

**“NEURODEMENPSIA”:
PERFILES NEUROPSICOLÓGICOS Y PSICOLÓGICOS EN
DEMENCIAS NEURODEGENERATIVAS PRIMARIAS**

Iban Onandia Hinchado (DNI: 45.667.422-W)

Doctorado en Psicología Clínica y de la Salud

Universidad de Deusto. Facultad de Psicología y Educación

Directores: Imanol Amayra Caro y Juan Francisco López Paz

En Bilbao, junio de 2015

Director
IMANOL AMAYRA

Director
JUAN FRANCISCO
LOPEZ PAZ

Doctorando
IBAN ONANDIA

AGRADECIMIENTOS

El camino a Ítaca es muy largo, y en esta primera etapa han sido 163 personas (con sus respectivos cuidadores) las que me han abierto su “casa”. Eternamente agradecido; porque vuestra lucha no cae en saco roto; porque luchamos con vosotros.

El tren, en este tiempo, ha deambulado por diferentes paisajes, con diferentes sabores, olores y emociones. Y todos ellos pintaron el lienzo de mi persona: Desde la Génesis (mis padres y hermana), el Éxodo (muchos de ellos ya bajaron del tren, algunos incluso a mi pesar, aunque os recuerdo a todos y a todas, tanto si pintasteis un trazo como si os dedicasteis en cuerpo y alma al placer de emocionaros conmigo) y el Levítico, donde me hallo andando, cada vez más cerca de Ítaca, recorriendo una asíntota que acaba de comenzar. Aquí, mi tren se alimenta de curiosidad (Imanol y Juanfran), de amor (sigo enamorado de mi cenicienta como el primer día, de mi equipo y mi apoyo incondicional y de mi todo; mi vida) y, como no, gasolina (todo el equipo de Neurología de Basurto por haberme dado “casa”; a CITA- Alzheimer por permitir a mi embrión convertirse en feto; a mis niños, a todos “mis” padres que también lo son de mis niños; a la Aso, por hacerme de crecer de niño a hombre; y a mis tres huellas, por ser las únicas cosas terrenales a las que soy capaz de entender por completo: Por ser los contenedores impagables de mis emociones y madurez personal).

Pero sobre todo a ti. Porque aunque aún ni siquiera has visto la luz, eres mi única fé y esperanza. Porque ya me has convencido de que no es tan malo crecer ni duele tanto vivir. Porque ya pintas mi futuro y mi presente, al igual que pintaste mi pasado de colores claroscuros. A mi sueño; a mi vida entera: A ti.

ÍNDICE

Introducción.....	14
Breviario de términos.....	12
1.- Demencia.....	17
1.1. Perspectiva del desarrollo histórico y epistemológico del concepto “demencia”	20
1.2. Prevalencia e incidencia.....	27
1.2.1. Coste de las demencias	39
1.3. Etiología y patogénesis	46
1.4. Factores de riesgo y de protección	47
1.4.1. Factores patológicos.....	49
1.4.2. Factores relacionados con los hábitos de la vida diaria.....	53
1.4.3. Factores sociodemográficos.....	57
1.4.4. Factores protectores.....	59
2. Las demencias en la práctica clínica	62
2.1. Método diagnóstico	62
2.2. Avances actuales en las demencias	66
2.3. Demencia: Clínica y diagnóstico diferencial	67
2.3.1. Delirium o síndrome confusional agudo (SCA)	69
2.3.2. Trastorno amnésico	70
2.3.3. Trastornos psicóticos debidos a enfermedad médica o inducido por sustancias.....	71
2.3.4. Trastorno cognitivo no especificado (TCNE).....	71
2.3.5. Retraso Mental.....	72
2.3.6. Depresión.....	72
2.3.7. Trastornos del lenguaje.....	75
2.4. Síntomas Psicológicos y Conductuales (SPC) concomitantes con la demencia	77
2.4.1. Trastorno depresivo.....	80
2.4.2. Ansiedad	85
2.4.3. Trastorno conductual.....	88
2.4.4. Apatía	91
2.4.5. Susplicacia, delirios y el delirium	94

2.4.6. Trastornos del sueño.....	96
3. Demencias: Tipos básicos y etiopatogenia.....	98
3.1. Demencias corticales	99
3.1.1. Enfermedad de Alzheimer (EA)	101
3.1.2. Demencia Frontotemporal (DFT)	117
3.1.2.1. Variante conductual de la DFT.....	128
3.1.2.2. Variante lingüística de la DFT	136
3.1.2.2.1. Afasia progresiva no fluente (APNF).....	136
3.1.2.2.2. Demencia semántica.....	139
3.2. Demencias subcorticales.....	161
3.2.1. Demencias por cuerpos de Lewy (DCL)	163
4. Envejecimiento normal y Deterioro Cognitivo Ligero (MCI).....	175
4.1. Envejecimiento	176
4.2. Demencia vs. deterioro cognitivo ligero (MCI)	182
4.3. Envejecimiento normal y el deterioro cognitivo ligero (MCI)	185
4.4. Diagnóstico diferencial	192
5. Neuropsicología y deterioro cognitivo	194
5.1. Cuantificación del deterioro cognitivo	195
5.1.1. Medidas de la función global.....	195
5.1.2. Medidas generales de la función cognitiva.....	196
5.1.3. Medidas de síntomas conductuales y emocionales (SPC).....	197
5.1.4. Medidas de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)	198
5.1.5. Reserva cognitiva	201
6. Objetivos e hipótesis	211
6.1. Justificación del estudio	212
6.2. Objetivos del estudio	213
6.3. Hipótesis de trabajo	214
7. Material y método	217
7.1. Participantes	218
7.2. Procedimiento.....	223
7.3. Variables sociodemográficas y clínicas e instrumentos	227
7.4. Variables neuropsicológicas.....	230
8. Resultados.....	234
8.1. Análisis descriptivo de las variables sociodemográficas	235

8.2. Análisis descriptivo e inferencial de las variables clínicas	240
8.3. Análisis inferencial explicativo de las variables neuropsicológicas.....	250
8.3.1. Resultados del test de colores de stroop (fluidez lectora, fluidez de denominación e inhibición).....	254
8.3.2. Resultados lingüísticos	257
8.3.3. Resultados mnésicos	259
8.3.4. Resultados atencionales.....	263
8.3.5. Resultados de razonamiento espacial	265
8.3.6. Análisis estadísticos en base al dominio cognitivo	267
8.4. Análisis de las variables neuropsiquiátricas.....	270
8.5. Análisis relacionados con la calidad de vida.....	281
8.6. Análisis estadísticos inferenciales	292
8.6.1. Análisis no- paramétricos de las variables neuropsicológicas anteriormente significativas.....	292
8.6.2. Análisis de las variables discriminantes	307
8.7. Análisis de casos salientes	317
9. Discusión	323
9.1. Hipótesis de trabajo	329
9.1.1. Hipótesis 1-5	337
9.1.2. Hipótesis de trabajo 6	356
9.1.3. Hipótesis de trabajo 7	361
9.2. Consideraciones globales y líneas de futuro	362
10.- Referencias bibliográficas	367
11.- Anexos.....	496

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1.- Aumento de prevalencia en base a la edad.....	28
Figura 2.- Datos de prevalencia en base al sexo.....	30
Figura 3.- Prevalencias de demencias de tipo EA y vascular en Europa.....	31
Figura 4.- Prevalencia por edades de la demencia, la EA y la demencia vascular en base al sexo.....	32
Figura 5.- Tasas de prevalencia en porcentajes de los diferentes continentes	35
Figura 6.- Incremento de personas con demencia en países desarrollados (HIC) y países poco- moderadamente desarrollados (LMIC)	36
Figura 7.- Impacto de las demencias en base a la riqueza de cada país.....	41
Figura 8.- Algoritmo de hipótesis causal de la EA.....	48
Figura 9.- Evolución cognitiva con la aparición de la DM y la EA, donde las zonas naranjas indican lesiones vasculares y las verdes nudos amiloides y neurofibrilares.....	50
Figura 10.- Diferencias clínicas entre demencia y pseudodemencia	75
Figura 11.- Modelo biopsicosocial para explicar las distintas manifestaciones clínicas de la demencia. SPCD: Síntomas Psicológicos y Conductuales de las Demencias.....	78
Figura 12.- Relación entre los rasgos premórbidos de la personalidad y los síntomas psicológicos y conductuales de la demencia (SPCD).....	79
Figura 13.- Clasificación clínica de las DFT.....	145
Figura 14.- Algoritmo diagnóstico de las DFT de contenido lingüístico.....	149
Figura 15.- Relación clinicopatológica entre los cuerpos de Lewy, la EA y la enfermedad de Parkinson	165
Figura 16.- Cuerpo de Lewy en el tronco cerebral.....	166
Figura 17.- Formas clínicas del MCI	185
Figura 18.- Evolución del MCI. Porcentajes de evolución	187
Figura 19.- Representación gráfica de las diferencias entre dos pacientes con diferente reserva cerebral.....	202
Figura 20.- El modelo de Reserva Cognitiva	204
Figura 21.- Ejemplo representativo del PET de dos personas diagnosticadas de MCI	205
Figura 22.- Distribución de la edad en la muestra	235
Figura 23.- Años de escolaridad y curva de distribución.....	236

Figura 24.- Medias de los años de escolaridad en base al grupo de demencia.....	237
Figura 25.- Distribución de la muestra en base al sexo	238
Figura 26.- Puntuaciones medias y medianas del MMSE.....	242
Figura 27.- Frecuencias de MMSE con puntos de corte	244
Figura 28.- Puntuaciones medias y medianas del GDS	246
Figura 29.- Frecuencias de la puntuación GDS a nivel cualitativo	247
Figura 30.- Distribución de los años de evolución	248
Figura 31.- Puntuaciones medias de los años de evolución	249
Figura 32.- EA. RM coronal (izquierda) e imágenes del SPECT donde se observan la atrofia moderada y la reducción metabólica en las regiones parietales	326
Figura 33.- DFT. RM coronal (izquierda) e imágenes del SPECT donde se observa la atrofia severa y la reducción metabólica en las regiones frontales.....	327
Figura 34.- DCL. SPECT sagital donde se observa la reducción posterior de la irrigación sanguínea.	327
Figura 35.- Características clínicas, neuropsicológicas y de neuroimagen en EA, DFT, demencia vascular y DCL	328
 Tabla 1.- Hallazgos principales de neuroimagen en la EA	104
Tabla 2.- Criterios diagnósticos centrales de la EA probable	106
Tabla 3.- Rasgos clínicos de las variantes lingüísticas de la DFT o APP.....	142
Tabla 4.- Criterios diagnósticos para DCL probable y posible, y rasgos de soporte	168
Tabla 5.- Criterios diagnósticos del MCI.....	192
Tabla 6.- Tipos de MCI y afectación	193
Tabla 7.- Características demográficas de los sujetos incluidos en el estudio, tanto de grupos con deterioro cognitivo como del grupo control.....	219
Tabla 8.- Características clínicas de los sujetos incluidos en el estudio, tanto de grupos con deterioro cognitivo como del grupo control.....	241
Tabla 9.- Correlaciones entre las variables clínicas.....	249
Tabla 10.- Características neuropsicológicas de los sujetos incluidos en el estudio, tanto de grupos con deterioro cognitivo como del grupo control	251
Tabla 11.- Construcción de dominios cognitivos	267
Tabla 12.- Dominios cognitivos y análisis no- paramétricos de las varianzas según puntuaciones z	268

Tabla 13.- Características neuropsiquiátricas de los sujetos incluidos en el estudio, tanto de grupos con deterioro cognitivo como del grupo control	272
Tabla 14.- Características de CVRS de los sujetos incluidos en el estudio, tanto de grupos con deterioro cognitivo como del grupo control.....	282
Tabla 15.- Acuerdos entre cuidador y paciente en los diferentes grupos	290
Tabla 16.- Desglose de casos de la variable “Palabras” en función del diagnóstico, el GDS y el MMSE.....	293
Tabla 17.- Desglose de casos de la variable “Colores” en función del diagnóstico, el GDS y el MMSE.....	294
Tabla 18.- Desglose de casos de la variable “Denominación” en función del diagnóstico, el GDS y el MMSE	295
Tabla 19.- Desglose de casos de la variable “Fluidez” en función del diagnóstico, el GDS y el MMSE.....	296
Tabla 20.- Desglose de casos de la variable “Recuerdo” en función del diagnóstico, el GDS y el MMSE.....	297
Tabla 21.- Desglose de casos de la variable “Recuperación” en función del diagnóstico, el GDS y el MMSE	298
Tabla 22.- Desglose de casos de la variable “Reconocimiento” en función del diagnóstico, el GDS y el MMSE	299
Tabla 23.- Desglose de casos de la variable “Dígitos Indirectos” en función del diagnóstico, el GDS y el MMSE	300
Tabla 24.- Desglose de casos de la variable “Dígitos Totales” en función del diagnóstico, el GDS y el MMSE	301
Tabla 25.- Desglose de casos de la variable “Cubos” en función del diagnóstico, el GDS y el MMSE	302
Tabla 26.- Desglose de casos de la variable “Matrices” en función del diagnóstico, el GDS y el MMSE.....	303
Tabla 27.- Desglose de casos de la variable “Delirios” en función del diagnóstico, el GDS y el MMSE.....	304
Tabla 28.- Desglose de casos de la variable “Agitación” en función del diagnóstico, el GDS y el MMSE.....	305
Tabla 29.- Desglose de casos de la variable “Conducta Motora Aberrante” en función del diagnóstico, el GDS y el MMSE.....	306
Tabla 30.- Perfiles cognitivos de las causas comunes de demencia	325

Tabla 31.- Características principales de las DDPs	326

BREVIARIO DE TÉRMINOS

- AIVD: Actividades Instrumentales de la Vida Diaria.
- APNF: Afasia Progresiva Primaria no- fluente
- APP: Afasia Progresiva Primaria
- AVD: Actividades de la Vida Diaria.
- CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades.
- CIND: Deterioro cognitivo no demencia.
- CV: Calidad de Vida
- CVRS: Calidad de Vida Relacionada con la Salud.
- DCB: Degeneración Corticobasal.
- DDP: Demencias Degenerativas Primarias.
- DCL: Demencia por cuerpos de Lewy.
- DFT: Demencia Fronto Temporal.
- DM: Diabetes Mellitus.
- DSM: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales.
- EA: Enfermedad de Alzheimer.
- EOD: Demencia de Inicio Temprano.
- EP: Enfermedad de Parkinson.
- GDS: Escala de Deterioro Global de Reisberg.
- GDSy: Escala de Depresión Geriátrica de Yesavage.
- MCI: Deterio Cognitivo Ligero.

- MMSE: “*Mini- Mental State Examination*”.
- NPI: Inventario neuropsiquiátrico.
- OMS/WHO: Organización Mundial de la Salud.
- POCD: Deterioro cognitivo post- operatorio.
- RM: Resonancia Magnética.
- SDC: Sin Demencia Cognitiva (grupo control).
- WMS: Wechsler Memory Scale.
- SCA: Síndrome Confusional Agudo.
- SPC: Síntomas Psicológicos y Conductuales.
- SPC: Síntomas Psicológicos y Conductuales de las Demencias
- TAG: Trastorno de Ansiedad Generalizada.
- SF-36: “*Short- Form Health Survey*”.
- SS-IQCODE: “Test del Informador” en versión reducida.
- VCL: Variante de Cuerpos de Lewy

Si vas a emprender el camino hacia Ítaca, pide que tu camino sea largo, rico en experiencias, en conocimiento. Ten siempre a Ítaca en la memoria. Llegar allí es tu meta.

(Kavafis, 1863-1933)

INTRODUCCIÓN

Las demencias constituyen una de las patologías más “inquietantes” y enigmáticas en la medicina actual. Esto se debe a diferentes motivos, entre los que destaca el hecho de que a día de hoy aún no se hayan descubierto tratamientos realmente efectivos que frenen y, mucho menos, mejoren el deterioro cognitivo y funcional que éstas causan. Existe una cierta creencia popular por la que se cree que los procesos de demencia constituyen un proceso involutivo desde la “humanización” hacia conductas animales o, de manera análoga, como una forma de retorno a la infancia. Esto se da así, ya que en los estadios severos se suelen conservar típicamente sólo aquellas funciones más básicas, tal y como sucede en los primeros periodos de la vida de un ser humano. Esto le confiere a este tipo de patologías un aura de misterio, incertidumbre y, sobre todo, crudeza. La palabra demencia enciende todos los mecanismos de defensa humanos, principalmente el miedo y la negación.

Todo lo descrito hasta el momento hace que este tipo de patologías tengan una influencia especial para escarbar en el aspecto más emocional de los seres humanos. Al fin y al cabo las demencias constituyen procesos degenerativos que van, poco a poco, “tirando” del tren de la vida a la persona que lo padece, y terminan dejándole fuera de procesos y aspectos exclusivos del ser humano, como el lenguaje, el razonamiento y las relaciones sociales. Es fácil inducir, por tanto, el especial énfasis que cobra el poder diseñar estrategias terapéuticas que frenen e incluso inviertan los efectos de deterioro que producen estas patologías. El beneficio que se quiere obtener de esta manera no sólo sería a nivel sanitario, sino también (como podremos comprobar más profusamente a medida que avancemos en el presente estudio) a nivel social. Todo ello sin tener en cuenta otros aspectos menos idiosincrásicamente humanos o humanitarios, como por ejemplo, los económicos. No debemos olvidar que este tipo de patologías neurológicas no sólo influyen sobre la persona que la padece, sino también sobre todo su entorno y, a nivel más general, sobre el sistema de salud.

El progresivo envejecimiento de la población mayor, dada la baja tasa de natalidad y el aumento de la esperanza de vida, van poco a poco invirtiendo las pirámides demográficas, de tal manera que los datos aportados por la Comisión Europea (2005) que apuntan a un porcentaje de población mayor de 65 años en Europa del 30 %

en el año 2050, de los que se estima que el 11 % tenga más de 80 años En España se espera un crecimiento mayor en estas tasas.

Asociado a este proceso de envejecimiento paulatino, también se asocian un aumento significativo de enfermedades relacionadas con la tercera edad. Entre ellas destaca sobremanera la demencia, que afecta en el mundo a más de 35 millones de personas y cuya cifra se multiplicará en los próximos dos decenios hasta llegar a los 115 millones en 2050 (Alzheimer's Disease Internacional, 2010). Pero antes, en 2025, se estima que se duplicarán los casos registrados en el año 2000, que a su vez supusieron el doble que los que fueron diagnosticados y registrados en 1980 (López- Pousa, 2006). Se evidencia de esta manera el crecimiento exponencial que están experimentando estos casos. Hoy en día la mitad de las personas de 85 años o más edad padecen algún tipo de deterioro (Alzheimer's Association, 2008). Son cifras sin duda alarmantes que ponen contra las cuerdas a los sistemas de salud y sobre las que hay que actuar con premura, a saber de intentar mejorar el conocimiento de estas patologías degenerativas y construir mejores métodos de intervención que aúnen un tratamiento integral sobre el paciente y su entorno.

Estas cifras y preceptos empujan a una urgente construcción de conocimiento suficientemente profundo y sólido que ayuden a arrojar mayor luz y con mayor claridad a este tipo de procesos patológicos. Es aquí donde nace, originariamente, la idea de esta tesis.

El servicio de neurología del hospital de Basurto, donde mi curiosidad por este tipo de enfermedades nació, supone uno de los mejores centros en este tipo de servicios. Por él pasan a diario muchas personas de diferente índole y condición, todas ellas unidas por un mismo fin: Recibir la asistencia que les mantenga en la vida con el máximo de calidad posible. Para ello, esperan que las personas implicadas en sus cuidados, pero también aquellas encargadas de la mejora de los procedimientos, aportemos un plus especial en pos de superar este tipo de enfermedades feroces; esperan que, sea como sea, se dote de mayor humanidad a un espacio que, en algunos casos, supone la última estancia de sus vidas; desean que ese tránsito se cumpla con el menor dolor y sufrimiento posibles, con el mayor atino posible.

