C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-E (n=9) en el dominio cognitivo lenguaje. 3ª evaluación del método neuropsicológico actuarial integral

PARTICIPANTE	Test de Vocabulario de Boston (z)	FS Animales (z)
3	0.66	-2.00
20	0.00	0.33
21	-0.66	-0.33
23	1.00	-0.66
24	1.66	-1.00
27	-1.66	-2.66
40	1.33	-1.66
45	1.00	-0.66
72	1.00	-1.66

Nota. En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte -1.00. FS = Fluencia Semántica.

Tabla 82C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-C (n=4) en el dominio cognitivo lenguaje. 3ª evaluación del método neuropsicológico actuarial integral

PARTICIPANTE	Test de Vocabulario de Boston (z)	FS Animales (z)
1	1.66	-2.00
8	0.00	-0.33
36	1.33	-1.00
39	-0.66	-2.00

Nota. En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte -1.00. FS = Fluencia Semántica.

Tabla 83C. Prueba de normalidad para el número de pruebas que superan el punto de corte para cada dominio cognitivo. 1ª evaluación método neuropsicológico basado en efectos de práctica (n=18)

	Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.
Número de puntuaciones superiores al punto de corte para memoria visual	0,874	18	.021
Número de puntuaciones superiores al punto de corte para memoria verbal	0,908	18	.078
Número de puntuaciones superiores al punto de corte para función ejecutiva	0,804	18	.002

Tabla 84C. Prueba de homogeneidad de la varianza para el número de pruebas que superan el punto de corte. 1ª evaluación método neuropsicológico basado en efectos de práctica (n=18)

	Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
Número de puntuaciones superiores al punto de corte para memoria visual	0,057	1	16	.814
Número de puntuaciones superiores al punto de corte para memoria verbal	0,000	1	16	1.000
Número de puntuaciones superiores al punto de corte para función ejecutiva	0,119	1	16	.735

Tabla 85C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-E (n=12) en el dominio memoria visual. 1ª evaluación del método neuropsicológico basado en los efectos de práctica

PARTICIPANTE	B-A RV I (z)	B-A RV II (z)	B-A RECO (z)
48	-2.32	1.67	0.00
49	0.34	0.67	1.00
54	0.00	0.00	0.00
57	0.00	0.34	0.00
58	-0.33	1.33	1.32
59	1.00	-0.34	-1.32
62	0.66	0.00	0.67
64	0.00	0.00	0.66
69	0.00	0.00	0.00
71	0.00	0.67	1.32
81	0.67	1.33	2.66
84	0.67	1.33	2.66

Nota. En color verde puntuaciones que superaron el punto de corte; presencia de EP (EP+). En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte; ausencia de EP (EP-). Todas las medidas incluidas pertenecen a la Escala de Memoria Wechsler-IV. RV I = Reproducción Visual I; RV II = Reproducción Visual II; RECO = Reconocimiento Visual.

Tabla 86C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-C (n=6) en el dominio memoria visual. 1ª evaluación del método neuropsicológico basado en los efectos de práctica

PARTICIPANTE	B-A RV I (z)	B-A RV II (z)	B-A RECO (z)
42	-0.67	2.33	0.00
66	1.00	0.00	0.00
67	0.00	1.33	1.32
82	0.34	0.00	0.66
83	-0.33	-0.34	0.00
92	0.67	1.67	1.67

Nota. En color verde puntuaciones que superaron el punto de corte; presencia de EP (EP+). En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte; ausencia de EP (EP-). Todas las medidas incluidas pertenecen a la Escala de Memoria Wechsler-IV. RV I = Reproducción Visual I; RV II = Reproducción Visual II; RECO = Reconocimiento Visual.

Tabla 87C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-E (n=12) en el dominio memoria verbal. 1ª evaluación del método neuropsicológico basado en los efectos de práctica

PARTICIPANTE	B-A REC-CP (z)	B-A REC-CP- CL (z)	B-A REC-LP (z)	B-A REC-LP- CL (z)	B-A RECO (z)
48	2.00	0.00	1.00	1.00	1.00
49	1.00	1.00	1.00	0.00	0.00
54	0.00	0.00	0.00	-1.00	0.00
57	0.00	0.00	0.00	1.00	1.00
58	1.00	1.00	2.00	1.00	1.00
59	1.00	-1.00	1.00	1.00	-1.00
62	0.00	-1.00	-1.00	1.00	-1.00
64	2.00	1.00	0.00	1.00	0.00
69	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
71	1.00	1.00	1.00	2.00	0.00
81	-2.00	0.00	2.00	1.00	1.00
84	-2.00	0.00	2.00	1.00	1.00

Nota. En color verde puntuaciones que superaron el punto de corte; presencia de EP (EP+). En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte; ausencia de EP (EP-). Todas las medidas incluidas pertenecen al TAVEC. REC-CP = Recuerdo A Corto Plazo; REC-CP-CL = Recuerdo a Corto Plazo facilitado por Claves; REC-LP = Recuerdo a Largo Plazo; REC-LP-CL = Recuerdo a Largo Plazo facilitado por Claves; RECO = Reconocimiento.