Pero el servicio de neurología no contempla el mayor sufrimiento que provoca esta enfermedad, que se vive en casa, en el foro de la familia, en la más estricta intimidad. Y es ahí donde se va perdiendo, poco a poco, la vida. En casa se procesa el duelo por la pérdida, primero de la identidad y personalidad de un ser querido, que se transforma sin querer, y muchas veces de manera abrupta, en alguien que no conocemos; después de la vida y existencia de un padre de familia, de un abuelo sobreprotector de sus nietos y de una persona profesionalmente más que capacitada como resultado de la multitud de años de trabajo en su área.

De esta forma, primeramente veremos y analizaremos todos los conceptos básicos relacionados con las demencias, así como las razones por las que supone un problema a nivel mundial. Avanzaremos sobre los aspectos más clínicos y pragmáticos de estas enfermedades neurodegenerativas, así como analizaremos cómo estos han ido avanzando en las últimas décadas. Terminaremos con una de las áreas más importantes en el presente trabajo: La neuropsicología, y como gracias a ésta se ha descubierto una categoría semiológica que parece estar entre la normalidad cognitiva y los procesos demenciales.

La parte empírica, aunque se pueda prever cargada de sesudos y complejos análisis, pretende ser un cuadro donde se recojan los análisis y resultados más destacados. Por eso, tal y como podremos observar, se han intentado acotar al máximo los objetivos e hipótesis de trabajo. Al fin y al cabo, aunque la cantidad de variables recogidas en esta Tesis Doctoral invita a divagar y a profundizar sin límite en cada uno de los aspectos estudiados, no es menester la elaboración de un tratado estadístico- clínico de las demencias, para lo cual ya existen multitud de trabajos, y lo que es mejor, metanálisis, que centran su foco de atención en cada una de las variables que aquí recogemos y analizamos.

Finalmente, la discusión nos ofrecerá, además de la constatación de algunas evidencias, líneas de investigación futuras. El objetivo del presente trabajo, sin ánimo de pretenciosidad, supone no sólo evidenciar los datos más claros y significativos, sino abrir procesos de reflexión que inviten a futuros curiosos en la materia la inspiración para ponerle pies a futuras investigaciones y análisis.

1. Demencia

La demencia es un síndrome caracterizado por un deterioro global progresivo de la función cognitiva, y una de las principales causas de discapacidad en las personas mayores (World Health Organization, 2004a; Tozlu et al., 2014). Es un síndrome crónico que provoca deterioro en más de un dominio de las funciones cognitivas, que es lo suficientemente intrusivo como para afectar al funcionamiento en la vida diaria (social y ocupacional), y que no se da dentro de un cuadro de delirio, ni tampoco puede ser explicado completamente por un trastorno mental (American Psychiatric Association, 2000). Ésta y otras posibles definiciones asumen esta entidad como un conjunto de signos y síntomas que construyen un síndrome de carácter plurietiológico (López- Pousa, 2006).

A nivel etimológico, la palabra “demencia” deriva históricamente del latín, donde “*de*” significa “ausencia de”, “*mens*” es igual a “mente” y el sufijo “*ia*” tiene un sentido de “estado de”; consiguientemente, nos encontramos con una palabra cuya etimología significa “un estado de privación o falta de mente de uno mismo”.

El profesor Martínez- Lage llevaba a cabo una gran obra que recogía la perspectiva histórica del concepto (Martínez- Lage, 1998), y donde precisamente recogía el primer uso del término en la génesis de la medicina, donde abarcaba cualquier trastorno mental o de la conducta. Esta acepción es la que podemos encontrar en la mayoría de diccionarios y enciclopedias de uso general, como por ejemplo en el de la Real Academia de la Lengua Española (extraído de la página web www.rae.es): **1. f.** Locura, trastorno de la razón. **2. f. Med. y Psicol.** Deterioro progresivo e irreversible de las facultades mentales que causa graves trastornos de conducta. *Demencia senil*.

El mismo poeta Juvenal, en el siglo I- II d.C., ya usaba este término para referirse a la decadencia mental propia de la vejez (Lipowski, 1980a), pero ya antes, en el s. I a.C., en el poema de Titus Lucrecius *De rerum natura* podíamos observar la palabra demencia y en el mismo siglo se cree que fue la primera vez que se usó en el ámbito médico este término, en una enciclopedia de Celsus (Martínez- Lage, 1998). Cicerón defendía en su ensayo *De Senectute* que la pérdida de memoria en la vejez nada tenía que ver con el mero proceso de senectud, sino que era consecuencia de una enfermedad cerebral ajena a ésta, todo ello teniendo en cuenta que muy pocas personas alcanzaban

esa etapa, dado que la esperanza de vida en el imperio romano era inferior a los 30 años (Martínez- Lage, 1998).

Dejando de lado muchísimos eventos históricos en torno al término y el concepto de demencia sucedidos en los siglos intermedios, ya durante el siglo XIX, fue usado por Thomas en 1889 para denominar diferentes tipos de alteraciones mentales y por Pinel en 1806 lo utilizó para designar a un trastorno que parece dibujarse cercano a la esquizofrenia y a otros trastornos psicóticos, suprimiendo la capacidad de pensar (Weiner, 2005). Por su parte, Esquirol en 1845 usó el término para referirse a trastornos mentales que tenían una materialización en alteraciones de la sensibilidad, juicio y voluntad, afectando también a la memoria reciente, atención, razonamiento y capacidad de abstracción (Martínez- Lage, 1998). Pocos años antes, Princhard ya había sido capaz de sugerir que las demencias podrían ser primarias o secundarias a otros trastornos, además de describir su historia natural en cuatro etapas: 1) Pérdida de memoria y preservación de la memoria remota; 2) pérdida de razonamiento; 3) pérdida de la comprensión y 4) pérdida de la capacidad de gestionar las funciones ejecutivas (Martínez- Lage, 1998). Ya a finales del siglo XIX, Kraepelin acuñaba el concepto “dementia precox”, donde se presumía un defecto orgánico subyacente (Weiner, 2005).

En el siglo XX ya se comenzó a tener una perspectiva más similar a la actual del concepto demencia cuando, en la década de 1940, Mayer- Gross y Guttman identifican los déficits fundamentales que constituirían el síndrome de la demencia, entre los que destaca como fundamental la pérdida de la memoria, más evidente en el aprendizaje, retención y recuperación de la información tanto de nueva formación como la antigua y almacenada (Weiner, 2005). No obstante, tal y como observaremos a lo largo de este estudio, la demencia es más que el simple olvido (World Health Organization, 1992), ya que debe ser identificado al menos otro síntoma entre los considerados como fundamentales: Deterioro del pensamiento, razonamiento, comunicación, orientación, habilidades práxicas y cambios de la personalidad como consecuencia de la falta de capacidad de *insight* y juicio, desinhibición, agresividad, embotamiento emocional y déficit empático (Cummings y Benson, 1992; Weiner, 2005; Wimo, Winblad, Agüero-Torres, y von Strauss, 2003; World Health Organization, 1992). Estos síntomas básicos y las características a nivel neurológico, que incluso a veces se refieren a nivel primario, están relacionadas estrechamente por el daño cerebral subyacente y por su localización, según Goldstein, Hagberg, Gustafson, y Rothschild (Weiner, 2005). Además, de este

daño a nivel cerebral se derivan algunos síntomas psiquiátricos subsecuentes (depresión, ansiedad, delirios) que parecen condicionar el grado de conciencia del paciente, respuestas y reacciones. Éstos también parecen ser influenciados por la personalidad premórbida del paciente y su experiencia previa, en tanto en cuanto se relaciona con una mayor preservación de las funciones cerebrales (Gustafson y Hagberg, 1975). No obstante, la evolución de la demencia es, a día de hoy, un fenómeno que no puede predecirse con exactitud dada su variabilidad y diversidad en las formas en las que se desarrolla, por lo que cualquier síntoma debe ser interpretado con suma cautela. Un síntoma interpretable en una demencia como primario puede ser susceptible de un rango secundario en otra (Gustafson y Hagberg, 1975; Reisberg, Ferris, de Leon, y Crook, 1982).

Es en el primer cuarto de este mismo siglo XX cuando se consituye el “clásico cuarteto de la demencia presenil (extraído de Martínez- Lage, 1998): Enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Creutzfeldt- Jakob.

El concepto de demencia y su clasificación han sido desarrollados por medio de la acumulación de evidencias clinicopatológicas y desde presumibles factores etiológicos. Este término provoca en todas las personas emociones muy intensas, de forma que no sólo los pacientes y sus familias lo temen, sino que los profesionales sanitarios y aquellos relacionados con las leyes y su cumplimiento, evitan referirse a él: Genera miedo. No obstante, estas actitudes han ido cambiando en los últimos tiempos a medida que el conocimiento acerca de esta patología se ha ido incrementando, conociéndose las mutaciones genéticas específicas de la misma así como otras etiologías de ésta, dando lugar a los primeros tratamientos farmacológicos. Además, se han ido introduciendo nuevos términos tales como “demencia tratable” (Cummings, 1983; Delaney, 1982), “demencia reversible” (Alexopoulos, Meyers, Young, Mattis, y Kakuma, 1993; Hejl, Hogh, y Waldemar, 2002; Rabins, 1981) y deterioro cognitivo ligero –MCI- (Flicker, Ferris, y Reisberg, 1991; Petersen, 2000; Zaudig, 1992;), lo que hace evidente la alta variabilidad de la patología que nos ocupa. Aún así, la Organización Mundial de la Salud (World Health Organization, 2012) sigue aseverando que entre los subtipos de demencias no existen siempre límites claros y que a menudo coexisten formas mixtas (Jurado, Mataró, y Pueyo, 2013).

Los estudios confirman que las demencias constituyen la causa mayor de mortalidad en la vejez, con independencia de los trastornos que coexistan, tal y como se desprende de Eaker, Vierkant, y Mickel (2002).

Además, es una patología que genera un alto grado de discapacidad, a saber de las altas tasas de institucionalización que sufren los pacientes, donde tan sólo el primer año en el que se les diagnostica de demencia el 33 % ingresan en centros residenciales (Haupt y Kurz, 1993), y el 22 % de aquellos que como alteración clínica principal presentan trastornos de la memoria (Lieberman y Kramer, 1991). Cuando el seguimiento es más largo (2,5 a 3 años), aproximadamente el 49 % de los pacientes con demencia se trasladan a una residencia, de forma que a partir de los tres años en los casos de demencias avanzadas el 50 % de casos ingresa y entre el 40 y 44 % de los casos de demencias moderadas (Yaffe et al., 2002). Todo esto dependerá, como es obvio, del tipo de paciente, pero también del cuidador principal. En el segundo caso, la relación que mantenga el paciente con el cuidador se antoja importante, así como el distress de éste; en el caso del paciente, la edad avanzada, el deterioro cognitivo y el estado funcional así como las conductas disruptivas y otros trastornos o enfermedades concomitantes son algunos de los rasgos que influyen sobremanera (Agüero- Torres, 2001; Bianchetti et al., 1995; Courtney et al., 2004; Haupt y Kurz., 1993; Hope, Keene, Gedling, Fairburn, y Jacoby, 1998; Knopman, Kitto, Deinard, y Heiring, 1988; Gaugler, Kane, Kane, Clay, y Newcomer, 2003; Lieberman y Kramer, 1991; López, Wisniewski, Becker, Boller, y DeKosky, 1999; Pot, Deeg, y Knipscheer, 2001; Severson et al., 1994; Yaffe et al., 2002).

1.1. Perspectiva del desarrollo histórico y epistemológico del concepto “demencia”.

Para encontrar a los primeros en describir conceptos similares a la demencia como la conocemos hoy en día tenemos que remontarnos al siglo XIX donde Baillarger (Berrios, 1996), en una clasificación de las enfermedades mentales datado en 1854, distingue la *paralysie générale* de la *démence incohérente* y la *démence simple*. Kahbaum en 1863 describió la *vesania progressiva apoplectica*, al mismo tiempo que la *dementia paralytica*, *dementia adquirita* y la *prebyophrenia* (Berrios, 1996). Más tarde, Kraepelin en su libro de texto sobre Psiquiatría rompe con los síndromes cerebrales orgánicos para postular la distinción de trastornos cerebrales difusos y localizados,

asociando de esta manera estrechamente la demencia con la edad, cosa que Alzheimer modifica en 1910 y lo hace publicar bajo el mismo Kraepelin (Martínez- Lage, 1998). Así, presenta la EA como una demencia presenil, término que ya fuera acuñado previamente por Binswanger en 1894 (Caplan, 1995). No obstante, la arterioesclerosis fue considerada como la mayor causa de las demencias orgánicas, al punto que las demencias post apopléticas y arterioescleróticas eran usadas de forma sinónima.

La clasificación de la demencia ha supuesto una cuestión controvertida hasta la evolución de la Psiquiatría moderna a últimos del siglo XIX. Antes, Pick en 1906 ya reportaba que en algunos casos de demencia se presentaba una circunscrita degeneración cortical en relación a la afasia y algunos cambios comportamentales (Martínez- Lage, 1998). Alois Alzheimer ya presentaba una prueba patológica de esta atrofia lobar previamente, 1911 (Martínez- Lage, 1998). Onari y Spatz en 1926 (Martínez- Lage, 1998) establecen la nueva entidad clínico- patológica denominada trastorno de Pick en los años 20. Schneider un año después sugiere un modelo de tres fases en el que predominan los síntomas del lóbulo frontal, con el fin de describir su curso clínico (Goedert, Ghetti, y Spillantini, 2012; López- Pousa, 2002). Sjörgen, Sjörgen y Lindgren en 1952, van Mansvelt en 1954, Escourolle en 1956, Schenk en 1959, Delay y Brion en 1962 y Constantinidis, Richard y Tissot en 1974 fueron publicando diversas obras donde ahondaron en este trastorno y dieron cuenta de su consistencia y variabilidad a los hallazgos clínicos y histopatológicos (Gustafson y Brun, 1999). El concepto de Demencia Frontotemporal (DFT) y sus criterios diagnósticos han ido evolucionando, sobre en las últimas tres décadas, basado en los estudios clínicos y patológicos llevados a cabo en este tiempo *The Lund and Manchester Groups*, 1994). Documentos de consenso en los aspectos clínicos y patológicos (Neary et al., 1998) han descrito el espectro de la DFT y más tarde la degeneración lobar frontotemporal, incluyendo recientemente los intentos de incluir rasgos como biomarcadores genéticos (McKhann et al., 2001). Veremos más en profundidad aspectos relacionados con la DFT y sus características diagnósticas más adelante.

La demencia como síndrome carece de unos criterios diagnósticos bien establecidos, tal y como sucede a menudo con patologías de tipo neurológico. La primera entidad que intentó esta gesta fue la Organización Mundial de la Salud (OMS), quien al desarrollar la *International Classification of Diseases* (ICD) se propuso como objetivo clasificar la

morbilidad y mortalidad de las enfermedades con puros fines estadísticos y de registro hospitalario (López- Pousa, 2006). Más tarde, en 1952, la Asociación Americana de Psiquiatría publicaba el primer *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-I) para crear unos criterios básicos que permitieran a los profesionales de la salud mental diagnosticar las enfermedades psiquiátricas. La tercera edición de este manual (DSM-III) fue editado en 1980 (American Psychiatric Association, 1980) y la tercera edición revisada (DSM-III-TR) en 1987 (American Psychiatric Association, 1987), y fue en éstas donde más se desarrolló el concepto de demencia, hasta el punto de que fueron definidas y clasificadas. Al tiempo, la OMS adaptaba su ICD a la edición número nueve, donde dedicó un espacio exclusivo a las enfermedades neurológicas, integrando de esta manera los términos usados en el DSM-III y la ICD-NA acerca de esta área, y materializándose en el ICD-9-CM (US Department of Health and Human Services, 1989).

Los últimos manuales de ambas versiones, CIE-10 (World Health Organization, 1988) y DSM-IV (American Psychiatric Association, 1991) y DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000), han conseguido mejorar significativamente los criterios de las demencias, aunque aún siguen sin ser completamente robustos y tienen carencias. Además, han sido capaces de recoger un dato importante en la valoración de este tipo de patologías, como es la gravedad de la misma.

De esta manera, el DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000), establece los siguientes criterios diagnósticos (p.169):

- 1) Desarrollo de múltiples déficit cognitivos manifestados por el propio paciente, como por un cuidador o familiar cercano.
 - a) Deterioro mnésico: Alteración de la capacidad para aprender nueva información y para recordar información previamente adquirida.
 - b) Una (o más) de las siguientes alteraciones cognoscitivas:
 - i) Afasia (alteraciones del lenguaje) incluidas, además de las clásicas afasias, dificultad para encontrar la palabra adecuada y denominación por confrontación. La dificultad para encontrar las palabras se evidencia en la demencia avanzada por un habla vacía, desprovista de nombres y verbos,

con relativa conservación de fórmulas de la conversación social, como “¿qué tal estás?”. Precozmente, puede demostrarse pidiendo que nombre tantos animales como sea capaz en un minuto. Los pacientes con demencia citarán con toda probabilidad menos de diez animales y repetirán con frecuencia nombres. También tienen dificultad para denominar las partes de un reloj, realizando errores parafrásicos o en su lugar, describiendo sus funciones.

- ii) Apraxia (incapacidad para llevar a cabo actividades motoras a pesar de una función motora intacta).
- iii) Agnosia (incapacidad para reconocer o identificar objetos a pesar de una función sensorial intacta).
- iv) Alteración de las funciones ejecutivas (por ejemplo, planificación, organización, secuenciación, abstracción), que pueden evidenciarse por la incapacidad para enfrentarse a asuntos familiares, relaciones interpersonales o laborales, o de describir con lógica cómo podrían hacerlo. Los cambios en las rutinas habituales o en la higiene personal pueden reflejar una disfunción ejecutiva. El deterioro de capacidades abstractas se evidencia por la incapacidad de realizar similitudes, como entre una silla y una mesa, un cuchillo y un tenedor, o para personas con un nivel educativo elevado, entre un poema y una estatua o entre elogio y castigo. También puede objetivarse por la incapacidad para interpretar refranes comunes.

2) Los déficits cognitivos en cada uno de los criterios 1ª y 1b causan suficiente deterioro en el funcionamiento social o laboral y representan un declinar desde el nivel previo de funcionamiento.

3) Los déficits no suceden exclusivamente en un contexto de delirium.

Posteriormente, el DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000) pasa a desgranar y aportar criterios diagnósticos para los “síndromes específicos de demencia”: Demencia tipo Alzheimer, demencia vascular, demencia debida a otras enfermedades médicas, demencia persistente inducida por sustancias, demencia debida a múltiples

etiologías y demencia no especificada. No transcribiremos en el presente estudio dichos criterios, ya que muchos de ellos ni siquiera se van a tratar aquí, y porque además los criterios diagnósticos que usaremos serán aquellos que emanan de las entrañas de la propia neurología, que son los más usados en la actualidad.

El CIE-10 (World Health Organization, 1988), por su parte, siendo más antiguo, presenta criterios diagnósticos algo más inespecíficos y más distantes de los criterios que vienen siendo utilizados actualmente en el diagnóstico de estas patologías.

1. Presencia de los dos siguientes:
 - a) Deterioro de la memoria
 - b) Deterioro en otras capacidades cognitivas respecto al nivel de función previo: razonamiento, planificación, organización y procesamiento general de la información
2. Nivel de conciencia del entorno preservada durante suficiente tiempo como para demostrar claramente el punto 1. Si existen episodios superimpuestos de delirium, debe inferirse el diagnóstico de demencia.
3. Deterioro en el control emocional o la motivación, o cambio en el comportamiento social, manifestado al menos por uno de los siguientes hallazgos:
 - a) Labilidad emocional
 - b) irritabilidad
 - c) apatía
 - d) vulgarización del comportamiento social
4. Para un diagnóstico más seguro, el punto 1 debe haber estado presente al menos durante seis meses.