Tabla 88C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-C (n=6) en el dominio memoria verbal. 1ª evaluación del método neuropsicológico basado en los efectos de práctica

PARTICIPANTE	B-A REC-CP (z)	B-A REC-CP-CL (z)	B-A REC- LP (z)	B-A REC-LP-CL (z)	B-A RECO (z)
42	4.00	1.00	4.00	1.00	1.00
66	1.00	0.00	1.00	0.00	3.00
67	0.00	1.00	0.00	0.00	-6.00
82	1.00	0.00	0.00	0.00	0.00
83	2.00	1.00	-1.00	1.00	0.00
92	1.00	0.00	1.00	2.00	0.00

Nota. En color verde puntuaciones que superaron el punto de corte; presencia de EP (EP+). En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte; ausencia de EP (EP-). Todas las medidas incluidas pertenecen TAVEC. REC-CP = Recuerdo A Corto Plazo; REC-CP-CL = Recuerdo a Corto Plazo facilitado por Claves; REC-LP = Recuerdo a Largo Plazo; REC-LP-CL = Recuerdo a Largo Plazo facilitado por Claves; RECO = Reconocimiento.

Tabla 89C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-E (n=12) en el dominio cognitivo de funciones ejecutivas. 1ª evaluación del método neuropsicológico basado en efectos de práctica

PARTICIPANTE	B-A TMTA (z)	B-A TMTB (z)	B-A SDMT (z)
48	2.00	-0.33	1.00
49	1.33	0.00	1.00
54	0.33	0.33	2.00
57	0.00	0.00	1.00
58	0.99	-0.66	-1.00
59	0.00	-0.33	2.00
62	0.33	0.00	0.00
64	1.00	0.67	0.00
69	0.00	0.00	0.00
71	1.00	0.33	0.00
81	-0.33	0.00	0.00
84	-0.33	0.00	0.00

Nota. En color verde puntuaciones que superaron el punto de corte; presencia de EP (EP+). En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte; ausencia de EP (EP-). TMTA = Trail Making Test A; TMTB = Trail Making Test B; SDMT = Test de Dígitos y Símbolos.

Tabla 90C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-C (n=6) en el dominio cognitivo de funciones ejecutivas. 1ª evaluación del método neuropsicológico basado en efectos de práctica

PARTICIPANTE	B-A TMTA (z)	B-A TMTB (z)	B-A SDMT (z)
42	-1.00	-1.00	-1.00
66	0.00	-2.66	0.00
67	0.33	0.66	2.00
82	1.00	0.00	0.00
83	0.34	0.00	-3.00
92	1.33	0.34	0.00

Nota. En color verde puntuaciones que superaron el punto de corte; presencia de EP (EP+). En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte; ausencia de EP (EP-). TMTA = Trail Making Test A; TMTB = Trail Making Test B; SDMT = Test de Dígitos y Símbolos.

Tabla 91C. Prueba de normalidad para el número de pruebas que superan el punto de corte para cada dominio cognitivo. 2ª evaluación método neuropsicológico basado en efectos de práctica (n=14)

	Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.
Número de puntuaciones superiores al punto de corte para memoria visual	0,875	14	.049
Número de puntuaciones superiores al punto de corte para memoria verbal	0.784	14	.003
Número de puntuaciones superiores al punto de corte para función ejecutiva	0,769	14	.002

Tabla 92C. Prueba de homogeneidad de la varianza para el número que superan el punto de corte. 2ª evaluación método neuropsicológico basado en efectos de práctica (n=14)

	Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
Número de puntuaciones superiores al punto de corte para memoria visual	0,078	1	12	.915
Número de puntuaciones superiores al punto de corte para memoria verbal	0.857	1	12	.373
Número de puntuaciones superiores al punto de corte para función ejecutiva	0,054	1	12	.821

Tabla 93C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-E (n=9) en el dominio memoria visual. 2ª evaluación del método neuropsicológico basado en los efectos de práctica

PARTICIPANTE	B-A RV I (z)	B-A RV II (z)	B-A RECO (z)
48	1.33	0.00	0.00
49	1.00	0.00	-0.33
58	0.00	1.32	0.66
59	1.00	-0.34	-1.32
64	0.66	0.66	1.32
69	1.33	-0.66	0.00
71	0.33	0.00	0.00
81	0.66	0.00	1.00
84	0.66	0.00	1.00

Nota. En color verde puntuaciones que superaron el punto de corte; presencia de EP (EP+). En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte; ausencia de EP (EP-). Todas las medidas incluidas pertenecen a la Escala de Memoria Wechsler-IV. RV I = Reproducción Visual I; RV II = Reproducción Visual II; RECO = Reconocimiento Visual.

Tabla 94C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-C (n=6) en el dominio memoria visual. 2ª evaluación del método neuropsicológico basado en los efectos de práctica

PARTICIPANTE	B-A RV I (z)	B-A RV II (z)	B-A RECO (z)
42	0.00	0.00	0.00
66	0.00	0.00	-2.66
67	-0.66	1.00	0.00
82	-1.00	2.33	0.66
92	1.00	1.66	0.00

Nota. En color verde puntuaciones que superaron el punto de corte; presencia de EP (EP+). En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte; ausencia de EP (EP-). Todas las medidas incluidas pertenecen a la Escala de Memoria Wechsler-IV. RV I = Reproducción Visual I; RV II = Reproducción Visual II; RECO = Reconocimiento Visual.

Tabla 95C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-E (n=9) en el dominio memoria verbal. 2ª evaluación del método neuropsicológico basado en los efectos de práctica

PARTICIPANTE	B-A REC-CP (Z)	B-A REC-CP-CL (Z)	B-A REC-LP (Z)	B-A REC-LP-CL (Z)	B-A RECO (Z)
48	0.00	1.33	-1.00	-2.33	1.00
49	2.00	2.00	-1.00	-3.00	-1.00
58	0.00	0.33	-1.00	-1.33	1.00
59	1.00	1.33	1.00	-0.33	-1.00
64	0.00	0.33	0.00	-0.33	0.00
69	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
71	1.00	2.33	1.00	-1.33	0.00
81	0.00	-1.00	1.00	2.00	2.00
84	0.00	-1.00	1.00	2.00	2.00

Nota. En color verde puntuaciones que superaron el punto de corte; presencia de EP (EP+). En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte; ausencia de EP (EP-). Todas las medidas incluidas pertenecen al TAVEC. REC-CP = Recuerdo A Corto Plazo; REC-CP-CL = Recuerdo a Corto Plazo facilitado por Claves; REC-LP = Recuerdo a Largo Plazo; REC-LP-CL = Recuerdo a Largo Plazo facilitado por Claves; RECO = Reconocimiento.

Tabla 96C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-C (n=5) en el dominio memoria verbal. 2ª evaluación del método neuropsicológico basado en los efectos de práctica

PARTICIPANTE	B-A REC-CP (z)	B-A REC-CP-CL (z)	B-A REC-LP (z)	B-A REC-LP-CL (z)	B-A RECO (z)
42	3.00	3.00	0.00	-3.00	-3.00
66	1.00	1.00	0.00	-1.00	1.00
67	0.00	2.66	2.66	0.00	1.00
82	0.00	-1.00	-1.00	0.00	1.00
92	1.00	1.00	0.00	-1.00	1.00

Nota. En color verde puntuaciones que superaron el punto de corte; presencia de EP (EP+). En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte; ausencia de EP (EP-). Todas las medidas incluidas pertenecen TAVEC. REC-CP = Recuerdo A Corto Plazo; REC-CP-CL = Recuerdo a Corto Plazo facilitado por Claves; REC-LP = Recuerdo a Largo Plazo; REC-LP-CL = Recuerdo a Largo Plazo facilitado por Claves; RECO = Reconocimiento.

Tabla 97C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-E (n=9) en el dominio cognitivo de funciones ejecutivas. 2ª evaluación del método neuropsicológico basado en efectos de práctica

PARTICIPANTE	B-A TMTA (z)	B-A TMTB (z)	B-A SDMT (z)
48	2.00	-1.33	0.33
49	0.00	0.00	0.00
58	-0.66	-0.33	0.00
59	-0.33	-0.33	0.67
64	1.67	-0.33	1.00
69	0.00	0.00	1.00
71	0.00	-1.33	0.66
81	-0.33	1.00	0.00
84	-0.33	1.00	0.00

Nota. En color verde puntuaciones que superaron el punto de corte; presencia de EP (EP+). En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte; ausencia de EP (EP-). TMTA = Trail Making Test A; TMTB = Trail Making Test B; SDMT = Test de Dígitos y Símbolos.

Tabla 98C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-C (n=5) en el dominio cognitivo de funciones ejecutivas. 2ª evaluación del método neuropsicológico basado en efectos de práctica

PARTICIPANTE	B-A TMTA (z)	B-A TMTB (z)	B-A SDMT (z)
42	0.00	0.00	-1.33
66	-1.00	0.00	0.00
67	0.34	-2.66	0.00
82	0.33	1.00	-0.34
92	0.33	0.00	1.00

Nota. En color verde puntuaciones que superaron el punto de corte; presencia de EP (EP+). En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte; ausencia de EP (EP-). TMTA = Trail Making Test A; TMTB = Trail Making Test B; SDMT = Test de Dígitos y Símbolos.