El CIE-10 en su versión de 2010 (World Health Organization, 2010), ya discierne la no necesaria afectación mnésica para considerarse la patología como demencia, de forma que recoge la siguiente definición:

“Dementia (F00-F03) is a syndrome due to disease of the brain, usually of a chronic or progressive nature, in which there is disturbance of multiple higher cortical functions, including memory, thinking, orientation, comprehension, calculation, learning capacity, language, and judgement. Consciousness is not clouded. The impairments of cognitive function are commonly accompanied, and occasionally preceded, by deterioration in emotional control, social behaviour, or motivation. This syndrome occurs in Alzheimer disease, in cerebrovascular disease, and in other conditions primarily or secondarily affecting the brain.” (World Health Organization, 2010: 37).

El reciente DSM-V (American Psychiatric Association, 2014) recoge las demencias y el deterioro cognitivo ligero (*Mild Cognitive Impairment*) dentro de un mismo capítulo, denominándolas Major and Mild Neurocognitive Disorders y titulándolo como trastorno cognitivo mayor, explicitando los siguientes criterios diagnósticos (p.334):

A. Evidencias de un declive cognitivo significativo comparado con el nivel previo de rendimiento en uno o más dominios cognitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidad perceptual motora o cognición social) basada en:

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.
2. Un deterioro sustancial del rendimiento cognitivo, preferentemente documentado por un test neuropsicológico estandarizado o, en su defecto, por otra evaluación clínica cuantitativa.

B. Los déficits cognitivos interfieren con la autonomía del individuo en las actividades cotidianas (es decir, por lo menos necesita asistencia con las actividades instrumentales complejas de la vida diaria, como pagar facturas o cumplir los tratamientos).

C. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un síndrome confusional.

D. Los déficits cognitivos no se explican mejor por otro trastorno mental (p. ej., trastorno depresivo mayor, esquizofrenia).

No obstante, no son éstas las herramientas más usadas a la hora de poner nombre a un proceso degenerativo a nivel neurológico, a saber de la pertenencia de esta patología a ámbitos más médicos- neurológicos que psicológicos o psiquiátricos. De esta forma, en 1990, en Suecia surgió un documento consensual de los centros de Lund, Göteborg, Estocolmo y Umea, donde se establecía una clasificación clínica basada predominantemente en características precisamente clínicas, al tiempo que se analizaba el tipo y la localización del trastorno cerebral (Wallin, Brun, y Gustafson, 1994). Tal y como hemos constatado anteriormente, el diagnóstico debe basarse en una historia pormenorizada del paciente y en la observación clínica del mismo. De esta premisa, surgieron las tres categorías principales basadas en criterios etiológicos, que son las demencias degenerativas primarias, la demencia vascular y otras demencias secundarias, tal y como suele ser usado hoy en día. A su vez, las demencias primarias, como detallaremos más tarde, se segregarían en frontotemporales, temporoparietales, subcorticales y las de otra predominancia. Más tarde, el grupo de Lund- Manchester (The Lund and Manchester Groups, 1994) y el consenso en degeneración lobar a nivel frontotemporal de 1998 (Neary et al., 1998) desarrollarían más la clasificación de este grupo. Más tarde se irían desarrollando criterios específicos para cada demencia degenerativa primaria, los que darían finalmente lugar a los criterios diagnósticos de consenso que se manejan hoy en día en la práctica clínica: Los criterios del *National Institute of Neurological Disorders and Stroke- Alzheimer Disease and Related Disorders* (NINCDS- ADRDA), publicados por Dubois y sus colaboradores (2007a) para los pacientes con EA, los del DLB International Workshop (McKeith et al., 2005) para los que tienen DCL y los del Work Group Frontotemporal Dementia and Pick's Disease (McKhann et al., 2001) para los que sufren de alguna demencia de afección lobar frontotemporal.

La comunidad científica a nivel internacional ha hecho grandes esfuerzos para llevar a cabo una sólida clasificación de las demencias, aunque la categorización multiaxial ideal basada en una libre combinación de síntoma principal y factores causales o precipitantes (propuesto por Esen- Möller, 1971) sigue lejos. Los manuales CIE y DSM son claros ejemplos de esta afirmación, tal y como hemos visto con anterioridad.

1.2. Prevalencia e incidencia

Alrededor del mundo, un caso de demencia es detectado aproximadamente cada 4 segundos (World Health Organization, 2012).

Según estudios recientes, la prevalencia española de demencia es similar a la del resto de Europa (aproximadamente unas 600.000 personas sufren alguna demencia primaria, entre las que se encuentran 400.000 personas que sufren Enfermedad de Alzheimer), es mayor en mujeres y se incrementa con la edad (De Pedro- Cuesta et al., 2009). No podemos dejar de citar el único estudio puerta a puerta de prevalencia de la demencia realizado hasta la fecha en el País Vasco (en la comarca denominada *Munguialdea*) y en la que se tuvieron en cuenta casi 2000 sujetos de más de 65 años (Fernández, Castro-Flores, Pérez- de las Heras, Mandaluniz- Lekumberri, Gordejuela, y Zarranz, 2008a). En éste, encuentran una prevalencia de demencia del 9,1%, variando desde un 2% en la franja de edad entre los 65 y 69 años, hasta el 34,7% a los 85 ó más años. Así, este mismo estudio resulta un incremento de la prevalencia de 1,14 por cada año de edad. En cuanto al nivel educativo, la prevalencia de demencia obtenida en la población analfabeta es del 14,6%, frente al 3,4% de personas con estudios superiores. Los datos referidos anteriormente resultan de una gran controversia, ya que no todos los estudios han concluido de manera tan clara y contundente (Christensen et al., 1997), máxime teniendo en cuenta el riesgo de sesgo que tienen este tipo de estudios de “puerta a puerta”, donde se puede caer en una sobreestimación de los datos dada la sobrevaloración sintomatológica que los visitados pueden referir, lo que comúnmente se conoce como “sesgo de información familiar” (López- Pousa, 2006). La prevalencia española de demencias por encima de los 64 años se sitúa en torno al 4,2 % y el 6,1 % (López-Pousa, Llinás, Vilalta, y Lozano, 1995; Bermejo, 1987).

La prevalencia ha sido históricamente uno de los factores neuroepidemiológicos más estudiados, por lo que la disparidad de resultados es una de las consecuencias obvias de que existan muchos estudios al respecto. Ésta puede ser debida a los diferentes criterios diagnósticos utilizados, pero también a los múltiples errores metodológicos que se cometen en este tipo de estudios (por ejemplo, los sesgos en los criterios de selección o aquellos propios de la muestra seleccionada, entre otros). Jorm (1990) llevó a cabo una revisión de 27 estudios llevados a cabo antes de 1987, donde las cifras de prevalencia variaban entre el 0,3 % y el 16,3 %; en otra revisión que llevó a cabo este mismo autor

con literatura científica de semejante época, la horquilla de prevalencia oscilaba entre el 2,5 % y el 24,6 % (Jorm, Korten, y Henerson, 1987). Sin embargo, otros autores como por ejemplo Bermejo (1991), encontró un porcentaje de prevalencia entre el 4,8 % al 36 % en poblaciones superiores a los 64 años. En estudios europeos donde se revisaron 11 estudios sobre demencia y fueron realizados entre 1980 y 1990, la prevalencia exacta de la población mayor de 64 años fue de 6,4 % (Lobo et al., 2000) y otros estudios del viejo continente que también han dedicado esfuerzos a cuantificar la prevalencia de esta patología en cuanto a demencias graves y en similar población, también encuentran prevalencia similar, en este caso en un porcentaje del 6,7 % (Sulkava et al., 1985).

Observamos la representación gráfica de varios estudios de metanálisis en la siguiente figura número 1, donde se puede evidenciar un claro aumento exponencial de las tasas de prevalencia a medida que se va envejeciendo.

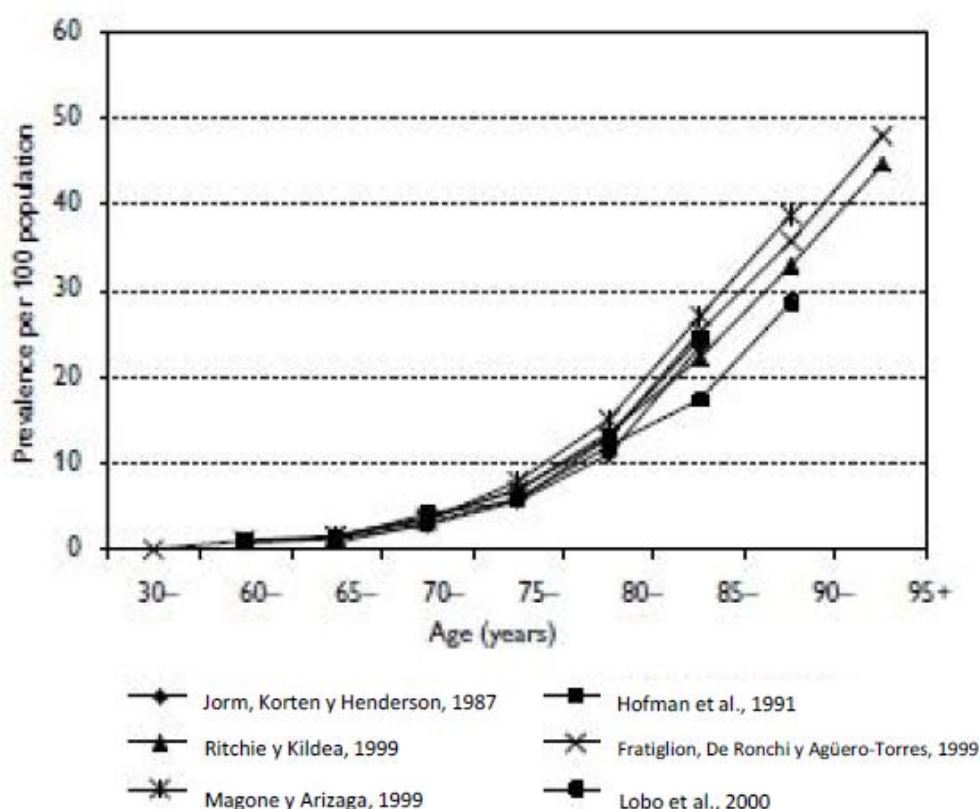


Figura 1. Aumento de prevalencia en base a la edad.

Fuente: The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (2008). *Dementia- Etiology and epidemiology*. <http://www.sbu.se/en/Published/Yellow/Dementia--Etiology-and-Epidemiology/>

Visto el claro crecimiento en la tasa de prevalencia, incluso entre diferentes estudios con metodologías diferentes, una revisión sistemática (meta- análisis) podría ayudarnos a clarificar aún más los valores de prevalencia de este tipo de patologías. Recientemente, en 2013, Prince y sus colaboradores llevaron a cabo un análisis de este tipo en el que analizaron los datos de 2017 estudios a nivel mundial, publicados entre 1980 y 2009 (Prince et al., 2013a). La horquilla de prevalencia varía mucho en función de las regiones donde se analizan los casos, desde un 2,07 % en el caso de África subsahariana del oeste hasta el 8,5 % de Latinoamérica. No obstante, este estudio estima en una banda de entre el 5 y el 7 % la prevalencia general (estandarizada en base a la edad). Este mismo metanálisis cifra el aumento de la tasa de prevalencia en 5,5 puntos por año en Norteamérica, Latinoamérica y Asia pacífico, mientras que en el oeste de Europa este crecimiento sube hasta los 6,3 puntos por año. Así, en 2011 Prince y sus colaboradores estimaron que en torno a 35,6 millones de personas vivían en el mundo con demencia, siendo Europa el continente con más personas afectadas (en torno a los 7 millones de personas) (Prince et al., 2011).

En cuanto a las diferencias por sexo, este estudio de Prince y sus colaboradores (2013a) muestra entre un 19 y un 29 % menos de prevalencia de este tipo de patologías neurológicas en hombres que en mujeres. Además, explica que esta diferencia en la prevalencia entre sexos puede venir dado a que, probablemente, las mujeres tienen una esperanza de vida mayor que los hombres. Se constata que la supervivencia después del diagnóstico (4,5 años de media, sin que el nivel educativo parezca tener influencia alguna en este dato, según Helmer, Joly, Letenneur, Commenges, y Dartigues, 2001; de hasta 8 años, según Barclay, Zemcov, Blass, y Sansone, 1985) es mayor en las mujeres que en los hombres, sobre todo en personas que padecen Enfermedad de Alzheimer (Helmer et al., 2001), aunque al parecer la pérdida material de años podría ser similar o incluso mayor en los hombres (Brodsky, Seeher, y Gibson, 2012), y pese a que se neutralicen las diferencias en la esperanza de vida de ambos sexos las mujeres sobrevivir más a este tipo de patologías (Barclay, Zemcov, Blass, y Sansone, 1985; Burns, Lewis, Jacoby, y Levy, 1991).

Igualmente, Bachman y sus colaboradores (Bachman et al., 1993) vieron que el riesgo de padecer una demencia como puede ser la EA es mayor en las mujeres (17 %) que en los hombres (9 %). Al parecer, en la demencia por cuerpos de Lewy pasa algo similar, ya que según un par de estudios que analizan las tasas de prevalencia de este

trastorno, existe un 5,8 % de casos de mujeres y un 2,6 de hombres en el primero (Rahkonen et al., 2003) y un 7,8 % y un 2 %, respectivamente, en el segundo (Wakisaka et al., 2003).

No obstante, otros estudios han objetivado un menor riesgo en otras demencias diferentes a la EA. Por ejemplo, en un análisis llevado a cabo en Cambridgeshire (Reino Unido) cifra en 27,3 cada 100000 personas la incidencia de la demencia frontotemporal en hombres, mientras que en mujeres esta tasa baja a los 2,8 casos cada 100000 (Ratnavalli, Brayne, Dawson, y Hodges, 2002). No obstante, un estudio reciente muestra una distribución igualitaria en base a sexos en esta demencia (Onyike y Diehl-Schmid, 2013).

Lo que queda claro es que como los casos con EA son más numerosos que los del resto de demencias, si analizamos los datos de prevalencia e incidencia de las demencias de una manera global y general, sin analizar subclasificaciones, nos encontramos con que la tasa de mujeres con demencia es mayor a la tasa de hombres con este tipo de patologías, tal y como podemos observar en la siguiente figura:

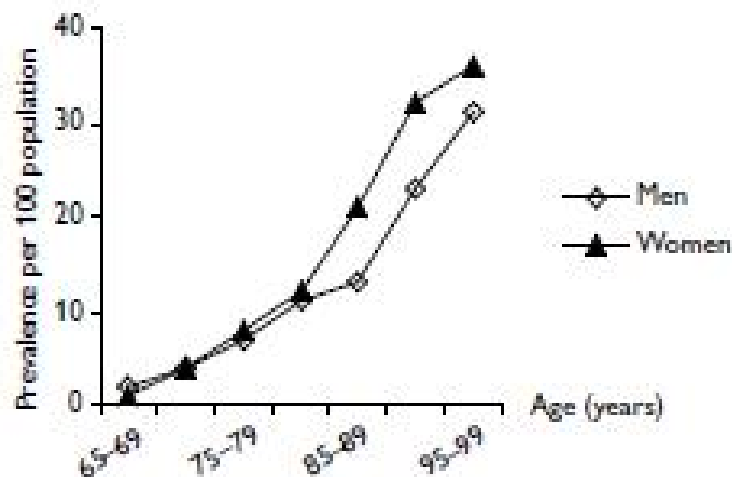


Figura 2. Datos de prevalencia en base al sexo.

Fuente: The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (2008). *Dementia- Etiology and epidemiology*. <http://www.sbu.se/en/Published/Yellow/Dementia--Etiology-and-Epidemiology/>

En esta figura observamos, además de que la tasa de prevalencia de demencias en mujeres es mayor que en hombres, cómo en éstas la enfermedad comienza antes en la edad biológica, mientras en los hombres comienza algo después, sobre todo en la fase de vejez tardía.

Vemos a continuación las figuras resultantes de otro estudio de metanálisis (de Pedro- Cuesta et al., 2009), en el que se compararon los datos obtenidos en un estudio realizado en El Prat, Barcelona (Gascón- Bayarri et al., 2007) y varios estudios europeos llevados a cabo en torno al mismo tema, en concreto, la prevalencia en las demencias. En ésta podemos observar que, mientras algunos estudios puede que estén usando metodologías diferentes o puedan obtener resultados muy diferentes al resto de estudios europeos analizados, se observa una mayoritaria tendencia al incremento de la tasa a medida que aumenta la edad de la población, así como un aumento lineal en las tasas referidas más concretamente a la enfermedad de Alzheimer. Mientras, el general de las demencias parecen apuntar más a un crecimiento exponencial de éstas pasado ya cierto momento vital o cierta edad biológica (en torno a los 85 años), sobre todo en el estudio llevado a cabo en Barcelona. Vemos, una vez más, cómo la tasa de prevalencia de la demencia es especialmente alta en la vejez tardía, llegando a tasas del 40 %, lo que implicaría que 4 de cada 10 de nuestros ancianos estarían padeciendo algún tipo de demencia, de acuerdo con otros estudios (Barnes et al., 2009).

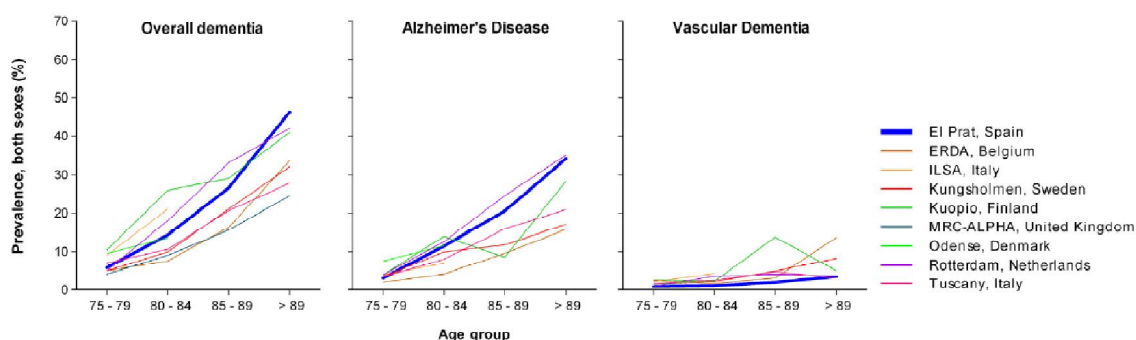


Figura 3. Prevalencias de demencias de tipo EA y vascular en Europa¹

Fuente: de Pedro- Cuesta, J., Virués-Ortega, J., Vega, S., Seijo-Martínez, M., Saz, P., Rodríguez, F.,...del Barrio, J.L. (2009) Prevalence of dementia and major dementia subtypes in Spanish population: a reanalysis of dementia prevalence surveys (p.6). 1990- 2008. *BMC Neurology*, 9, 55- 64. doi:10.1186/1471-2377-9-55p. 6)

Basándonos en el mismo estudio reciente de tipo meta- analítico, que analiza también diferentes estudios españoles de prevalencia de la demencia (de Pedro-Cuesta

¹ Referencias de la figura: El Prat (Gascón-Bayarri et al., 2007); ERDA (Roelands, Wostyn, Dom, y Baro, 1994); ILSA (Maggi et al., 1994); Kungsholmen (Fratiglioni et al., 1991); Kuopio (Rahkonen, et al., 2003); MRC (Saunders et al., 1993); Odense (Kronborg- Andersen et al., 1999); Rotterdam (Breteler, van den Ouweland, Grobbee, y Hofman, 1992); Tuscany (Tognoni et al., 2005).

et al., 2009) y en el que se tuvieron en cuenta 12232 personas de la población general (de las que finalmente 1194 personas tenían demencia), observamos la siguiente figura:

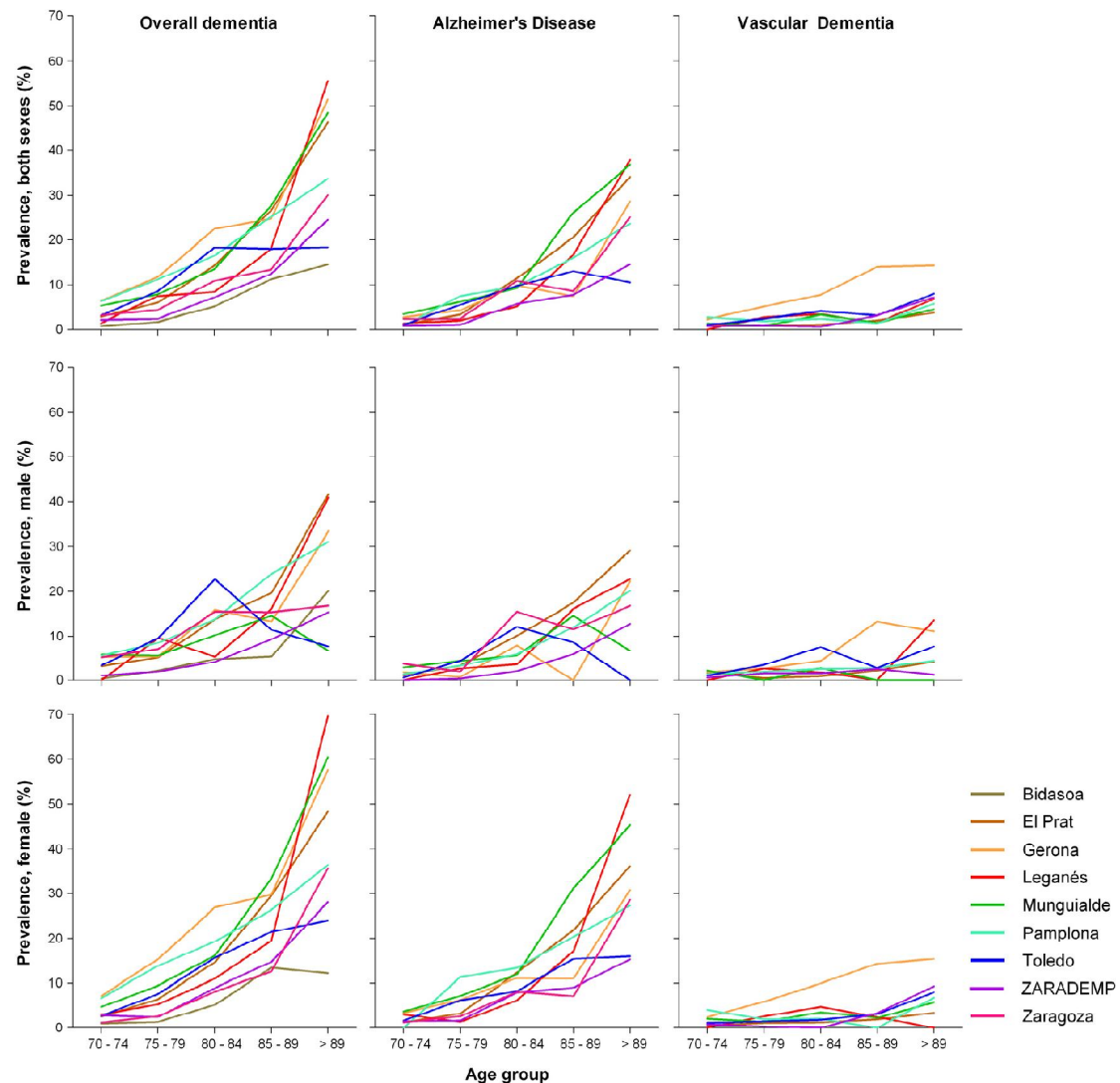


Figura 4.- Prevalencia por edades de la demencia, la EA y la demencia vascular en base al sexo²

Fuente: de Pedro- Cuesta, J., Virués-Ortega, J., Vega, S., Seijo-Martínez, M., Saz, P., Rodríguez, F.,...del Barrio, J.L. (2009) Prevalence of dementia and major dementia subtypes in Spanish population: a reanalysis of dementia prevalence surveys (p.5). 1990- 2008. *BMC Neurology*, 9, 55- 64. doi:10.1186/1471-2377-9-55

² Referencias de la figura: Bidasoa (Bergareche et al., 2001; 2004); El Prat (Gascón- Bayarri et al., 2007); Gerona (López- Pousa, Vilalta- Franch, Llinas- Regla, Garré- Olmo, y Roman, 2004); Leganés (Bermejo- Pareja et al., 2001); Munguialde (Fernández et al., 2006); Pamplona (Manubens et al., 1995); Toledo (García et al., 2001); ZARADEMP (Lobo et al., 2007); Zaragoza (Lobo, Saz, Marcos, Dia, y de la Camara, 1995).

De este mismo estudio se desprenden unas conclusiones, a todo punto, interesantes. La primera conclusión es que la prevalencia de demencia es especialmente variable entre las subpoblaciones españolas analizadas, hecho que queda sobradamente demostrado a la luz de la figura anterior. Además, esta prevalencia varía en función de la composición del equipo que realice el diagnóstico (neurólogo, psiquiatra, psicólogo o geriatra) y el tipo de población en base a su lugar de residencia (urbana, suburbana o mixta). Igualmente, se concluye que la prevalencia de demencia asociada a la EA es mayor en mujeres que en hombres (de Pedro- Cuesta et al., 2009). Por si todo esto fuera poco, a la luz de este mismo estudio parece que la varianza que se experimenta en la prevalencia en estudios españoles es más alta que en los estudios europeos analizados, lo que se le atribuye a la diferente metodología utilizada, más específicamente a la diferencia de criterios diagnósticos tenidos en cuenta en cada uno de los estudios, limitaciones que ya fueron analizadas y puestas en liza en un trabajo anterior (Bermejo-Pareja et al., 2001).

Si atendemos a la incidencia de la demencia en la población general, Savica y Petersen (2011) lo objetivan en torno a los 34,2 casos por cada 100000 personas cada año para todas las demencias (5-8 casos por cada 1000 personas en el caso de la Enfermedad de Alzheimer).

Siguiendo con los datos pormenorizados en base a cada demencia objeto de estudio, observamos que *The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (2008) analiza este dato en Suecia y tasa la incidencia anual de la Demencia Fronto- Temporal en 0,11 por cada 1000 personas, basándose en un estudio realizado por Andreasen, Blennow, Sjodin, Winblad y Svärdsudd (1999) unos años antes. De esta forma, sitúa la tasa de incidencia anual en la franja de los 65 a los 69 años en los 3- 5 casos de cada 1000 habitantes; en la franja 70- 74 años en 8- 10 personas; en la de 75- 79 años en 11- 18 personas; en la franca de 80 a 84 años en 20- 40 personas; de 30- 60 personas en las edades comprendidas entre los 85 y 89 años y, finalmente, de 50- 120 personas cuando miramos a pacientes desde 90 años en adelante.

En España, en cambio, en un estudio poblacional longitudinal basado en población en edades senectas en tres poblaciones de territorios centrales de este país (Bermejo-Pareja, Benito- León, Vega, Medrano, y Román, 2008a) se vio que, de 3891 personas evaluadas en el seguimiento, 161 personas padecían alguna de demencia (4,14 %), de

las que un 71,4 % eran casos de EA, 11,2 % de demencia vascular, 11 % de demencia asociada a parkinsonismo, un 6,8 % de personas una demencia sin etiología determinada y el 3,7 % de las personas la padecían como asociados a demencias secundarias. En consecuencia, se objetivó en la franja de edad entre los 65 y los 90 años una media en el ratio de incidencia (por cada 1000 personas cada año) ajustado a al estándar de la población europea del 10,6 para la demencia, 7,4 para la EA y 1,4 para la demencia vascular.

En cuanto a la Demencia por Cuerpos de Lewy (DCL), Papka y su equipo observaron que era la segunda causa más prevalente de demencia en la vejez según estudios clínicos y llevados a cabo a partir de autopsias (Papka, Rubio, y Schiffer, 1998). Sin embargo, el diagnóstico clínico aún permanece sin establecerse con total seguridad, y faltan estudios epidemiológicos.

Existen estudios recientes (Hebert, Weuve, Scherr, y Evans, 2013) que estiman que para el año 2050 la incidencia de personas con Enfermedad de Alzheimer podría verse triplicada, no debido al aumento en el riesgo de padecer este tipo de patologías, sino por el envejecimiento de la población. Igualmente, atendiendo a todos los tipos de demencia, en un metanálisis Prince y sus colaboradores (2013b) proyectaron que cada 20 años se doblará la población afectada, llegando a 65,7 millones en 2030 y a 115,4 millones en 2050. Este aumento se debería, sobre todo, al súbito incremento de casos en países poco o medianamente desarrollados (el 57,7 % de casos en el año 2010), suponiendo el 63,4 % de casos en 2030 y el 70,5 % en 2050. Así, el incremento de la tasa de crecimiento de la prevalencia de demencia en Europa se situaría en un 40 %, muy lejos de regiones como Latinoamérica, norte de África u Oriente medio, donde las tasas de crecimiento de éstas se situarían en un 134, 146 % y 125 %, respectivamente.

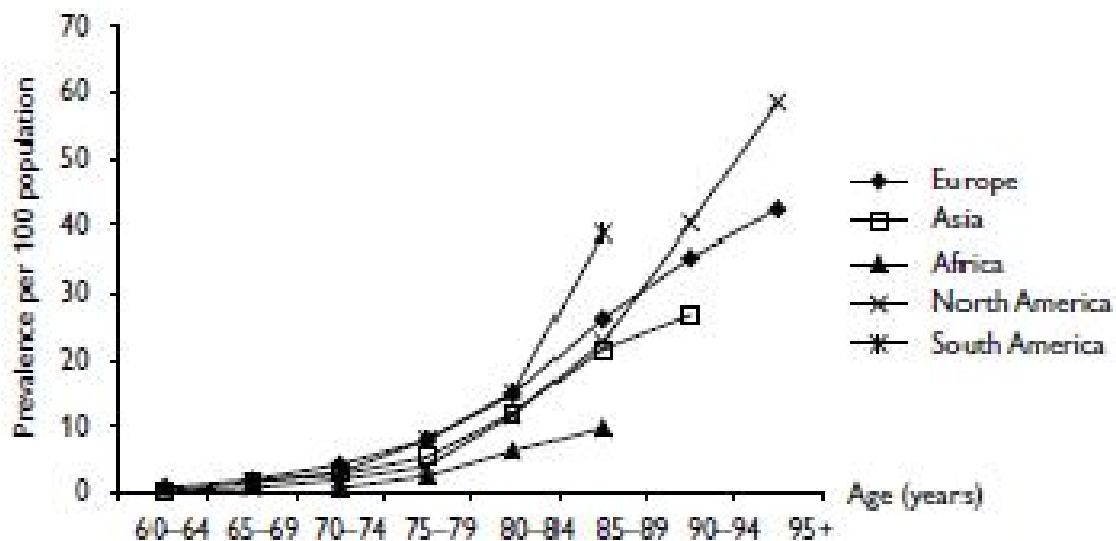


Figura 5. Tasas de prevalencia en porcentajes de los diferentes continentes

Fuentes: Fratiglioni, L., de Ronchi, D., Agüero- Torres, H. (1999). Worldwide prevalence and incidence of dementia. *Drugs & Aging*, 15, 365- 375.

Hofman, A., Rocca, W.A., Brayne, C., Breteler, M.M., Clarke, M., Cooper, B.,...,EURODEM prevalence research group. (1991). The prevalence of dementia in Europe: A collaborative study of 1980- 1990 findings. *The International Journal of Epidemiology*, 20, 736- 748. doi:10.1093/ije/20.3.736

Lobo, A., Launer, L.J., Fratiglioni, L., Andersen, K., Di Carlo, A., Breteler, M.M.B.,...,Hofman, A. (2000). Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurology*, 54(Suppl 5), S4-S9.

Mangone, C.A., Arrizaga, R.L. (1999). Dementia in Argentina and other Latin- American countries: An overview. *Neuroepidemiology*, 18, 231- 235. doi:10.1159/000026216

Ritchie, K., Kildea, D. (1995). Is senile dementia “age- related” or “ageing- related”? – evidence from meta- analysis of dementia prevalence in the oldest old. *Lancet*, 346, 931- 934. doi:10.1016/S0140- 6736(95)91556-7

Por consiguiente, las tasas actuales en nuestro entorno son relativamente altas, pero en comparación con regiones y países donde las tasas son muy bajas se prevé que no experimenten crecimientos abruptos. Como ilustración a lo mencionado podemos observar la figura 6, donde se denota de manera visual la diferencia en el incremento de las tasas de prevalencia entre ambos tipos de países.

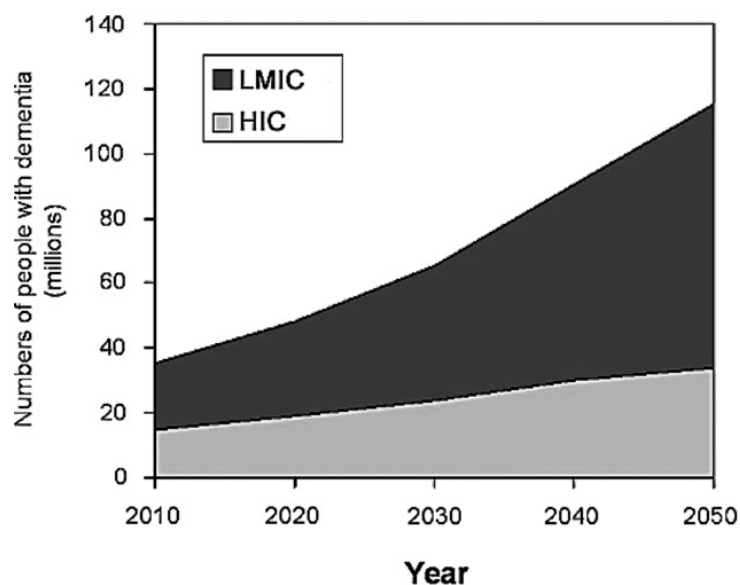


Figura 6. Incremento de personas con demencia en países desarrollados (HIC) y países poco- moderadamente desarrollados (LMIC)

Fuente: Prince, M., Prina, M., Guerchet, M. (2013b). *World Alzheimer Report 2013. Journey of caring: An analysis of long- term care for dementia*. London: Alzheimer's Disease International.

La edad ejerce un potenciador de las posibilidades de que se desarrolle una patología de tipo demencia, ya que mientras las personas con 65 años o más tienen un 10 % de probabilidades de desarrollar una demencia de tipo Enfermedad de Alzheimer, las personas nonagenarias pueden padecerla en una proporción de uno de cada tres. De esta forma, la probabilidad de desarrollar esta demencia a partir de los 65 años va doblándose cada cinco años (Bachman et al., 1993). *The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (2008), basado en los resultados de algunos metanálisis, concluyó que para la edad de 60 años o menos la prevalencia es mínima, mientras que en la franja de edad de los 60 a los 64 años esta prevalencia sube al 1 %, 1,5% entre 65 y 69 años, 3 % en la franja 70- 74 años, 6 % en la de 75- 79 años, 13 % entre 80 y 84 años, 24 % entre 85 y 89, 34 % entre 90 y 94 años y un 45 % de prevalencia cuando la edad era de 95 años o más. No obstante, sorprende el hallazgo de esta misma fuente por la que la demencia vascular parece decrecer a partir de los 80 años. Bermejo- Pareja y sus colaboradores (2008a) observaron, igualmente, que la incidencia de las demencias en general, así como la EA en particular, crecen de manera exponencial en edades avanzadas, más aún cuando ésta se asocia a infartos y analfabetismo. Igualmente, si se le agregan factores vasculares el riesgo a padecer EA y demencia vascular se eleva.

Especialmente interesante resulta el análisis de prevalencias e incidencias en edades inferiores a los 64 años, denominado como *early-onset dementia –EOD-* (demencia de inicio temprano o precoz), a lo cual se le ha dedicado literatura científica. Así, Garre-Olmo y sus colaboradores (2010) llevaron a cabo recientemente un estudio donde analizaban estas tasas entre los años 2007 y 2009, obteniendo un índice del 6,9 % de EOD. En cuanto a las tasas de incidencia, hallaron 13,4 casos por cada 100000 personas al año, siendo la EA la demencia con la mayor proporción de EOD (42,4 %), seguido de las demencias secundarias (18,1 %), la demencia vascular (13,8 %) y la demencia frontotemporal (9,7 %). Llama la atención el hecho de que estos grupos de EOD registren una mayor puntuación que los de desarrollo tardío en cuanto a puntuaciones en el *Mini- Mental State Examination* (Folstein, Fostein, y McHugh, 1975), así como en la Escala de Demencia de Blessed –Blessed Dementia Rating Scale, BDRS- (Blessed, Tomlinson, y Roth, 1968) y además presenten una mayor tasa de historial de depresión. En consecuencia, en este estudio obtuvieron una incidencia de 6 casos por cada 100000 personas por año en la franja de edad desde los 30 a los 49 años, mientras que en las edades comprendidas entre los 50 y los 64 años la incidencia es tres veces mayor y se duplica a medida que se van aumentando de cinco en cinco las edades de los pacientes.

No obstante, son datos que difieren en demasía en base al estudio que analicemos, ya que en otro análisis llevado a cabo en Francia encuentran una tasa de EOD del 23,4 % (22,3 % para la EA, 15,9 % para la demencia vascular, 9,7 para la DFT, 9,4 % para la demencia relacionada al consumo de alcohol, 3,8 % para los casos de demencias secundarias a daños cerebrales por traumatismos y un 3 % debido a la enfermedad de Huntington) pero, en este caso, las puntuaciones del MMSE no difieren entre grupos de EOD y grupos de personas con demencias en edades avanzadas (Picard, Pasquier, Martinaud, Hannguin, y Godefroy, 2011). Estas diferencias pueden venir dadas sobre todo por diferencias metodológicas en cuanto a la selección de la muestra o los criterios diagnósticos utilizados, pero también dado que cada país puede estar mostrando una intervarianza notable.

Hay otro factor que puede hacer que los datos de prevalencia sean mayores o menores, como es el ámbito poblacional en el que se lleve a cabo el estudio. Así, poblaciones rurales parecen tener mayor prevalencia de demencia, sobre todo de tipo Enfermedad de Alzheimer, incluso el hecho de haber vivido en el pasado en una

población de este tipo incide en el riesgo de padecerla (Russ, Batty, Hearnshaw, Fenton, y Starr, 2012).

Por si todo esto fuera poco, las personas con demencia tienen un Hazard Ratio de 1,8 puntos en cuanto a la probabilidad de mortalidad con respecto a las personas sanas (Helmer et al., 2001), con mayor probabilidad de morir debido a eventos cerebrovasculares y trastornos de tipo respiratorio. Otro estudio llega a establecer el doble de riesgo de morir, con un riesgo relativo de 2,1 (Bowen et al., 1996), aunque un estudio reciente (Garcia- Ptacek et al., 2014) ha mostrado que éste es mayor en el caso de las Demencias Fronto Temporales (Hazard Ratio de 1,91) y menor en la Enfermedad de Alzheimer y en la demencia vascular (Hazard Ratio de 1,32). Sea como fuere, un estudio (Helmer et al., 2001) observa una media de 4,5 años desde el inicio de los síntomas hasta que el paciente muere. Un metanálisis actual centra esta cantidad en la horquilla de entre los 3,3 y los 11,7 años, aunque con la mayoría de estudios marcando el intervalo entre los 7 y los 10 años desde el diagnóstico como el momento de mayor mortalidad (Todd, Barr, Roberts, y Passmore, 2013).

En cuanto a la prevalencia en base al tipo de demencia, *The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (2008) aprecia en su revisión metanalítica llevada a cabo que la EA es la más prevalente, más incluso que la demencia de tipo vascular. No obstante, se debe tener en cuenta que la demencias mixtas pueden ser objeto de confusión, ya que mientras algunos estudios lo computan como una entidad nosológica propia, otros tienden a clasificarlo dentro de las demencias vasculares *per se*, dando lugar a discrepancias en la tasa de prevalencia.