Tabla 99CC. Prueba de normalidad para el número de pruebas que superan el punto de corte para cada dominio cognitivo. 3ª evaluación método neuropsicológico basado en efectos de práctica (n=11)

	Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.
Número de puntuaciones superiores al punto de corte para memoria visual	0.724	11	.001
Número de puntuaciones superiores al punto de corte para memoria verbal	0.934	11	.448
Número de puntuaciones superiores al punto de corte para función ejecutiva	0,754	11	.002

Tabla 100C. Prueba de homogeneidad de la varianza para el número de pruebas que superan el punto de corte. 3ª evaluación del método neuropsicológico basado en efectos de práctica (n=11)

	Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
Número de puntuaciones superiores al punto de corte para memoria visual	0,013	1	9	.910
Número de puntuaciones superiores al punto de corte para memoria verbal	0,980	1	9	.348
Número de puntuaciones superiores al punto de corte para función ejecutiva	a b			

Nota.

^a Número de puntuaciones por encima del PC para el coeficiente función ejecutiva es constante cuando Grupo = DCL-C. Se ha omitido.

^b No hay suficientes parejas de dispersión/nivel exclusivas para calcular el estadístico de Levene.

Tabla 101C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-E (n=7) en el dominio memoria visual. 3ª evaluación del método neuropsicológico basado en los efectos de práctica

PARTICIPANTE	B-A RV I (z)	B-A RV II (z)	B-A RECO (z)
48	0.34	1.67	1.33
58	-0.67	0.00	0.67
59	1.00	-1.00	-2.00
64	0.67	0.34	-0.33
71	0.33	0.66	0.33
81	0.00	0.00	0.00
84	1.00	0.00	-1.00

Nota. En color verde puntuaciones que superaron el punto de corte; presencia de EP (EP+). En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte; ausencia de EP (EP-). Todas las medidas incluidas pertenecen a la Escala de Memoria Wechsler-IV. RV I = Recuerdo Visual a Corto Plazo; RV II = Recuerdo Visual a Largo Plazo; RECO = Reconocimiento Visual.

Tabla 102C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-C (n=4) en el dominio memoria visual. 3ª evaluación del método neuropsicológico basado en los efectos de práctica

PARTICIPANTE	B-A RV I (z)	B-A RV II (z)	B-A RECO (z)
42	0,66	0,00	-2,33
66	0,00	0,00	0,66
82	0,00	0,00	0,00
92	0,00	0,00	0,66

Nota. En color verde puntuaciones que superaron el punto de corte; presencia de EP (EP+). En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte; ausencia de EP (EP-). Todas las medidas incluidas pertenecen a la Escala de Memoria Wechsler-IV. RV I = Recuerdo Visual a Corto Plazo; RV II = Recuerdo Visual a Largo Plazo; RECO = Reconocimiento Visual.

Tabla 103C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-E (n=7) en el dominio memoria verbal. 3ª evaluación del método neuropsicológico basado en los efectos de práctica

PARTICIPANTE	B-A REC-CP (Z)	B-A REC-CP-CL (Z)	B-A REC-LP (Z)	B-A REC-LP-CL (Z)	B-A RECO (Z)
48	-1.00	1.00	0.00	0.00	1.00
58	0.00	1.00	0.00	0.00	-1.00
59	0.00	1.00	2.00	0.00	0.00
64	1.00	0.00	0.00	0.00	0.00
71	1.00	2.00	1.00	1.00	0.00
81	2.00	-1.00	1.00	1.00	0.00
84	2.00	-1.00	1.00	1.00	0.00

Nota. En color verde puntuaciones que superaron el punto de corte; presencia de EP (EP+). En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte; ausencia de EP (EP-). Todas las medidas incluidas pertenecen TAVEC. REC-CP = Recuerdo A Corto Plazo; REC-CP-CL = Recuerdo a Corto Plazo facilitado por Claves; REC-LP = Recuerdo a Largo Plazo; REC-LP-CL = Recuerdo a Largo Plazo facilitado por Claves; RECO = Reconocimiento.

Tabla 104C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-C (n=4) en el dominio memoria verbal. 3ª evaluación del método neuropsicológico basado en los efectos de práctica

PARTICIPANTE	B-A REC-CP (z)	B-A REC-CP-CL (z)	B-A REC-LP (z)	B-A REC-LP-CL (z)	B-A RECO (z)
42	0.34	1.00	0.00	2.00	0.00
66	0.33	0.00	0.00	0.00	0.00
82	0.33	0.00	0.00	0.00	-1.00
92	0.00	1.00	0.00	1.00	1.00

Nota. En color verde puntuaciones que superaron el punto de corte; presencia de EP (EP+). En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte; ausencia de EP (EP-). Todas las medidas incluidas pertenecen TAVEC. REC-CP = Recuerdo A Corto Plazo; REC-CP-CL = Recuerdo a Corto Plazo facilitado por Claves; REC-LP = Recuerdo a Largo Plazo; REC-LP-CL = Recuerdo a Largo Plazo facilitado por Claves; RECO = Reconocimiento.