A pesar de todo, un potente estudio de metanálisis llevado a cabo recientemente (Misiak, Cialkowska- Kuzminska, Frydecka, Chladzinska- Kiejna, y Kiejna, 2013) concluye que pese a que ha habido estudios que han supuesto la piedra angular de los análisis epidemiológicos en Europa, así como han provisto de conocimiento suficiente para establecer las futuras líneas de investigación, aún existen hoy en día considerables limitaciones metodológicas en numerosos estudios europeos en esta materia y que requieren una especial atención. Más específicamente, se pone el foco en la extensa variedad de instrumentos utilizados, que requieren de una unificación, además de la necesidad de que se hagan mayores esfuerzos en llevar a cabo estudios de tipo

poblacional, teniendo en cuenta el déficit de estudios epidemiológicos y el constante incremento de la prevalencia de la demencia.

1.2.1. Coste de las demencias

Uno de los aspectos que más en cuenta se tiene a la hora de valorar el impacto que una patología tiene sobre la sociedad y, sobre todo, sobre los sistemas de salud es cuantificando el impacto económico que sobre estos ámbitos tiene. El continuo crecimiento de la edad de la población, de personas mayores afectadas por algún tipo de deterioro a nivel cognitivo y de la tasa de demencia, causan el mayor problema público tanto a nivel individual como a nivel gubernamental en todo el mundo (Wimo y Prince, 2010).

Un estudio reciente en el que se medían los gastos que se originan por causa de las patologías cerebrales (Andlin- Sobocki, Jönsson, Wittchen, y Olesen, 2005) cifraba los gastos económicos que las demencias generan por caso en la Unión Europea (10107 € en España) y el gasto anual que éstas generan, computados los costes directos e indirectos (5145 millones de euros en España, sólo por detrás de los trastornos afectivos). Según este mismo estudio, las demencias son la cuarta patología cerebral que más gasto genera por caso, por detrás de los tumores, la esclerosis múltiple y los infartos. Un estudio más reciente (Wimo et al., 2011) cifra en 160 billones de euros el coste total de las demencias en la Comunidad Europea de los 27 países, lo que supone una media de gasto de en torno a los 22000 euros por persona con demencia y año.

En Estados Unidos, donde se tienen muy en cuenta medidas de este tipo, 5,2 millones de americanos viven con algún tipo de demencia, estimándose el coste social de los cuidados tanto formales como informales en más de 140 billones de dólares anuales (Yang, Zhang, Lin, Clevenger, y Atherly, 2012). No obstante, teniendo presente que a partir de 2012 las personas nacidas como consecuencia del Baby Boom acontecido entre los años 1946 y 1964 cumplían 65 años, la Alzheimer Association (2010a, 2010b) estimaba que esta cifra podría subir en los próximos años hasta los 20 trillones de dólares. No obstante, algunos autores (Brookmeyer y Gray, 2000; Brookmeyer, Corrada, Curriero, y Kawas, 2002 y Langa et al., 2008) han expresado su disconformidad con la metodología de este tipo de cálculos estimatorios, ya que no tienen en cuenta los posibles factores incidentales que se pudieran dar a nivel sanitario y

de coste de la enfermedad en el caso de las demencias. De esta manera, postulan que no sólo han de tenerse en cuenta los porcentajes o número de casos estimados que van a desarrollar la patología antes de morir, sino el curso longitudinal de este tipo de patologías a lo largo de la vida de las personas que la padecen. Y este curso vital viene muy ligado tanto a la edad como a lo próximo que se encuentre la muerte cuando se desarrolle la demencia. De hecho fue el mismo Langa y sus colaboradores (2008) quienes hallaron en base a un estudio llevado a cabo con múltiples cohortes que los más jóvenes tienen episodios de demencia más próximos y constreñidos a la etapa de perimortalidad, que se caracterizan precisamente en un tardío desarrollo de la patología y una breve duración de la misma. Este hallazgo fue directamente relacionado con las especiales características de cohortes más jóvenes, donde se observa un nivel educativo especialmente elevado, que está suficientemente relacionado con el efecto mitigador que ejerce sobre patologías neurológicas como son las demencias (Friedland, 1993; Katzman, 1993; Stern et al., 1994; Hebert, Scherr, Bienias, Bennet, y Evans, 2003; Gatz, Prescott, y Pedersen, 2006; Plassman et al., 2007; Langa et al., 2008). Además, al parecer los costes de cuidados médicos de pacientes con EA en los últimos cinco años de vida no son mayores que los de personas sin demencia, siendo cuando más gastos se requiere en el momento peridiagnóstico, en un intervalo entre un año antes y uno después del mismo (Lamb, Sloan, y Nathan, 2008). Tal y como hemos visto, estos estudios adolecen de múltiples limitaciones, tal y como describen Yang y sus colaboradores (2012), quienes introducen mejoras en dicha metodología y estiman en 23000 dólares por persona el coste de las demencias con los factores descritos ya corregidos. No obstante, admiten poder estar subestimando los costes reales, a saber de haber asumido criterios diagnósticos que pueden estar subestimando la prevalencia real de casos de demencia. Sea como fuere, ponen el foco de atención en la educación, si lo que se quieren reducir son los costes anuales que las demencias tienen.

El *World Alzheimer Report* de 2010 (Wimo y Prince, 2011) cifró el coste social mundial de la demencia en 604 billones de dólares americanos (teniendo en cuenta gastos tanto gubernamentales como privados, directos e indirectos), lo que se corresponde con el 1 % del P.I.B. del presupuesto anual mundial para ese mismo año. Imaginemos por un momento que el gasto en demencias en el mundo pudiera representarse físicamente como un país. En este caso, éste estaría en el 18º lugar en cuanto a economías más ricas. Si éste fuera representado en forma de empresa, sería la

empresa que más factura. Estos gastos deben entenderse dentro de tres preceptos que le dan sentido: Si retomamos la cifra de 35,6 millones de personas afectadas en 2010 (último dato estadístico que se conoce hasta el momento), éstos constituyen el 0,5 % de la población mundial; una alta proporción de personas que padecen algún tipo de demencia necesitan algún tipo de cuidado, desde ayuda con las actividades de la vida diaria a un cuidado intensivo a nivel personal durante todo el día; en los países desarrollados entre un tercio y la mitad de las personas con este tipo de patologías se encuentran ingresadas o viviendo en residencias donde se les atiende todo el día (Knapp y Prince, 2007; Macdonald y Cooper, 2007). Como era de esperar, el coste de las demencias en cada región o país depende del grado de renta per cápita del mismo, al igual que el impacto en el P.I.B. del país, tal y como se puede observar en la siguiente figura 7.

	Per capita cost	Aggregated cost (billions)	Cost of dementia, as % of GDP	% of global prevalence	% of global costs
High Income Countries	US\$32,865	US\$537.9	1.24%	46.0%	89.1%
Upper Middle Income Countries	US\$6,827	US\$32.4	0.50%	13.4%	5.4%
Lower Middle Income Countries	US\$3,109	US\$29.2	0.35%	26.4%	4.8%
Low Income Countries	US\$868	US\$4.4	0.24%	14.2%	0.7%

Figura 7. Impacto de las demencias en base a la riqueza de cada país

Fuente: Prince, M., Prina, M., Guerchet, M. (2013). *World Alzheimer Report 2013. Journey of caring: An analysis of long- term care for dementia*. London: Alzheimer's Disease International.

No obstante, hemos de tener en cuenta un dato importante según este mismo informe de Prince et al. (2013b), y teniendo en cuenta los datos de prevalencia y costes ya analizados con anterioridad, en torno al 70 % de los costes sociales de las demencias se dan en Europa occidental y Norteamérica, al tiempo que el 89 % del coste global de estas patologías viene dado por los países con altas rentas per cápita. Esto contrasta con los porcentajes de personas afectadas con demencia, ya que una minoría de éstas (el 46 %) vive en países con altas rentas, mientras el 39 % lo hace en países de rentas medias (donde el coste es del 10 % del coste general) y el 14 % en países con bajas rentas (que supone el 1 % del coste global a nivel mundial de estas patologías).

Entrando a valorar más en profundidad los costes derivados de las demencias, se debe tener en cuenta que en muchas ocasiones el coste que se estima es el total, sin tener

en cuenta que en el caso de las demencias existen patologías comórbidas que elevan los costes (Prince et al., 2013b). Corregidos estos gastos teniendo en cuenta sólo la parte atribuible a las demencias *per se*, encontramos que el 68 % de éstos vienen dados por los gastos directos de cuidados sanitarios y sociales, que ascienden en Estados Unidos a 109 billones de dólares americanos, según Prince y sus colaboradores (2013b). Si comparamos estas cifras con otros trastornos y patologías, encontramos cifras similares en el gasto de este mismo país en patologías cardíacas (102 billones de dólares) e inferiores en lo destinado a tratamientos contra el cáncer (77 billones de dólares), según la Agencia de investigación y calidad en el cuidado de la salud (Agency for Healthcare Research and Quality, 2012).

En otros países también se han llevado a cabo estudios similares. En Gran Bretaña, se analizó la proporción de gasto en investigación en demencias en comparación al coste de esta patología, con lo que se objetivó que de cada millón de libras de gasto en éstas se destinaban sólo 4882 libras en la investigación de las demencias, cuando a la investigación acerca del cáncer se destinaban 129269 libras (por cada millón de gasto como consecuencia de la patología) y a las cardiopatías se destinaban 73153 libras. Todo esto pese a que los costes de las demencias eran mucho mayores (23 billones de libras), y que incluso son cercanos a la suma de los gastos incurridos para el cáncer -12 billones de libras-, las cardiopatías -8 billones de libras- y los infartos -5 billones de libras- (Luengo, Leal y Gray, 2010).

En Suecia, la comparación se hizo con respecto a otras patologías (Wimo et al., 2011). De esta forma, observaron que el coste de las demencias era mayor al de la depresión (50 billones de coronas suecas frente a 32,5 billones), y mayor que los infartos (12,5 billones de coronas suecas), el abuso del alcohol (21-30 billones de coronas suecas) y la osteoporosis (4.6 billones de coronas suecas).

A la hora de comparar las demencias con otras patologías o trastornos a nivel cerebral, encontramos que en Gran Bretaña analizaron las diferencias entre los costes de ambos (Fineberg et al., 2013). De esta manera, aunque los trastornos más prevalentes hallados son el dolor de cabeza, los trastornos de ansiedad, los trastornos del sueño, los trastornos del ánimo y los trastornos somatomorfos, los más costosos en términos de recursos económicos fueron las demencias (22164 €), seguidos por los trastornos psicóticos (16717 €), los del ánimo del ánimo (19238 €), las adicciones (11719 €) y los

trastornos de ansiedad (11687 €). Pero no sólo eso, ya que se objetivó que dentro de estos costes, excepto la psicosis, todos las restantes patologías costosas tenían los costes médicos directos más bajos, por debajo de los 3000 €, siendo la distribución de los gastos en un 50 % para costes indirectos, 25 % para costes no- médicos directos y el restante 25 % para costes directos en relación al cuidado de la salud (costes médicos). Este mismo estudio establece que los fondos destinados a las neurociencias son muy bajos, pese a que éstas disponen de potencial suficiente para diseñar más tratamientos efectivos.

Si centramos el foco de atención en Europa, el panorama es más o menos similar, costando los trastornos cerebrales en torno a los 798 billones de euros en 2010 (Gustavsson et al., 2011b), de los que el 37 % se dirige al pago de costes directos de cuidados de la salud y el 23 % a los directos y no- médicos, mientras el porcentaje restante, el mayor, viene dado por los costes indirectos asociado a las pérdidas del paciente. En este estudio son los trastornos del ánimo los que más gasto se objetivan que provocan (113,4 billones de euros), pero las demencias ocupan el segundo lugar (105,2 billones de euros), y después de éstas los trastornos psicóticos (93,9 billones de euros), trastornos de ansiedad (74,4), las adicciones (65,7) y los infartos (64,1).

Los costes debidos a las demencias dependen en gran medida del grado de deterioro cognitivo del paciente (Jonsson et al., 2006), de los síntomas conductuales y psicológicos que de ésta se deriva y no son los propios del deterioro cognitivo en sí (Beeri, Werner, Davidson, y Noy, 2002; Hermann et al., 2006; Jonsson et al., 2006) y de la severidad de la patología de forma global, o lo que es lo mismo, dependiendo del *Clinical Dementia Rating* (Leon, Cheng, y Neumann, 1998; Quentin, Riedel-Heller, Luppá, Rudolph y König, 2010). No obstante, estos gastos están mediados en último término por la discapacidad en las actividades básicas e instrumentales de la Vida Diaria que cada demencia provoca y, por consiguiente, en la necesidad de cuidados (Gustavsson, Cattelin, y Jonsson, 2011a; Leicht et al., 2013; Reese et al., 2011). Esto podría resultar incluso evidente, pero no se debe olvidar que constituye un rasgo idiosincrásico de estas patologías, ya que otras desvían todo el gasto que suponen al aspecto médico o farmacológico más que al social (por ejemplo, el cáncer o las cardiopatías). Esto deja en evidencia un aspecto que debe tenerse muy en cuenta, y es que existe una relativa falta de intervenciones sanitarias efectivas, así como que se da

una infrautilización de las que ya se hallan en la práctica clínica, especialmente en etapas primeras de la enfermedad (Prince et al., 2011). Si tenemos en cuenta que en 2010 en torno a 28 millones de personas de las 36 millones que se estima padezcan demencia no tienen diagnóstico y que, de los que la padecen, muchos no han demandado ayuda a nivel sanitario, podemos aseverar que los gastos hallados en los estudios citados son “modélicos” (Prince et al., 2011; Wimo y Prince, 2010), teniendo en cuenta que el gasto fácilmente pudiera ser mucho mayor al realmente habido si creciera la necesidad de atención sanitaria, por ejemplo.

Aunque realizar predicciones a futuro sobre la evolución del coste de las demencias resulta simplemente especulativo, los informes especializados en este tipo de estudios estiman que si se toma como dato que en 2010 el coste fue de 604 billones de dólares americanos, se espera para 2030 1117 billones de dólares americanos, con un aumento de los costes del 85 %. Todo esto suponiendo que la tasa de prevalencia en base a cada edad, los patrones de uso de los servicios públicos y los costes unitarios se mantengan estables (Wimo y Prince, 2010). Estas predicciones podrían resultar a todo punto las más pesimistas si se consiguen mejoras en la salud de la población, que tendrían repercusión también en las demencias en tanto en cuanto se note menos el envejecimiento cerebral de futuras cohortes de personas mayores. En este sentido, se estima que la menor exposición (entre un 10 y un 25 %) a factores de riesgo, como por ejemplo los cardiovasculares, puede hacer descender la tasa de incidencia anual entre un 3 y un 9 % (Barnes y Yaffe, 2011; World Health Organization, 2012). En estudios recientes llevados a cabo en Europa, vemos que en los últimos años se han objetivado reducciones de la prevalencia en los últimos 20 años en Gran Bretaña (Matthews et al., 2013) y en la incidencia en Rotterdam (Schrijvers et al., 2012), aunque en Goteborg (Wiberg, Waern, Billstedt, Ostling, y Skoog, 2013) esta tendencia no se haya visto confirmada. Al contrario sucede en China, donde se ha observado un incremento de los casos de demencia en los últimos 20 años (World Health Organization, 2004b), acorde a los modelos donde se asocian la obesidad en la adultez con la demencia en la vejez en países desarrollados (Loef y Wallach, 2012), ya que también se ha evidenciado un incremento de la obesidad en este país. En consecuencia, se cree que, en base a estos hallazgos, la prevalencia en China de los casos de demencia a futuro se hayan visto subestimados en un 19 %, quizás por esa tendencia de ver agravado el estado actual de

las cosas, o dicho de otro modo, por la tendencia catastrofista a la hora de hacer previsiones (Loef y Wallach, 2012).

Se prevé que todos estos costes que hemos estado mencionando hasta ahora crezcan como consecuencia del progresivo envejecimiento de la población (Fineberg et al., 2013), al tiempo que la composición de la población con demencia vaya a ir cambiando en el futuro en los países desarrollados debido a este factor hacia un incremento en el número de personas mayores especialmente viejas con demencia (Knapp y Prince, 2007). Esta tendencia será aún más notable teniendo en cuenta la cada vez mayor tendencia a sobrevivir más años con demencia. Estos ancianos más viejos tienen una mayor probabilidad de requerir cuidados en una residencia, ya que serán más propensos a padecer más problemas físicos y a no tener un cónyuge o incluso un hijo suficientemente sano como para proveerle de los necesarios cuidados (Knapp y Prince, 2007), como consecuencia de la instauración incluso de una cuarta edad, ya que estas personas serán más ancianas y tendrán, como es lógico, más propensión a sufrir patologías. Todo esto sin tener en cuenta los fenómenos sociológicos por los que encontramos una mayor movilidad de la población por motivos laborales, una caída de la fertilidad, la mayor participación laboral de la mujer y los cambios en las actitudes intergeneracionales, entre otros múltiples fenómenos, así como factores sociales y económicos que afectan y afectarán de manera determinante a la tasa de demencia y los costes de éstas. Éstos ejercerán un efecto directo, a priori, sobre el cambio en el modelo de cuidadores de las personas con demencia, pasando de cuidadores informales a más formales, con la consiguiente repercusión económica y fiscal (Prince et al., 2013b). También se deben tener en cuenta las actitudes gubernamentales de algunos países, ya que los de bajos y medios ingresos basan sus políticas del cuidado a largo plazo presuponiendo que los cuidados informales darán suficientes servicios a las personas dependientes (Brodsky, 2003; Prince et al., 2008). Todo esto debiera, cuanto menos, poner en tela de juicio el modelo residencial en el que vivimos instalados a día de hoy e invitarnos a reflexionar acerca de modelos alternativos de cuidados y atención a las personas mayores.

En conclusión a todo este apartado, cabe analizar que Standard & Poor's considera el envejecimiento global como una de las principales amenazas a la estabilidad económica mundial, prediciendo que de no mediar cambios radicales en el

gasto público asociado a la edad y salud relacionada con la edad y la asistencia a las personas mayores, la deuda soberana se convertirá pronto en insostenible (Standard & Poor's, 2010). Las economías emergentes pudieran tener algo más de tiempo para gestionar este problema dado el crecimiento económico más ralentizado del que disfrutaban, pero el aumento de la demanda eficaz de la protección social hace que este mismo estamento financiero postule que los desafíos presupuestarios a nivel demográfico pueden hacer igual de apremiante esta disyuntiva. Es, a todas luces, un tema que requiere una urgente y profunda reflexión, y que pone en la piqueta todo el sistema social y de cuidados que se ha instaurado, sobre todo, en los considerados como países desarrollados.

Para mayor ahondamiento en proyecciones económicas de cómo los cambios sociales y sociodemográficos pueden influir sobre el Producto Interior Bruto de los países europeos, se puede consultar el Ageing Report de 2009 (Directorate General for Economic and Financial Affairs, 2009) de la comisión europea.

1.3. Etiología y patogénesis

El concepto de “demencia” es un concepto clínico (The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, 2008). Pese a esto, muchas de las clasificaciones se basan de manera principal en criterios neuropatológicos y le presumen factores etiológicos, dejando en un plano secundario las características clínicas.

Los estudios descriptivos han planteado dos importantes cuestiones en torno a las demencias. Primero, las demencias no van a ser más vistas como una entidad nosológica, y aunque exista una forma principal de presentación de la EA, es probable que existan subgrupos clínicos de ésta, con sus propios factores de riesgo y causas (Ritchie y Lovestone, 2002). En consecuencia, los estudios epidemiológicos que agrupan todas las formas de demencia provocan un encubrimiento de los patrones individuales a nivel de factores de riesgo, manifestaciones clínicas y eficacia del tratamiento. Hoy en día ya existe un consenso a la hora de diferenciar la EA y la demencia vascular de inicio precoz y de inicio tardío (American Psychiatric Association, 2000), además de las guías actuales de diagnóstico en demencia por cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal y la afasia progresiva no- fluente (McKeith

et al., 1996 y 2005; McKhann et al., 2001; Serby y Samuels, 2001; The Lund and Manchester Groups, 1994).

La segunda cuestión planteada es que, aunque los primeros estudios intentaban determinar y calcular las odds ratios para los factores de riesgo individuales, con la acumulación de evidencia científica y con el paso del tiempo se ha comprobado que la co-ocurrencia de múltiples factores de riesgo incrementa el mismo, más allá de que cada factor le sume su propio factor, ante lo cual algunos de ellos sólo se activarían en presencia de otros factores (Ritchie y Lovestone, 2002). Un claro ejemplo es el factor de riesgo combinado que ejercen los signos vasculares detectados mediante neuroimagen y el genotipo APOE*E4, los cuales aumentan el riesgo de padecer EA en personas muy mayores (Skoog et al., 1998). Analizaremos los factores de riesgo en el siguiente capítulo.

1.4. Factores de riesgo y de protección

Los factores de riesgo que se derivan de una patología se clasifican tradicionalmente en tres grados: La prevención primaria, que procura reducir la incidencia de la demencia eliminando o tratando específicamente los factores de riesgo que pueden hacer que se inicie el cuadro patológico; la prevención secundaria que tiene como objetivo reducir la progresión de la enfermedad desde las fases iniciales de la misma hasta las más clínicamente completas y la prevención terciaria, la cual se encarga de intentar minimizar el impacto a largo plazo de las complicaciones y discapacidades derivadas de una patología concreta (World Health Organization, 1978).

Los expertos coinciden en afirmar que las demencias se desarrollan a lo largo de un extenso periodo de tiempo, caracterizado por una progresión desde una cognición normalizada, pasando por una etapa transicional donde se da una leve falla en la cognición y denominada frecuentemente como Deterioro Cognitivo Ligero, y terminando en una demencia donde se ven alteradas todas las escalas clínicas. En todo este proceso, pueden llevarse a cabo acciones que minimicen la patología cuando ya sea irremediable su aparición, o que incluso retarden el inicio de la misma, tratando factores de riesgo o promocionando factores de protección (prevención primaria). De igual manera, la prevención secundaria centra sus esfuerzos en identificar marcadores biológicos y clínicos de los trastornos que genera la demencia con el fin de detectar de

forma lo más precoz posible quién va a desarrollar la patología. La prevención primaria se focaliza en identificar los factores pronósticos, así como en la evaluación de los cuidadores del paciente con demencia, comparando los diferentes tratamientos de manera específica y analizando los resultados que se obtienen a través de los familiares del propio paciente (The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, 2008).

Existen algunas aproximaciones algorítmicas a la hora de intentar establecer una hipótesis causal en la EA, la cual se representa de manera gráfica en la figura siguiente.

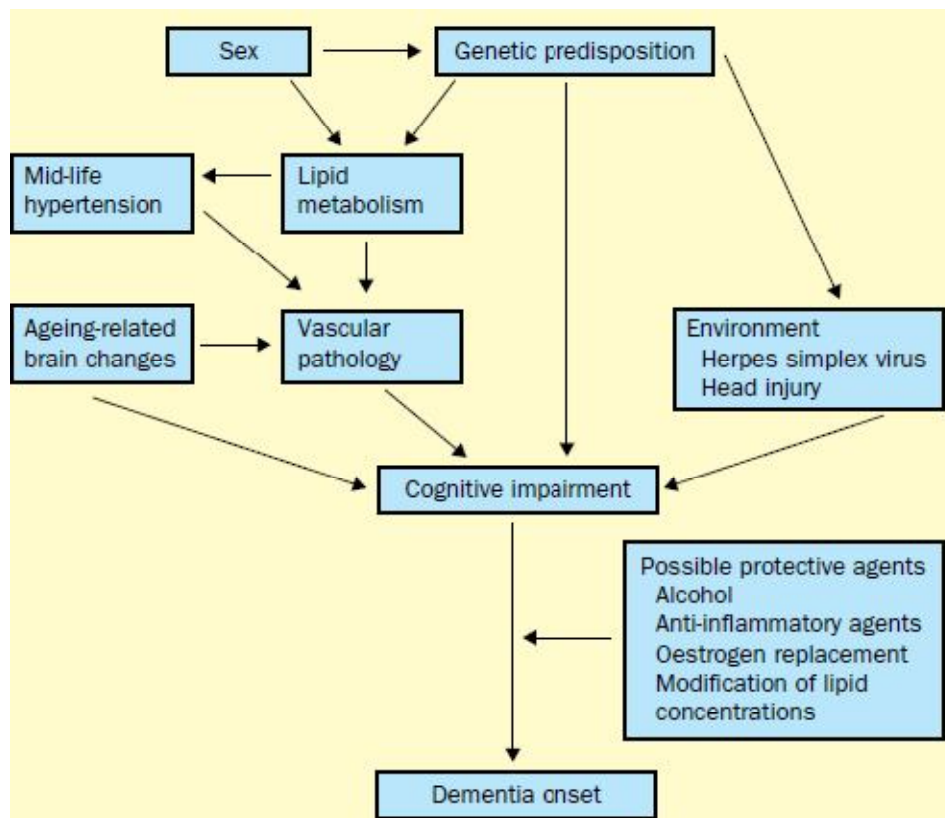


Figura 8. Algoritmo de hipótesis causal de la EA

Fuente: Ritchie, K., Lovestone, S. (2002). The dementias (p. 1760). *The Lancet*, 360, 1759- 1766.
doi:10.1016/S0140-6736(02)11667-9

Como podemos observar en la figura anterior, la hipótesis multicausal es la única teoría explicativa que se tiene en cuenta hoy en día a la hora de valorar la etiología de las demencias y, por ende, del deterioro cognitivo. No obstante, aún se están dirimiendo los diferentes pesos que pudiera estar teniendo cada uno de los factores influyentes. La intervención y/o prevención en el padecimiento de esta patología o proceso neurodegenerativo debiera incidir y tener en cuenta cada uno de los factores

representados, que para nada son todos los que se han investigado o se han descubierto influyentes, aunque sí son los que más peso parecen estar teniendo.

Los avances en la materia han posibilitado ir descubriendo los factores de riesgo que aumentan la probabilidad de padecer demencia, algunos de los cuales quedan suficientemente analizados en estudios recientes y, que recogemos clasificándolos según el tipo de factores, a continuación:

1.4.1. Factores patológicos

Padecer una enfermedad renal crónica se ve estrechamente relacionado con el riesgo de padecer demencia, independientemente de la edad, el sexo, la educación y otros factores vasculares, a excepción de la dislipemia, con una Ods Ratio de 5,3 (Sasaki et al., 2011).

La hipertensión arterial y la hipercolesterolemia en la adultez suponen otros dos factores de riesgo de desarrollar demencia en la vejez, aunque se deben llevar a cabo más ensayos controlados randomizados en los cuales se controlen no sólo estos factores de manera aislada, sino también múltiples factores de riesgo vascular (Purandare, 2009). Además, según este mismo autor los estudios no deberían focalizarse tanto en la población general, sino más específicamente en aquellas personas que tienen más riesgo de padecer demencia (como por ejemplo las personas con deterioro cognitivo ligero – MCI-).

La Diabetes Mellitus (DM) constituye otro de los factores de riesgo objetivados (Messier y Gagnon, 2009). Estos mismos autores vieron cómo la diabetes conduce a desarrollar MCI en la década de los 70 años, probablemente relacionado con la patología de tipo vascular. Las lesiones debidas a la DM tipo 2 y la EA, aunque no se superpongan, producen lesiones cerebrales más tempranas y más pronunciadas, que evolucionan hacia la demencia. La superposición de ambas provoca una mayor extensión y mayor gravedad de los déficits a nivel cognitivo, tal y como se puede apreciar en la figura 9.

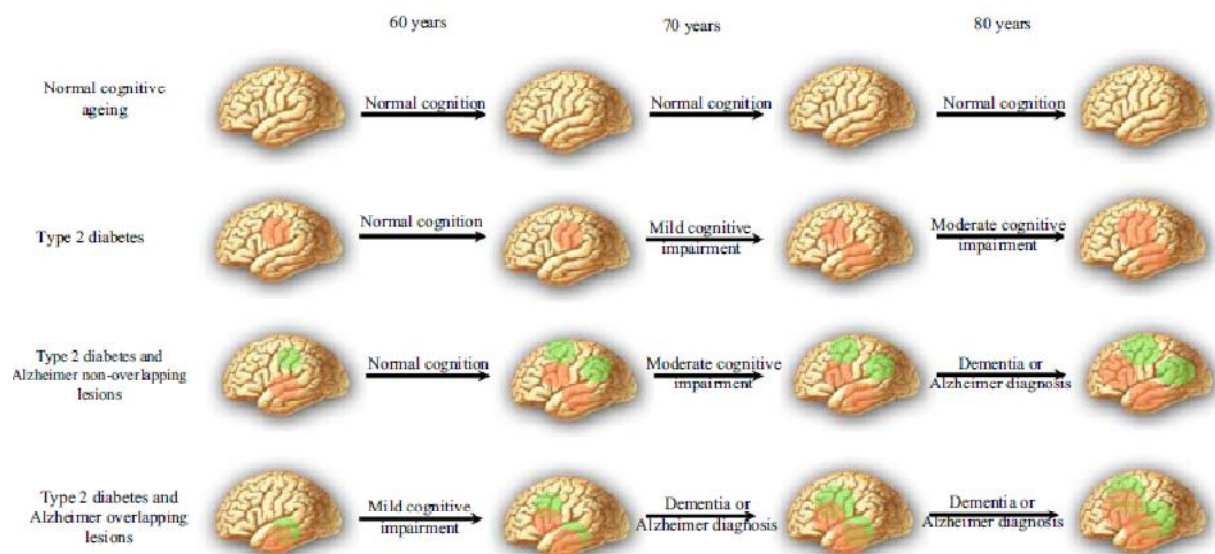


Figura 9. Evolución cognitiva con la aparición de la DM y la EA, donde las zonas naranjas indican lesiones vasculares y las verdes nudos amiloides y neurofibrilares

Fuente: Messier, G., Gagnon, M. (2009). Cognitive decline associated with dementia and type 2 diabetes: the interplay on risk factors. *Diabetologia*, 52, 2471- 2474. doi:10.1007/s00125-009-1533-2

No obstante, se ha demostrado que la DM de tipo 2 no aumenta los depósitos amiloides ni los nudos neurofibrilares en pacientes diabéticos con alelos de APOE $\epsilon 4$ (Alafuzoff, Aho, Helisalmi, Mannermaa, y Soininen, 2009). De esta forma, parece que el hecho de padecer DM teniendo dicho alelo no produce mayores déficits cognitivos por la propia DM, sino que las lesiones cerebrovasculares asociadas con la DM pudieran estarse combinando y generando sinergias con patologías relacionadas con la propia EA, acelerando el declive cognitivo (Tiehuis et al., 2009). Por consiguiente, de aquí se deduce que aunque la DM de tipo 2 no causa por sí misma severas declinaciones cognitivas, puede potenciar los efectos perjudiciales de otros factores de riesgo tales como la hipertensión, patologías arteriales y el genotipo APOE $\epsilon 4$ (Messier y Gagnon, 2009). Queda por descubrir aún cómo se solapan todos estos factores de riesgo y cómo interactúan entre sí, conocimiento que posibilitaría la predicción del curso de los cambios a nivel cognitivo en personas con varios de estos factores de riesgo. De esta manera, personas con más de un factor de riesgo deberán trabajar más en pos de cambiar estilos de vida que puedan redundar en perjuicio de la DM y el trastorno vascular que padezcan.

Sea como fuere, la presencia combinada del alelo APOE $\epsilon 4$ y la diabetes, provoca un mayor deterioro a nivel cognitivo que cuando se presentan uno de los dos factores de riesgo de manera aislada, lo que se ha comprobado a raíz de un extenso estudio poblacional transversal (Dore, Elias, Robbins, Elias, y Nagy, 2009). No obstante, estudios realizados con razas afroamericanas en condiciones similares a las de Dore y sus colaboradores no muestran este efecto potenciador ni en el análisis transversal (Blair et al., 2005) ni en el seguimiento a nivel longitudinal (Knopman, Mosley, Catellier, y Coker, 2009), por lo que deja esta evidencia en entredicho e insta la hipótesis de que en población afroamericana no se dé este tipo de efecto.

La causa por la cual la DM de tipo 2 provoca un deterioro cognitivo más acelerado es, a día de hoy, objeto de debate. Algunos autores sugieren que pudiera ser como resultado de que las células cerebrales soportan unos niveles de glucosa especialmente elevados, aunque esto es improbable teniendo en cuenta que los niveles de glucosa del cerebro suponen el 20- 30 % de los niveles sanguíneos (Abi- Saab et al., 2002; Frasc, 2014). Esto provoca una asimetría en cuanto a los transportadores de glucosa a ambos lados de la barrera cerebro- sanguínea, que son los que hacen que no llegue tal cantidad de azúcar al cerebro. No obstante, mientras el lado cerebral está protegido contra la hiperglucemia, el lado sanguíneo del mismo (las paredes internas, los vasos sanguíneos) se halla expuesto a ésta, pudiendo causar el daño vascular. Otros autores sugieren cambios putativos en los niveles de insulina y en la sensibilidad, facilitando depósitos amiloides y ovillos neurofibrilares, aunque suponen hipótesis improbables (Craft y Watson, 2004). La hipótesis más aceptada hoy en día es la que postula que la diabetes provoca una alta prevalencia de trastornos vasculares, que pueden venir dados tanto por la exposición a niveles elevados de glucosa como por patologías asociadas, como la hipertensión y la arterioesclerosis.

Lo que sí queda meridianamente claro es que un mal control glucémico viene asociado a una peor cognición (Tiehuis et al., 2009), lo que a su vez introduce una variabilidad muy alta en los estudios y sesga los resultados. Esto puede verse contrarrestado con ejercicio físico, el control sobre el peso y de los niveles propios de glucosa, factores que también protegen, como veremos a continuación, de la demencia *per se* (Messier y Gagnon, 2009).

Haber padecido o padecer depresión y síntomas depresivos podría ser otro de los factores de riesgo para padecer posteriormente una demencia (Brommelhoff et al., 2009; Buntinx, Kester, Bergers, y Knottnerus, 1996; Cooper y Holmes, 1998; Devanand et al., 1996; Geerlings et al., 2000; Jorm et al., 1991; Kessing, Mortensen, y Bolwig, 1998; Lenoir et al., 2011; Steffens et al., 1997; Wierenga y Bondi, 2011) ya que existe el doble de posibilidades de padecerla en el caso de que en la adultez se haya padecido este trastorno y ambos trastornos pueden llegar a coexistir en muchas ocasiones (Jorm, 2001). Además, existe más riesgo cuanto más episodios y más sintomatología depresiva se haya padecido en el transcurso de la patología (Dotson, Beydoun, y Zonderman, 2010), aunque aún no se sepa a ciencia cierta el mecanismo de asociación entre ambas enfermedades. Un metanálisis llevado a cabo a partir de 13 estudios, donde se analizó la relación entre la amplitud del intervalo de tiempo entre la aparición de la depresión y la posterior demencia, observó cómo la amplitud de ésta se encontraba positivamente relacionado con el aumento del riesgo de padecer Enfermedad de Alzheimer (Ownby, Crocco, Acevedo, John, y Loewenstein, 2006); empero, de estos 13 estudios sólo 2 (Palsson, Aevansson, y Skoog, 1999; Speck et al., 1995) mostraron que la depresión acaecida más de 10 años antes del inicio de la EA se asociaba con un mayor riesgo de padecer esta demencia, además de que Palsson y sus colaboradores (1999) sólo encontraron este riesgo en personas con baja educación. Speck y sus colaboradores (1995) sí que encontraron relación entre ambas patologías con una Odds Ratio de 2,4 cuando la depresión se daba al menos 10 años antes del diagnóstico de la demencia, y de 0,9 cuando ambas se relacionaban en un periodo inferior.

No obstante, la relación entre la demencia y la depresión no queda aún suficientemente clara, ya que algunos estudios han evidenciado una mayor probabilidad de desarrollar demencia sólo en los casos en los que la sintomatología psiquiátrica se dé por primera vez y se encuentre muy cercana al inicio del cuadro de demencia (Banks et al., 2014; Berger, Fratiglioni, Forsell, Winblad, y Backman, 1999; Chen, Ganguli, Mulsant, y DeKosky, 1999; Morimoto y Alexopoulos, 2013; Wetherell, Gatz, Johansson, y Pedersen, 1999; Yaffe et al., 1999), lo que induciría a pensar que la depresión supone una fase prodrómica de la demencia, y no un factor de riesgo, lo que cabría identificar como un síntoma precoz de la demencia. Por si esto fuera poco, algunos estudios ni siquiera evidencian relación entre uno y otro evento (Agbayewa, 1986; Chen et al., 1999; Henderson et al., 1997; Palsson et al., 1999; Speck et al., 1995;

Wetherell et al., 1999; Zalsman et al., 2000). Sea como fuere, la relación entre depresión y demencia lo estudiaremos con posterioridad más en profundidad.

Por otro lado, haber sufrido operaciones quirúrgicas en la tercera edad parece ser otro factor de riesgo según un estudio reciente (Vanderweyde, Bednar, Forman y Wolozin, 2010), lo que se hace más probable cuando el paciente tiene una mayor edad, padece diabetes y adolece de educación o posee poco nivel educativo. Inicialmente, el paciente intervenido quirúrgicamente padece un deterioro cognitivo transitorio (denominado declinar cognitivo post- quirúrgico –*post-operative cognitive decline*, POCD-) que se evidencia en el periodo inmediatamente post- quirúrgico, pero que se resuelve espontáneamente en el lapso de un año. El POCD se caracteriza a nivel neuropsicológico por un menor rendimiento mnésico, en la concentración, la comprensión del lenguaje y la integración social. Este daño queda suficientemente respaldado por pruebas neuroquímicas y de neuroimagen (Bendszus et al., 2002; Kohn, 2002; Rohan et al., 2005).

El perímetro cerebral y haber sido sometido a tratamiento sustitutivo de hormonas son dos factores de riesgo que pueden interactuar con el genotipo apoE para modificar el riesgo de padecer estas patologías (Ritchie y Lovestone, 2002), aunque este último no queda del todo suficientemente probado ya que Tang y sus colaboradores (1996) objetivaron un factor protector a este tipo de terapias. Haber sufrido daños oxidativos, daños cerebrales o cumplir criterios para un deterioro cognitivo ligero – MCI- suponen otros factores de riesgo a nivel patológico (Wierenga y Bondi, 2011). Este último lo analizaremos de forma más pormenorizada en el capítulo dedicado al MCI.

1.4.2. Factores relacionados con los hábitos de la vida diaria

Fumar en la mediana edad puede provocar demencia en la vejez incluso más de 20 años después del hábito (James y Bennett, 2011), de forma que existe un Hazard Ratio de 2,14 para desarrollar cualquier tipo de demencia, aunque este ratio se eleva a 2,57 cuando se circunscribe al riesgo de padecer EA y al 2,72 cuando la demencia pronóstico es la vascular.

Otro de los hábitos en la adultez mediana que incide en el riesgo posterior de padecer demencia sería el infrapeso (1,96 veces de riesgo de padecer EA), el sobrepeso

(1,35 veces de riesgo de padecer EA; 1,33 de padecer demencia vascular y 1,26 de padecer cualquier demencia) y/o la obesidad (2,04 veces de riesgo de padecer EA y 1,64 de padecer cualquier demencia) según un metanálisis llevado a cabo por Anstey, Cherbuin, Budge, y Young (2011).

La ingesta de suplementos vitamínicos supondría otro de los factores que requieren una mayor investigación, ya que estudios lo evidencian como factor de riesgo (Cankurtaran et al., 2008), mientras otros observan un componente protector en él (Balk et al., 2006).