Tabla 105C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-E (n=7) en el dominio cognitivo de funciones ejecutivas. 3ª evaluación del método neuropsicológico basado en efectos de práctica

Participante	B-A TMTA (z)	B-A TMTB (z)	B-A SDMT (z)
48	0.00	-0.34	0.00
58	-3.32	0.33	-2.00
59	-0.33	-0.33	1.00
64	1.67	-0.66	0.33
71	0.67	1.00	0.33
81	0.99	-1.00	0.67
84	0.99	-1.00	0.67

Nota. En color verde puntuaciones que superaron el punto de corte; presencia de EP (EP+). En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte; ausencia de EP (EP-). TMTA = Trail Making Test A; TMTB = Trail Making Test B; SDMT = Test de Dígitos y Símbolos.

Tabla 106C. Puntuaciones de los participantes del grupo DCL-C (n=4) en el dominio cognitivo de funciones ejecutivas. 3ª evaluación del método neuropsicológico basado en efectos de práctica

Participante	B-A TMTA (z)	B-A TMTB (z)	B-A SDMT (z)
42	-0.34	0.00	0.00
66	-0.33	0.00	0.00
82	-0.33	0.00	0.00
92	0.00	0.00	0.00

Nota. En color verde puntuaciones que superaron el punto de corte; presencia de EP (EP+). En rojo puntuaciones que quedan por debajo del punto de corte; ausencia de EP (EP-). TMTA = Trail Making Test A; TMTB = Trail Making Test B; SDMT = Test de Dígitos y Símbolos.

Tabla 107C. Comparación de cambios en la frecuencia de puntuaciones del dominio memoria por debajo del punto de corte entre las evaluaciones 1ª y 2ª del grupo DCL-E en el método neuropsicológico actuarial restrictivo

Evaluación 1ª	Evaluación 2ª		n	p
	No	Sí		
No	6	4	15	.375 ^b
Sí	4	1		

Nota.

^a Test de McNemar.

^b Distribución binomial utilizada.

Tabla 108C. Comparación de cambios en la frecuencia de puntuaciones del dominio memoria por debajo del punto de corte entre las evaluaciones 2ª y 3ª del grupo DCL-E en el método neuropsicológico actuarial restrictivo

	Evaluación 2ª		n	p
Evaluación 3ª	No	Sí		
No	6	0	12	.125 ^b
Sí	4	2		

Nota.

^a Test de McNemar.

^b Distribución binomial utilizada.

Tabla 109C. Comparación de cambios en la frecuencia de puntuaciones del dominio memoria por debajo del punto de corte entre las evaluaciones 1ª y 3ª del grupo DCL-E en el método neuropsicológico actuarial restrictivo

	Evaluación 1ª		n	p
Evaluación 3ª	No	Sí		
No	2	2	13	.688 ^b
Sí	4	5		

Nota.

^a Test de McNemar.

^b Distribución binomial utilizada.

Tabla 110C. Comparación de cambios en la frecuencia de puntuaciones del dominio función ejecutiva por debajo del punto de corte entre las evaluaciones 1ª y 2ª del grupo DCL-E en el método neuropsicológico actuarial restrictivo

	Evaluación 2ª		n	p
Evaluación 1ª	No	Sí		
No	9	0	15	1.000 ^b
Sí	1	5		

Nota.

^a Test de McNemar.

^b Distribución binomial utilizada.

Tabla 111C. Comparación de cambios en la frecuencia de puntuaciones del dominio función ejecutiva por debajo del punto de corte entre las evaluaciones 2ª y 3ª del grupo DCL-E en el método neuropsicológico actuarial restrictivo

	Evaluación 2ª		n	p
Evaluación 3ª	No	Sí		
No	5	3	13	1.000 ^b
Sí	2	3		

Nota.

^a Test de McNemar.

^b Distribución binomial utilizada.

Tabla 112C. Comparación de cambios en la frecuencia de puntuaciones del dominio función ejecutiva por debajo del punto de corte entre las evaluaciones 2ª y 3ª del grupo DCL-E en el método neuropsicológico actuarial restrictivo

	Evaluación 1ª		n	p
Evaluación 3ª	No	Sí		
No	5	2	13	1.000 ^b
Sí	2	4		

Nota.

^a Test de McNemar.

^b Distribución binomial utilizada.

Tabla 113C. Comparación de cambios en la frecuencia de puntuaciones del dominio praxias por debajo del punto de corte entre las evaluaciones 1ª y 2ª del grupo DCL-E del método neuropsicológico actuarial restrictivo

	Evaluación 2ª		n	p
Evaluación 1ª	No	Sí		
No	9	0	15	.375 ^b
Sí	1	5		

Nota.

^a Test de McNemar.

^b Distribución binomial utilizada.