Hacer ejercicio físico es otro de los factores que se han observado reducen el riesgo de sufrir posteriores trastornos cognitivos y mentales (Lautenschlager, Almeida, Flicker y Janca, 2004). Numerosos estudios observacionales han concluido que personas físicamente activas tienen un menor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo o EA con posterioridad (Abbott et al., 2004; Larson et al., 2006; Lytle, Vander, Pandav, Dodge, y Ganguli, 2004; Schuit, Feskens, Launer, y Kromhout, 2001; Verghese et al., 2003, 2006; Yaffe, Barnes, Nevitt, Lui, y Covinsky, 2001), de forma que las personas que en la base tienen una vida de actividad física regular, desarrollan menos EA que los que no (Larson et al., 2006). Pero no sólo eso, ya que estos mismos autores observaron que cuantas más actividades se llevaban a cabo, el efecto protector se incrementaba, de manera que cuatro actividades provocaban un menor riesgo que aquellos que hacían menos. El efecto protector del ejercicio físico también se presentaba cuando el ejercicio se veía limitado a la adultez tardía (Larson et al., 2006).

En la misma línea, Abbott y sus colaboradores (2004) observaron que los hombres que andaban mínimo dos millas por día eran menos propensos a desarrollar demencia en un periodo posterior de seis años, resultados que se confirmaron en otro estudio de Weuve y sus colaboradores (2004) donde vieron que el incremento de la actividad física iba aparejada con puntuaciones cognitivas mayores. Estos resultados que evidencian el ejercicio físico como factor de protección ante el desarrollo de una posterior demencia ha sido ratificado en estudios posteriores (Abbott et al., 2004; Andel et al., 2008; Baker et al., 2010; Larson et al., 2006; Laurin, Verreault, Lindsay, MacPherson, y Rockwood, 2001; Lytle et al., 2004; Rovio et al., 2005, 2007; Verghese et al., 2003).

Se han llevado a cabo varios ensayos clínicos relacionados con el ejercicio físico. Uno de ellos, denominado *Fitness for Aging Brain Study*, se distribuyeron a los participantes mayores de 50 años aleatoriamente a un programa de 24 semanas de ejercicio físico o a un programa educacional (Lautenschlager et al., 2004). Los sujetos incluidos en el programa de ejercicio obtenían mejores puntuaciones que los que se sometían al educacional, al cabo de 18 meses de seguimiento. Pero no sólo eso, ya que en el mismo estudio las personas con deterioro cognitivo ligero (que no cumplían criterios para ser diagnosticados como personas con demencia) mejoraban con un programa de ejercicio físico de seis meses al cabo de 18 meses de seguimiento, lo que refuerza que éste no sólo sería bueno en el caso de personas en riesgo de padecer demencias y personas con algún tipo de deterioro cognitivo leve, sino también en cuanto a combatir el normal envejecimiento (Spirduto y Cronin, 2001).

El mecanismo por el que la actividad física pudiera mejorar la cognición en personas mayores es aún incierto (Lautenschlager et al., 2004), aunque un estudio transgénico llevado a cabo con ratones transgénicos sugería que el ejercicio podría incrementar el metabolismo de la proteína beta amiloidea, que actualmente se sabe que reduce su deposición en animales predispuestos a padecer lesiones cerebrales tipo Alzheimer (Costa et al., 2007). Se establece el modelo hipotético de que la actividad física incrementa la sinaptogénesis, la plasticidad y la respuesta neural al estrés mediante la inducción de endorfinas, factores de crecimiento cerebral, factores de crecimiento tipo insulina y factores de crecimiento endoteliales vasculares (Cotman y Berchtold, 2002; Kronenberg et al., 2006; Stranahan et al., 2006; Uda et al., 2006). Otro mecanismo propuesto incluye la posible estimulación de la angiogénesis y la perfusión cerebral (Swain et al., 2003). Colcombe y sus colaboradores (2004a y 2004b) demostraron que el ejercicio físico en humanos aumenta la perfusión de sangre en las regiones cerebrales que modulan la atención.

La ingesta excesiva de alcohol por sí misma es, según Flicker (2010), otro factor predisponente a desarrollar con posterioridad una demencia, pero es que la combinación de alcohol y tabaco (Hagger- Johnson et al., 2013) también lo es, hasta el punto de que este último autor y sus colaboradores han objetivado que fumadores que beben cantidades excesivas de alcohol llegan a padecer un deterioro cognitivo un 36 % más rápido, lo equivalente, según ellos, a dos años extras en su edad, en el seguimiento a 10

años, todo ello en comparación a aquellas personas que, aún siendo fumadores, beben de manera moderada.

Padecer estrés en la mediana edad es un factor de riesgo para desarrollar demencia posteriormente (Johansson et al., 2010), al tiempo que el estrés se sabe que genera un deterioro neurológico y el posterior deterioro cognitivo por medio de cambios hormonales y en el sistema inmunológico (Leonard, 2005). El estrés puede venir relacionado con el deterioro cognitivo y, en consecuencia, con las demencias ya que activa el eje hipotalámico- pituitario- adrenal y se incrementa el nivel de las hormonas glucocorticoideas (Lupien et al., 1997; Peavy et al., 2007; Sapolsky, 1996), lo que puede provocar la atrofia hipocampal (Bremner et al., 1995; McEwen, 2000) y la deposición del péptido β - amiloide y de proteína Tau en el cerebro (Green, Billings, Roozendaal, McGaugh, y LaFerla, 2006), que a su vez constituyen los marcadores principales de la EA. Además, el estrés está relacionado con la hipertensión (Sparrenberger et al., 2008) y con otros factores vasculares (Pickering, 2001), que a su vez vienen estrechamente ligados tanto a la EA como a la demencia de tipo vascular (Launer, 2002; Skoog, Kalaria, y Breteler, 1999), tal y como hemos visto con anterioridad. Estudios epidemiológicos reportan que los eventos vitales traumáticos, así como el trastorno por estrés post- traumático, incrementan el riesgo de desarrollar deterioro cognitivo (Yehuda et al., 2005) y demencia (Persson y Skoog, 1996), así como el factor que marca la propensión al estrés (“alto neuroticismo”) incrementa el riesgo de desarrollar deterioro cognitivo (Wilson et al., 2007b; 2007c) y EA (Wilson et al., 2003 y 2006). En uno de los pocos estudios llevados a cabo de manera longitudinal (Johansson et al., 2010), en este caso en un lapso de 35 años, se halló que las mujeres a las que se analizaba no sólo presentaban más riesgo de padecer demencia por el hecho de vivir episodios traumáticos y estresantes en sus respectivas vidas, sino que cuanto mayor frecuencia de eventos estresantes se observaban, mayor riesgo padecían (las mujeres que en las tres mediciones mostraban niveles de estrés elevados tenían mayor riesgo que aquellas que lo mostraban en tan sólo una medición, o incluso en ninguna), sucediendo de igual manera en los casos en los que la demencia se desarrollaba antes o después de los 70 años (se analizaban mayormente casos de EA).

Los trastornos del sueño también suponen un factor de riesgo de cara a desarrollar una demencia (Yaffe, et al., 2011; Yaffe, Falvey, y Hoang, 2014), sobre todo en los casos en los que éstos se asocian además con trastornos respiratorios propios del

sueño, en quienes se ha constatado que tienen un mayor riesgo de padecer demencias, sobre todo si son mujeres de avanzada edad (Yaffe, et al., 2011).

1.4.3. Factores sociodemográficos

La avanzada edad es un factor de riesgo sociodemográfico notable (Cankurtaran et al., 2008; Fernández et al., 2008b), y quizás sea el factor más importante de todos cuantos se han analizado hasta el momento (The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, 2008), de forma que se cree que a medida que ésta va creciendo de manera lineal, el riesgo de padecer demencia crece de manera exponencial, tal y como hemos observado anteriormente a la hora de analizar la prevalencia de estas patologías.

El hecho de que la pareja padezca demencia (Norton et al., 2010) o que un familiar cercano la haya padecido (Ritchie y Lovestone, 2002) parecen ser factores de riesgo a nivel sociodemográfico, al igual que el hecho de no haber contraído matrimonio nunca y tener bajo apoyo social (Wierenga y Bondi, 2011). Al hilo de este último factor, muchos estudios han analizado múltiples variables a nivel sociodemográfico y social (estado marital, la soledad, participación en eventos sociales y políticos y el contacto con familiares y amigos) y cómo éstas se asociaban al hecho de padecer EA o deterioro cognitivo, sobre todo en Estados Unidos donde estudios con cohortes han explorado el grado de compromiso social como posible factor de riesgo y/o protector en el posterior padecimiento de la EA (Barnes, Mendes de Leon, Wilson, Bienias, y Evans, 2004; Fratiglioni, Wang, Ericsson, Maytan, y Winblad, 2000; Green, Rebok, y Lyketsos, 2008; Hakansson et al., 2009; Helmer et al., 1999; Holtzman et al., 2004; Saczynski et al., 2006; Seeman, Lusignolo, Albert, y Berkman, 2001; Wilson et al., 2007a; Yaffe et al., 2001). Estos estudios se valen de cuestionarios autocompletados para, observando poblaciones a lo largo de varios años y siguiéndolos longitudinalmente, detectar la tendencia de las actividades sociales a la hora de proteger frente a desarrollar algún deterioro cognitivo.

Así, el hecho de ser soltero, tal y como hemos mencionado con anterioridad, y no haber convivido con una pareja en la vida ha sido asociado con un mayor riesgo de padecer EA, hallazgo que no ha podido extrapolarse a personas viudas o divorciadas. No obstante, estudios recientes concluyen que ser viudo en la adultez media y más tarde

estaba asociado con un mayor riesgo de padecer EA, en comparación con las personas que cohabitaban en la adultez media o en la tardía (Hakansson et al., 2009). Además, el grado de soledad que una persona padece, así como pocas conexiones y actividades sociales parecen estar estrechamente relacionados con un mayor riesgo para con estas patologías neurológicas (Williams, Plassman, Burke, Holsinger, y Benjamin, 2010). No obstante, se debe ser muy cauto a la hora de interpretar estos signos, ya que la reducción de las relaciones a nivel social pudiera ser también, en algunos casos, un síntoma precoz de la EA más que un factor de riesgo. De esta manera, pacientes con EA pudieran reducir su nivel de actividades y relaciones en el área social porque se perciben menos funcionales y tienden a retraerse (Savica y Petersen, 2011).

Un nivel educativo bajo (también denominado como baja reserva cognitiva) ha sido asociado con algunos tipos de demencia, sobre todo con la EA, aunque aún se desconoce si esto es debido a la escasez de estrategias compensatorias que permiten el reconocimiento de la demencia, o si se da por la temprana exposición a efectos adversos que pudieran acrecentar el riesgo de desarrollar esta patología (Gorelick, 2004), mientras ser bilingüe o multilingüe pudiera ejercer un papel protector (Craik, Bialystok, y Freedman, 2011). Analizaremos la reserva cognitiva más en profundidad más adelante (en el capítulo 3.1.5), ya que supone una variable muy importante y ha sido estudiada y analizada en profundidad en los últimos años por su repercusión a nivel cognitivo en las demencias.

Por último, señalar que según un estudio realizado en Londres con funcionarios encontró que el número y la duración de los hábitos no saludables se asociaban con la subsecuente función cognitiva en la adultez tardía (Sabia et al., 2009). Resultados parecidos se encontraron en el estudio longitudinal *Suwon* del envejecimiento (*Suwon Longitudinal Aging Study –SLAS–*), donde la combinación de múltiples hábitos de vida positivos (no fumar, consumir verduras y llevar a cabo actividades sociales) venía asociado con unas capacidades cognitivas mayores (Lee, Kim, y Back, 2009). No obstante, dada la tendencia de agrupar este tipo de variables en clústeres (Poortinga, 2007; Pronk et al., 2004), a menudo resulta incierto establecer el grado de efecto de un hábito saludable y discernir si puede ser atribuible a otro, o incluso se puede estar confundiendo.

1.4.4. Factores protectores

También se ha demostrado que algunos factores parecen proteger de la demencia. La dieta mediterránea, en la que se incluyen los alimentos típicos de las regiones ribereñas del mar Mediterráneo (fruta fresca, verduras, aceite de oliva, derivados lácteos, pescado y aves, con limitadas raciones de huevos y carnes rojas, además de un consumo moderado de vino), parecen proteger de una subsecuente aparición de procesos neurodegenerativos tales como la demencia (Solfrizzi et al., 2011). Son varios estudios con cohortes los que han analizado la influencia de esta dieta en el deterioro cognitivo en la EA (Feart et al., 2009; Scarmeas, Sterit, Tang, Mayeaux, y Luchsinger, 2006; Scarmeas et al., 2009a; 2009b). De esta forma, Scarmeas y sus colaboradores (2009a) vieron cómo este tipo de dieta se asociaba a un menor riesgo de progresar de un rendimiento cognitivo normal a un deterioro cognitivo ligero. Feart y sus colaboradores (2009) vieron que personas que seguían esta dieta obtenían mejores puntuaciones en el Mini- Mental State Examination (MMSE) y tenían menos deterioro en los test de memoria. El por qué de la reducción de los riesgos, según estos autores, parece estar relacionados con el rol de los antioxidantes presentes en esta dieta y sus potenciales relaciones reduciendo reactivos al oxígeno. De facto, el consumo de antioxidantes (Wierenga y Bondi, 2011), teniendo en cuenta como tales también a las vitaminas en tanto en cuanto reducen el estrés oxidativo descrito como parte de la degeneración neuronal (Frei, 1994; Morris et al., 2002), constituyen otro de los elementos protectores a la hora de desarrollar una demencia. De hecho, la ingesta moderada de alcohol (Flicker, 2010) y de café (Eskelinen, Ngandu, Tuomilehto, Soininen, y Kivipelto, 2009) en la mediana edad se ha visto que reducen los riesgos de padecer estas patologías, como antioxidantes que son.

Un estilo de vida “activo” en la adultez tardía, entendiéndose como tal una vida con actividades en las áreas física, mental y social, demostró ser una forma de protegerse ante el desarrollo de una demencia (Fratiglioni y Wang, 2007; Fratiglioni, Winblad, y von Strauss, 2007; Paillard- Borg, Fratiglioni, Winblad, y Hui- Xin, 2009). Las evidencias de este estudio vienen unidas a las anteriormente descritas más arriba, donde se analizaba la ausencia de ejercicio físico como factor de riesgo en este tipo de patologías y la actividad física regular como protector (Lautenschlager et al., 2008; Sattler, Erickson, Toro, y Schröder, 2012). Flicker (2010) evidenció que un buen nivel

educativo y la estimulación cognitiva protegen de padecer demencia, de forma que la primera parece posibilitar estrategias de compensación que retrasan la detección de la demencia (Stern, Alexander, Prohovnik, y Mayeux, 1992), aunque como veremos más tarde en el capítulo en el que analicemos la reserva cognitiva, aún no quede claro el mecanismo de acción (Gorelick, 2004). Al hilo de estos hallazgos, ser bilingüe o multilingüe también parece proteger de padecer demencia (Craik et al., 2011).

Un estudio llevado a cabo por Lipton y sus colaboradores (2010) reveló que tener al menos un progenitor que haya vivido al menos hasta los 85 años supone un factor de riesgo para no desarrollar en la vejez una demencia, en tanto en cuanto esa longevidad parental excepcional parece reducir ese riesgo en un 30 %, sobre todo en lo que a desarrollar EA se refiere en la que se reduce hasta un 40 %. Pero no sólo eso, ya que el deterioro en la memoria debido al envejecimiento también se ve reducido en estos casos y según el mismo estudio. Estos autores postulan la hipótesis de que la genética pueda tener un papel determinante en estos casos.

Por otro lado, existen algunas variables que no ofrecen una validez universal como factores de riesgo, como es el caso del alelo *APOE* ϵ 4 (Kalaria et al., 2008), aunque han demostrado tener algún tipo de relación con demencias como la EA, donde sí se ha demostrado relación con casos no- familiares de esta enfermedad, asociada al cromosoma 19 (Hughes y Ganguli, 2009). El 15 % de la población tiene en su genograma este alelo, lo que implica principalmente una mayor acumulación de A β en el cerebro (Poirier, 2000). Aunque algunos estudios clínicos familiares han demostrado que el alelo *APOE** ϵ 4 es específico para el 90 % de los casos de demencias (Corder et al., 1993), posteriormente se han objetivado menores ratios con un decrecimiento en la influencia genética en edades mayores (Henderson et al., 1995).

Al tiempo, paradójicamente, el alelo ϵ 2 parece tener efectos protectores según (Hughes y Ganguli, 2009). Sea como fuere, este alelo *APOE* ϵ 4 parece tener un efecto pequeño y específicamente sobre un dominio (por ejemplo, en la memoria episódica y sobre la funciones ejecutivas) en sujetos cognitivamente normales para la edad. No profundizaremos más en este tema porque no es éste el objeto del presente estudio y se escapa de las áreas implicadas, por lo que para profundizar sobre el mismo véase un completo metanálisis llevado a cabo por Small, Rosnick, Fratiglioni, y Bäckman (2004).

De esta manera, algunos estudios hoy en día están siendo encaminados de cara a identificar a aquellas personas que pudieran tener más riesgos y ejercer sobre éstos una prevención e intervención tempranas con el fin de minimizar e incluso bloquear el desarrollo de estas patologías (Barne et al., 2009). Sin embargo, a día de hoy no existen suficientes evidencias, según la *National Institutes of Health* (NIH) americana, que avalen algún tipo de terapia preventiva específica contra la demencia (Wierenga y Bondi, 2011).

Además, en los últimos años la epidemiología analítica ha ganado mucho peso, ya que permite testar la validez predictiva de modelos causales complejos en las diferentes patologías y trastornos, incorporando muchos factores de riesgo, tal como se puede observar en el algoritmo de la hipótesis causal de la figura 8. El reto hoy en día consiste en calcular la importancia relativa de los factores de riesgo a nivel individual y sus efectos interactivos, así como obtener la máxima estimación posible de la probabilidad de modelos alternativos que puedan evaluar la robustez prediciendo la transición hacia demencias como la EA (Bolanzadeh et al., 2015; Ritchie y Lovestone, 2002). Bolanzadeh y sus colaboradores (2015), han llegado recientemente a explicitar un set de seis variables que predicen la función cognitiva a un año vista, consistente en medidas de las siguientes variables: El riesgo de caídas, la fuerza muscular, la función cardiovascular y la actividad física. No obstante, el modelo que ellos proponen aún sólo alcanza a explicar el 47 % de la varianza total dada por la evolución, por lo que cabe mucho trecho que andar hasta conseguir niveles de predicción suficientemente potentes con el fin de predecir con casi total seguridad la evolución de cada paciente.

Los factores de riesgo, así como los protectores, pueden ejercer su influencia determinante en diferentes edades vitales (Fratiglioni, Paillard- Borg y Winblad, 2004). Fratiglioni y sus colaboradores (2004) identificaron qué periodos suponían un mayor riesgo potencial, y en cuáles los factores protectores ejercían una mayor influencia. Así, la infancia parece ser, por su idiosincrasia educativa y de aprendizaje, la edad más crítica para el desarrollo de la reserva cognitiva (Stern, 2009), cuando las circunstancias adversas, como por ejemplo tener pocas relaciones sociales o que éstas sean pobres, contribuyen al riesgo de padecer trastornos en la edad adulta, e incluso a desarrollar demencia en la tardía. Los hábitos de vida, sin embargo, sobre todo aquellos que incluyen factores cardiovasculares y metabólicos, juegan un papel más importante en la adultez mediana, aunque algunos hábitos tales como la dieta y la actividad física se

remontan hasta la infancia (Kuh y Cooper, 1992; Mikkilä, Räsänen, Raitakari, Pietinen, y Viikari, 2004), ejerciendo un efecto modulador los patrones de actividad física y mental seguidos durante la adultez tardía (Iwasa et al., 2012; Menec, 2003). Por tanto, el hecho de que estos factores puedan modificarse implica que se debe potenciar y trabajar en generar hábitos saludables, sobre todo aquellos relacionados con los factores de riesgo cerebrovasculares y cardiovasculares (Esiri et al., 1999).

Por mencionar un estudio reciente e importante para esta zona, donde se analizaron 1756 personas sanas y 175 con demencia en la comarca de “Mungialdea” en Bizkaia, hallaron que tener una mayor edad, ser mujer y haber padecido depresión o algún infarto, aumentaba el riesgo de sufrir demencia, tanto de tipo EA como de tipo vascular (Fernández, 2008b).