Tabla 114C. Comparación de cambios en la frecuencia de puntuaciones del dominio praxias por debajo del punto de corte entre las evaluaciones 2ª y 3ª del grupo DCL-E en el método neuropsicológico actuarial restrictivo

Evaluación 3ª	Evaluación 2ª		n	p
	No	Sí		
No	4	3	13	1.000 ^b
Sí	2	4		

Nota.

^a Test de McNemar.

^b Distribución binomial utilizada.

Tabla 115C. Comparación de cambios en la frecuencia de puntuaciones del dominio praxias por debajo del punto de corte entre las evaluaciones 1ª y 3ª del grupo DCL-E en el método neuropsicológico actuarial restrictivo

Evaluación 3ª	Evaluación 1ª		n	p
	No	Sí		
No	2	2	13	.688 ^b
Sí	4	5		

Nota.

^a Test de McNemar.

^b Distribución binomial utilizada.

Tabla 116C. Comparación de cambios en la frecuencia de puntuaciones del dominio gnosias por debajo del punto de corte entre las evaluaciones 1ª y 2ª del grupo DCL-E en el método neuropsicológico actuarial restrictivo

Evaluación 1ª	Evaluación 2ª		n	p
	No	Sí		
No	4	1	15	1.000 ^b
Sí	2	8		

Nota.

^a Test de McNemar.

^b Distribución binomial utilizada.

Tabla 117C. Comparación de cambios en la frecuencia de puntuaciones del dominio gnosias por debajo del punto de corte entre las evaluaciones 2ª y 3ª del grupo DCL-E en el método neuropsicológico actuarial restrictivo

Evaluación 3ª	Evaluación 2ª		n	p
	No	Sí		
No	0	5	13	.219 ^b
Sí	1	7		

Nota.

^a Test de McNemar.

^b Distribución binomial utilizada.

Tabla 118C. Comparación de cambios en la frecuencia de puntuaciones del dominio gnosis por debajo del punto de corte entre las evaluaciones 1ª y 3ª del grupo DCL-E en el método neuropsicológico actuarial restrictivo

Evaluación 3ª	Evaluación 1ª		n	p
	No	Sí		
No	0	4	13	.375 ^b
Sí	1	8		

Nota.

^a Test de McNemar.

^b Distribución binomial utilizada.

Tabla 119C. Comparación de cambios en la frecuencia de puntuaciones del dominio lenguaje por debajo del punto de corte entre las evaluaciones 1ª y 2ª del grupo DCL-E en el método neuropsicológico actuarial restrictivo

Evaluación 3ª	Evaluación 1ª		n	p
	No	Sí		
No	1	1	13	1.000 ^b
Sí	1	10		

Nota.

^a Test de McNemar.

^b Distribución binomial utilizada.

Tabla 120C. Comparación de cambios en la frecuencia de puntuaciones del dominio lenguaje por debajo del punto de corte entre las evaluaciones 2ª y 3ª del grupo DCL-E en el método neuropsicológico actuarial restrictivo

Evaluación 3ª	Evaluación 2ª		n	p
	No	Sí		
No	1	2	13	1.000 ^b
Sí	1	9		

Nota.

^a Test de McNemar.

^b Distribución binomial utilizada.

Tabla 121C. Comparación de cambios en la frecuencia de puntuaciones del dominio lenguaje por debajo del punto de corte entre las evaluaciones 1ª y 3ª del grupo DCL-E en el método neuropsicológico actuarial restrictivo

Evaluación 3ª	Evaluación 1ª		n	p
	No	Sí		
No	1	1	13	1.000 ^b
Sí	1	10		

Nota.

^a Test de McNemar.

^b Distribución binomial utilizada.

Tabla 122C. Comparación de cambios en la frecuencia de puntuaciones del dominio memoria por debajo del punto de corte entre las evaluaciones 2ª y 3ª del grupo DCL-C en el método neuropsicológico actuarial restrictivo

Evaluación 3ª	Evaluación 2ª		n	p
	No	Sí		
No	0	0	7	1.000 ^b
Sí	1	6		

Nota.

^a Test de McNemar.

^b Distribución binomial utilizada.

Tabla 123C. Comparación de cambios en la frecuencia de puntuaciones del dominio memoria por debajo del punto de corte entre las evaluaciones 1ª y 3ª del grupo DCL-C en el método neuropsicológico actuarial restrictivo

Evaluación 3ª	Evaluación 1ª		n	p
	No	Sí		
No	0	0	7	1.000 ^b
Sí	1	6		

Nota.

^a Test de McNemar.

^b Distribución binomial utilizada.

Tabla 124C. Comparación de cambios en la frecuencia de puntuaciones del dominio praxias por debajo del punto de corte entre las evaluaciones 1ª y 2ª del grupo DCL-C en el método neuropsicológico actuarial restrictivo

Evaluación 1ª	Evaluación 2ª		n	p
	No	Sí		
No	1	2	7	1.000 ^b
Sí	1	3		

Nota.

^a Test de McNemar.

^b Distribución binomial utilizada.

Tabla 125C. Comparación de cambios en la frecuencia de puntuaciones del dominio praxias por debajo del punto de corte entre las evaluaciones 2ª y 3ª del grupo DCL-C en el método neuropsicológico actuarial restrictivo

Evaluación 3ª	Evaluación 2ª		n	p
	No	Sí		
No	1	2	7	1.000 ^b
Sí	1	3		

Nota.

^a Test de McNemar.

^b Distribución binomial utilizada.

Tabla 126C. Comparación de cambios en la frecuencia de puntuaciones del dominio praxias por debajo del punto de corte entre las evaluaciones 1ª y 3ª del grupo DCL-C en el método neuropsicológico actuarial restrictivo

Evaluación 3ª	Evaluación 1ª		n	p
	No	Sí		
No	1	2	7	1.000 ^b
Sí	2	2		

Nota.

^a Test de McNemar.

^b Distribución binomial utilizada.

Tabla 127C. Comparación de cambios en la frecuencia de puntuaciones del dominio gnosias por debajo del punto de corte entre las evaluaciones 2ª y 3ª del DCL-C en el método neuropsicológico actuarial restrictivo

Evaluación 3ª	Evaluación 2ª		n	p
	No	Sí		
No	0	0	7	1.000 ^b
Sí	1	6		

Nota.

^a Test de McNemar.

^b Distribución binomial utilizada.

Tabla 128C. Comparación de cambios en la frecuencia de puntuaciones del dominio gnosis por debajo del punto de corte entre las evaluaciones 1ª y 3ª del DCL-C en el método neuropsicológico actuarial restrictivo

Evaluación 3ª	Evaluación 1ª		n	p
	No	Sí		
No	0	0	7	1.000 ^b
Sí	1	6		

Nota.

^a Test de McNemar.

^b Distribución binomial utilizada.

Tabla 129C. Comparación de cambios en la frecuencia de puntuaciones del dominio memoria visual por encima del punto de corte entre las evaluaciones 1ª y 2ª del grupo DCL-E en el método neuropsicológico basado en efectos de práctica

Evaluación 1ª	Evaluación 2ª		n	p
	No	Sí		
No	0	1	9	1.000 ^b
Sí	1	7		

Nota.

^a Test de McNemar.

^b Distribución binomial utilizada.

Tabla 130C. Comparación de cambios en la frecuencia de puntuaciones del dominio memoria visual por encima del punto de corte entre las evaluaciones 2ª y 3ª del grupo DCL-E en el método neuropsicológico basado en efectos de práctica

Evaluación 3ª	Evaluación 2ª		n	p
	No	Sí		
No	1	0	9	.500 ^b
Sí	1	7		

Nota.

^a Test de McNemar.

^b Distribución binomial utilizada.

Tabla 131C. Comparación de cambios en la frecuencia de puntuaciones del dominio memoria visual por encima del punto de corte entre las evaluaciones 1ª y 3ª del grupo DCL-E en el método neuropsicológico basado en efectos de práctica

Evaluación 3ª	Evaluación 1ª		n	p
	No	Sí		
No	0	0	7	.250 ^b
Sí	3	4		

Nota.

^a Test de McNemar.

^b Distribución binomial utilizada.

Tabla 132C. Comparación de cambios en la frecuencia de puntuaciones del dominio memoria verbal por encima del punto de corte entre las evaluaciones 1ª y 2ª del grupo DCL-E en el método neuropsicológico basado en efectos de práctica

Evaluación 1ª	Evaluación 2ª		n	p
	No	Sí		
No	0	0	8	1.000 ^b
Sí	1	7		

Nota.

^a Test de McNemar.

^b Distribución binomial utilizada.

Tabla 133C. Comparación de cambios en la frecuencia de puntuaciones del dominio memoria verbal por encima del punto de corte entre las evaluaciones 2ª y 3ª del grupo DCL-E en el método neuropsicológico basado en efectos de práctica

Evaluación 3ª	Evaluación 2ª		n	p
	No	Sí		
No	0	1	7	1.000 ^b
Sí	0	6		

Nota.

^a Test de McNemar.

^b Distribución binomial utilizada.

Tabla 134C. Comparación de cambios en la frecuencia de puntuaciones del dominio memoria verbal por encima del punto de corte entre las evaluaciones 1ª y 3ª del grupo DCL-E en el método neuropsicológico basado en efectos de práctica

Evaluación 3ª	Evaluación 1ª		n	p
	No	Sí		
No	0	0	7	1.000 ^b
Sí	0	7		

Nota.

^a Test de McNemar.

^b Distribución binomial utilizada.

Tabla 135C. Comparación de cambios en la frecuencia de puntuaciones del dominio funciones ejecutivas por encima del punto de corte entre las evaluaciones 1ª y 2ª del grupo DCL-E en el método neuropsicológico basado en efectos de práctica

Evaluación 1ª	Evaluación 2ª		n	p
	No	Sí		
No	0	2	8	1.000 ^b
Sí	2	4		

Nota.

^a Test de McNemar.

^b Distribución binomial utilizada.

Tabla 136C. Comparación de cambios en la frecuencia de puntuaciones del dominio funciones ejecutivas por encima del punto de corte entre las evaluaciones 2ª y 3ª del grupo DCL-E en el método neuropsicológico basado en efectos de práctica

Evaluación 3ª	Evaluación 2ª		n	p
	No	Sí		
No	1	0	7	1.000 ^b
Sí	1	5		

Nota.

^a Test de McNemar.

^b Distribución binomial utilizada.

Tabla 137C. Comparación de cambios en la frecuencia de puntuaciones del dominio funciones ejecutivas por encima del punto de corte entre las evaluaciones 1ª y 3ª del grupo DCL-E en el método neuropsicológico basado en efectos de práctica

Evaluación 3ª	Evaluación 1ª		n	p
	No	Sí		
No	0	2	7	1.000 ^b
Sí	2	3		

Nota.

^a Test de McNemar.

^b Distribución binomial utilizada.

Tabla 138C. Comparación de cambios en la frecuencia de puntuaciones del dominio memoria visual por encima del punto de corte entre las evaluaciones 1ª y 2ª del grupo DCL-C en el método neuropsicológico basado en efectos de práctica

Evaluación 1ª	Evaluación 2ª		n	p
	No	Sí		
No	0	0	5	.250 ^b
Sí	3	2		

Nota.

^a Test de McNemar.

^b Distribución binomial utilizada.

Tabla 139C. Comparación de cambios en la frecuencia de puntuaciones del dominio memoria visual por encima del punto de corte entre las evaluaciones 2ª y 3ª del grupo DCL-C en el método neuropsicológico basado en efectos de práctica

Evaluación 3ª	Evaluación 2ª		n	p
	No	Sí		
No	0	2	4	1.000 ^b
Sí	1	1		

Nota.

^a Test de McNemar.

^b Distribución binomial utilizada.

Tabla 140C. Comparación de cambios en la frecuencia de puntuaciones del dominio memoria visual por encima del punto de corte entre las evaluaciones 1ª y 3ª del grupo DCL-C en el método neuropsicológico basado en efectos de práctica

Evaluación 3ª	Evaluación 1ª		n	p
	No	Sí		
No	0	0	4	1.000 ^b
Sí	1	3		

Nota.

^a Test de McNemar

^b Distribución binomial utilizada

Tabla 141C. Comparación de cambios en la frecuencia de puntuaciones del dominio memoria verbal por encima del punto de corte entre las evaluaciones 2ª y 3ª del grupo DCL-C en el método neuropsicológico basado en efectos de práctica

Evaluación 3ª	Evaluación 2ª		n	p
	No	Sí		
No	0	0	4	.500 ^b
Sí	2	2		

Nota.

^a Test de McNemar

^b Distribución binomial utilizada

Tabla 142C. Comparación de cambios en la frecuencia de puntuaciones del dominio memoria verbal por encima del punto de corte entre las evaluaciones 1ª y 3ª del grupo DCL-C en el método neuropsicológico basado en efectos de práctica

Evaluación 3ª	Evaluación 1ª		n	p
	No	Sí		
No	0	0	4	.500 ^b
Sí	2	2		

Nota.

^a Test de McNemar

^b Distribución binomial utilizada

Tabla 143C. Comparación de cambios en la frecuencia de puntuaciones del dominio funciones ejecutivas por encima del punto de corte entre las evaluaciones 1ª y 2ª del grupo DCL-C en el método neuropsicológico basado en efectos de práctica

Evaluación 1ª	Evaluación 2ª		n	p
	No	Sí		
No	2	0	5	1.000 ^b
Sí	1	2		

Nota.

^a Test de McNemar.

^b Distribución binomial utilizada.

Tabla 144C. Comparación de cambios en la frecuencia de puntuaciones del dominio funciones ejecutivas por encima del punto de corte entre las evaluaciones 2ª y 3ª del grupo DCL-C en el método neuropsicológico basado en efectos de práctica

Evaluación 3ª	Evaluación 2ª		n	p
	No	Sí		
No	2	0	4	.500 ^b
Sí	2	0		

Nota.

^a Test de McNemar.

^b Distribución binomial utilizada.

Tabla 145C. Comparación de cambios en la frecuencia de puntuaciones del dominio funciones ejecutivas por encima del punto de corte entre las evaluaciones 1ª y 3ª del grupo DCL-C en el método neuropsicológico basado en efectos de práctica

Evaluación 3ª	Evaluación 1ª		n	p
	No	Sí		
No	2	0	4	.500 ^b
Sí	2	0		

Nota.

^a Test de McNemar.

^b Distribución binomial utilizada.