2. Las demencias en la práctica clínica

Vista la lectura eminentemente teórica de las demencias, procedemos a analizar la práctica de la misma, el día a día, desde la clínica y los posibles diagnósticos confusores y diferenciales, hasta las patologías que pueden asociarse u observarse de manera comórbida a ésta.

2.1. Método diagnóstico

Al ser una alteración de la función mental, la demencia no puede ser solamente inferida y diagnosticada a partir de únicamente evidencias radiológicas, genéticas, bioquímicas y/o psicológicas. Éstas son vitales para establecer la causa de estas patologías, así como para confirmar su existencia o no en cada caso. Igualmente, se ha de tener en cuenta que es muy probable que al inicio de la evolución de esta enfermedad no se cumplan con los criterios diagnósticos establecidos para la misma (Weiner, 2005).

Además de todo esto, es importante analizar de manera minuciosa y exhaustiva la historia clínica personal del sujeto, ya que ésta a menudo nos puede aportar pistas o determinar tácitamente el diagnóstico. De esta manera, una persona que ha padecido numerosos ictus en los últimos meses y su deterioro cognitivo, además, coincide de forma temporal con estos sucesos, nos puede estar sugiriendo una relación entre estos accidentes cerebrovasculares y el declive en las capacidades mentales. De igual manera sucede a la hora de valorar la gravedad o el nivel de deterioro social, laboral, e

intelectual que este declive ha supuesto en la vida de la persona, dado que algunas personas pueden presentar efectivamente un deterioro cognitivo sustancioso, y seguir manteniendo un rendimiento funcional equiparable a la media de las personas de su edad. Para esto, la historia debe tener en cuenta la capacidad cognitiva del paciente antes de que se diera el deterioro, valiéndose para ello de testimonios de personas que estuvieron presentes en ese momento previo y pueden darnos información muy útil y necesaria al respecto. También se debe tomar conciencia de la posibilidad de que estos relatos puedan estar sesgados por diferentes motivos, lo que puede minimizarse entrevistando a varios informadores y contrastando las opiniones (Weiner, 2005).

Una posible solución que cualquier sujeto pudiera adoptar frente a una demencia donde la pérdida de capacidades es gradual y evidente, sería poder reconocer ese mismo déficit y desarrollar de forma consciente mecanismos que compensen esas pérdidas: Listas, evitar lugares no familiares, hacer preguntas y depender de otras personas para poder resolver eficientemente los problemas. No obstante, muchas veces las regiones cerebrales que posibilitan esta toma de conciencia están dañadas como consecuencia del proceso neurobiológico propio de la patología. En la EA, por ejemplo, los pacientes no suelen darse cuenta de este declinar en tareas de memoria (Sevush y Leve, 1993). De igual manera sucede con las personas en las que el lóbulo dañado es el ubicado en la región frontal, los cuales no son conscientes de la alteración que tienen en su juicio; o las personas con una afasia de Wernicke, donde la incapacidad de comprender a menudo no está siendo percibida por las personas que lo padecen. Así, si uno no cobra conciencia de uno mismo, es difícil que se desplieguen esos mecanismos de compensación a los que antes hacíamos mención. De facto, las personas con esta conciencia intacta son capaces de afrontar el duelo de la pérdida de una parte de sí mismos con naturalidad y mayor capacidad y predisposición (Bahro, Silber, y Sunderland, 1995).

Asimismo, una gran parte de personas con deterioro cognitivo leve se tornan extremadamente críticos con ellos mismos, experimentando una bajada de autoestima notable que viene dado por el desequilibrio que se produce entre su Yo ideal, sus estándares comportamentales y el deterioro en su capacidad de afrontamiento. Siente que ya no puede estar a la altura de esa idealidad, donde se halla la productividad. Por si todo esto fuera poco, comienzan a llegarle autocríticas que cualquier personalidad sana

rechazaría, pero que finalmente provocan que se sienta inundada por la culpabilidad y la recriminación (Weiner, 2005).

Derouesne y sus colaboradores (1999), en un estudio llevado a cabo con personas que padecían EA observaron cómo eran conscientes de que padecían déficits, pero no de la intensidad y la intrusividad de éstos dentro de su vida funcional habitual. De esta forma, se vio una relación positiva directa entre la pérdida del conocimiento, y la apatía y el déficit de perfusión en regiones frontales. Por el contrario, como cabría esperar a priori, las personas con un mayor conocimiento de estos déficits mostraban una ansiedad más elevada.

Dentro del estudio de teorías e hipótesis de funcionamiento que se establecen entre la demencia y los mecanismos de defensa de los seres humanos, como refiere Weiner (2005) en su obra, donde cita a Vaillant como quien describió los denominados mecanismos de defensa “neuróticos”, afirmando que no eran excesivamente relevantes en las demencias. De esta forma, algunas personas parecen aceptar su deterioro al tiempo que con su manera de actuar demuestran justamente lo contrario. Ejemplo de este mecanismo de defensa es el desplazamiento, donde el paciente, al ser preguntado acerca de su déficit a nivel cognitivo responde que le duele alguna parte del cuerpo, aun no teniendo conexión con el área cognitiva.

Otras personas producen conductas reactivas ante el deterioro, de forma que pueden pasarse muchas horas trabajando para compensar ese enlentecimiento cognitivo o el déficit comprensivo (Weiner, 2005).

En otras ocasiones, y sin ser categorías mutuamente excluyentes, los pacientes presentan reacciones catastróficas (Weiner, 2005) debido a un estímulo emocional intenso o a una situación a nivel cognitivo que les resulta del todo inmanejable, pudiendo padecer un estado confusional. De esta manera, el paciente muestra de forma brusca e inesperada, una incapacidad notable a la hora de reconocer un entorno familiar o incluso puede llegar a experimentar una regresión emocional súbita y comenzar a nombrar a sus padres aunque éstos hayan muerto hace años, u otros familiares. Estas reacciones suelen ser autolimitadas y pueden contenerse más efectivamente distrayendo a quien la padece, o eliminando la atención del estímulo agravante.

Otros mecanismos de defensa de inmadurez son utilizados frecuentemente por personas con demencia. La proyección de la culpabilización es uno de los recursos más utilizados, sobre todo a nivel precoz en el desarrollo de la patología. Así, el paciente podría ponerse furioso porque algún familiar cercano le ha escondido algo que el propio paciente ha perdido o no recuerda dónde ha dejado. La fantasía, aunque es un mecanismo de defensa que muchas veces no puede ser usada dado el déficit de atención y concentración que se produce dentro de la demencia, sí se hallan preocupaciones somáticas que suelen servir de excusa para apartarse de la posible toma de conciencia de la capacidad cognitiva reducida. El paso al acto es otro mecanismo de defensa que suele ser empleado por los pacientes con demencia, los cuales suelen tener poca capacidad de inhibir conductas. De esta forma, suelen producirse agresiones sin ningún tipo de motivo, o incluso exhibiciones sexuales explícitas. No es raro encontrar pacientes que le gritan al compañero de habitación que es un intruso y debe marcharse de la misma por el malestar que esta sensación irreducible le provoca (Weiner, 2005).

Mecanismos de defensa psicóticos son observados también frecuentemente en pacientes que padecen demencia. De esta manera, pueden sufrir una distorsión al pensar y sentir que se encuentran en una cárcel, pese a existir a su alrededor razones evidentes de que se encuentran en una residencia. La proyección delirante puede evidenciarse en que el paciente atribuye el déficit de memoria que le ha causado perder las llaves a que otros se las han sustraído deliberadamente con la intención de perjudicarlo. De esta manera, las personas con demencia ocasionalmente pueden llegar a desarrollar un sistema delirante transitorio, donde toman a las personas que vienen a casa como intruso e intentan provocar que se vayan, con la intención de mantener “simple” y comprensible su entorno (Weiner, 2005). Estos delirios también pueden llegar a darse sin el elemento proyectivo, sobre todo en aquellas personas que desarrollan prosopagnosia, quienes al verse preocupados por su incapacidad de identificar las caras de seres cercanos y supuestamente conocidos, pueden agitarse y llegar a pensar, por ejemplo, que han sido secuestrados. Son delirios que comúnmente suelen ser transitorios y que suelen venir dados por un entorno exigente.

Por último, cabe señalar el mecanismo de regresión, donde el paciente revierte sus capacidades y conductas a aquellas más propias de etapas anteriores, habitualmente a la infancia temprana. Este regresión puede venir dada en forma de muchos fenómenos, como el aferramiento infantil a seres cercanos y/o queridos, la huida ante extraños, las

rabietas, la dependencia inapropiada o innecesaria o aquellos intentos por captar continuamente la atención de los demás (Weiner, 2005). Prueba de esta regresión es el primer fenómeno que hemos descrito, que en el caso de personas con demencia suele venir dado por el aferramiento a personas cercanas, al igual que en los niños se da hacia un objeto transicional. De esta forma, pese a que se asevere que la persona volverá en breve, la ansiedad no desaparece, cual la teoría de Piaget (1954) donde se comprueba la incapacidad del niño de reconocer que aunque un objeto no permanezca a la vista puede continuar existiendo (Berger, 2011).

Dentro de este mecanismo de regresión puede expresarse el de escisión, donde el paciente divide a una persona cercana en dos ante la incapacidad de asimilar los aspectos frustrantes que ésta le provoca. Klein (1957) ya describió este mecanismo como muy propio de estadios iniciales en el desarrollo de la personalidad y que implica la diferenciación activa de las experiencias, percepciones y emociones, tanto buenas o malas, que otras personas eliciten en nosotros. De esta forma, no es extraño que el paciente, ante la bronca que le dirige un ser querido cercano, opte por escindirle y verle como dos personas diferentes que se manifiestan dentro de una misma: Aquella buena y comprensiva que le cuida, y la otra persona mala que le grita o abronca. Ante esta realidad cognitiva, puede ser que opte por marcharse al sentirse inseguro. Este tipo de procesos pueden ser los que inicien síndromes como el denominado de Capgras, donde la persona afectada muestra una notoria incapacidad para identificar a alguien cercano, del cual cree que ha sido abducido o reemplazado, y se ha puesto en su lugar un impostor, cuyo descubridor fue Capgras en 1923 (Weiner, 2005).

2.2. Avances actuales en las demencias

En los últimos años, las investigaciones han posibilitado un notable avance clínico en el área de las demencias. Así, podríamos describir tres grandes cambios que suponen hoy por hoy los mayores determinantes en la práctica clínica y en las líneas investigadoras que se abren. El primer cambio que se ha dado fue en la definición de estas patologías, pasando de analizar y caracterizarlas desde las manifestaciones tardías, a una cada vez mayor importancia en su detección y reconocimiento precoz. Esto se da con el objetivo de que las fases prodrómicas no se desarrollen más allá y evolucionen hacia demencias. He aquí la razón por la que hoy en día se utiliza más entre los

profesionales de la materia el término de Enfermedad de Alzheimer que el de demencia tipo Alzheimer (Weiner y Lipton, 2005).

El segundo cambio dado viene gracias a la comprensión acerca del hecho de que los trastornos que afectan a la memoria de forma primaria pueden mermar las capacidades de desarrollo social y laboral del paciente (Royall, 2000). Se ve claramente esta disrupción en patologías que afectan a regiones frontales y/o temporales del cerebro, porque, tal y como veremos en el capítulo de Demencias Frontotemporales, los primeros síntomas que experimentan suelen venir ligados al lenguaje o funciones ejecutivas, manifestada mediante conductas de pérdida de iniciativa o capacidad de enjuiciamiento.

Por último, un tercer cambio que ha venido dado por la evolución de la práctica clínica y del conocimiento en demencias ha sido comprender la existencia de manifestaciones propias de las demencias que no son sólo reacciones a la alteración cognitiva que éstas provocan, sino parte de ese complejo de síntomas que se despliegan en este tipo de patologías. Este es el caso de algunos síntomas conductuales y/o emocionales (Finkel, Costa e Silva, Cohen, Miller, y Sartorius, 1997).

2.3. Demencia: Clínica y diagnóstico diferencial

Una buena evaluación clínica deba incluir una elaboración de la historia personal del paciente así como su exploración, que en el caso de las demencias también debe incluir el análisis del estado mental. Ambas, ayudan a objetivar la presencia de una disfunción cognitiva, mientras la exploración neurológica ayuda a entender la etiología de ésta. De esta forma, se evalúan las respuestas emocionales del paciente a sus respuestas emocionales, y un análisis de la función que la familia ejerce sobre éstas. Igualmente, la personalidad del paciente también es tomada en cuenta. Toda esta información es la que ayudará en la posterior confección de la intervención y manejo, aún cuando el tratamiento del trastorno subyacente sea inmanejable (Weiner, 2005).

Al mismo tiempo, se debe tener en cuenta que la pérdida de la capacidad para poder desempeñar tareas significativas para el propio sujeto causa un sufrimiento mayor al hecho de la pérdida global de las capacidades. De igual forma, las demencias descubren rasgos de personalidad que están prácticamente anulados cuando el paciente está aparentemente sano (Weiner, 2005) y para evaluar esta esfera personal, el clínico debe

apoyarse imprescindiblemente no solo en el testimonio del paciente, sino también en el de las personas que están a su alrededor, de forma que puedan discernirse reacciones que pueden ser circunstanciales de aspectos menos modificables en tanto en cuanto pertenecen a la personalidad (Weiner, 1984). Muchas veces, las personas con demencia suelen ser acusadas por sus familiares de exagerar sobremanera su grado de deterioro cognitivo porque parecen recordar cosas que les ha sucedido que tienen una especial carga emocional, pero olvidan con rapidez aquellos eventos que les ha reportado emociones neutras. Empero, esta conducta no es exclusiva de personas con demencia, ya que según demuestran Heuer y Reisberg (1990), este mismo comportamiento se da en personas que no presentan alteración cognitiva alguna.

La exploración del estado mental puede orientar la evaluación hacia el diagnóstico de un trastorno mental o una enfermedad cerebral o sistémica (Strub y Black, 2000). En esta exploración, además de revisar la medicación pautaada actualmente en el paciente, se deben valorar sus capacidades auditivas y visuales antes de pasar a evaluar parámetros más propiamente mentales. Dentro de éstos, se debe examinar la tolerancia a la frustración del paciente y adaptar la evaluación a ésta, animándole en los momentos en los que sean necesarios (Weiner, 2005).

Posteriormente, deben evaluarse las memorias primaria y secundaria, aportando pistas si fuera necesario con el fin de discernir problemas de recuperación o de codificación. También ha de valorarse la memoria remota, tarea a veces complicada, pero completamente necesaria, pudiéndonos valer para ello de preguntas simples acerca de temas actuales, o de un informador externo fiable y cercano (Weiner, 2005).

El lenguaje debe ser otro de los apartados cuidadosamente evaluados, requiriéndose con este fin el análisis de la articulación, fluidez, comprensión, repetición, denominación, lectura y capacidad de escritura. Además, dentro de estas capacidades también debe valorarse la dificultad para encontrar las palabras, si existen parafasias en el lenguaje o si el paciente ha incluido neologismos. Un estudio reciente (López, Calero, y Navarro- González, 2013) concluye que la fluidez verbal semántica y la atención sostenida preservadas pudieran ejercer de factores protectores contra el deterioro cognitivo en ancianos.

Pero la evaluación no debe quedarse sólo en esos aspectos. La praxis es una de las capacidades que también nos pueden dar pistas acerca del diagnóstico, y debe ser analizada con especial minuciosidad debida a la alta variabilidad de los trastornos en este ámbito. Igualmente, la capacidad de razonamiento y el pensamiento abstracto del paciente también han de ser tenidos en cuenta, todo ello teniendo siempre muy presente el nivel cultural y social previo del paciente en cuestión. Por último, pruebas que evalúen las múltiples funciones ejecutivas son necesarias para establecer un completo y exhaustivo diagnóstico, evaluando áreas como la inhibición y la planificación (Weiner, 2005).

A la hora de abordar el diagnóstico de demencia, una de las tareas más arduas y más complicadas es el realizar un diagnóstico diferencial. De esta manera, existen múltiples patologías que pudieran confundirse y/o mezclarse con el diagnóstico, ante lo cual se deben analizar minuciosamente todos los síntomas, contextualizarlos y darles significado y explicación. A continuación, analizaremos estas patologías y diferenciaremos a éstas de las demencias.

2.3.1. Delirium o síndrome confusional agudo (SCA)

Esta patología se caracteriza por un estado de alteración del nivel de conciencia y de la cognición, que habitualmente se da de manera aguda (en horas o días) y tiene una duración relativamente breve (días o semanas), tras la cual los síntomas revierten. Suele ser una patología que habitualmente se presenta en pacientes hospitalarios, con una prevalencia estimada de entre el 30 % y el 50 % en el caso de pacientes de 70 años y mayores. El delirio suele durar sólo alrededor de una semana, aunque se necesitan varias semanas para que la función cognitiva regrese a sus niveles normales. La recuperación total es frecuente (Lipowski, 1980b; Inouye, 2007).

El déficit atencional es un síntoma que aparece en todos los casos, y habitualmente viene asociado a la fluctuación del nivel de conciencia. La alteración del ciclo vigilia- sueño se da frecuentemente, existiendo incluso una disminución o un incremento habitual de la actividad psicomotora (Weiner, 2005). En cuanto a la memoria, en ambas patologías (demencia y SCA) se da una alteración en ella, aunque a niveles generales los síntomas causados por el delirium suelen ser más inestables, a

diferencia de los de la demencia (American Psychiatric Association, 1991; Weiner, 2005).

Demencia y delirium suelen coexistir, suponiendo la demencia un factor que predispone a mayor número de episodios de SCA (Gustafson et al., 1988). De hecho cabe destacar que en muchos casos el primer signo de demencia es un delirium postquirúrgico.

Tal es muchas veces la confusión entre ambas patologías, que existe un fenómeno dentro de los casos de demencia que presentan episodios de delirios transitorios hacia el final del día, lo que se denomina “sundowning” (Volicer, Harper, Manning, Goldstein, y Satlin, 2001). Volicer et al. (2001) han sugerido que en la EA la causa de este fenómeno pudiera hallarse en una alteración del ritmo circadiano que guarda relación con el retraso de fase en la temperatura corporal.

Algunos manuales como el DSM-IV (American Psychiatric Association, 1991), vistas las dificultades muchas veces para diferenciar ambas patologías, aconsejan que de no poderse discernir entre delirium y demencia, se haga el diagnóstico del primero y se observe la evolución, ya que el diagnóstico de demencia no puede ser hecho bajo el efecto de un síndrome agudo.

2.3.2. Trastorno amnésico

Ya que muchos criterios diagnósticos en demencia tienen como base de la evaluación síntomas de tipo mnésico, éste es un trastorno que a veces puede confundirse con la demencia, sobre todo con la EA. Aunque no nos detendremos en demasía en sus criterios diagnósticos, muchos de éstos son compartidos con la demencia, pese a que el foco de atención del trastorno amnésico se encuentra más focalizado en la memoria, mientras la demencia suele tener efectos en otros ámbitos cognitivos además de la memoria (American Psychiatric Association, 1991 y Weiner, 2005).

El síndrome de Korsakoff es una de las más fácilmente confundibles con una demencia, en este caso sobre todo con una EA. No obstante, en la primera patología vemos que los sujetos son capaces de evocar, mediante reglas mnemotécnicas o principios de organización de la información, datos del conocimiento previo, proceso que no se da en la EA (Weingartner, Grafman, Boutelle, Kaye, y Martin, 1983). Una vez

más, este tipo de trastornos son reversibles o semireversibles, lo que le diferencia de la demencia, que son estables y no reversibles (Weiner, 2005).

2.3.3. Trastornos psicóticos debidos a enfermedad médica o inducido por sustancias

Este trastorno provoca delirios y alucinaciones en el paciente que lo padece, sintomatología similar a la que provocan algunas demencias. No obstante, los trastornos psicóticos también se suelen dar dentro de una demencia, por lo que muchas veces ambas patologías coexisten. Sea como fuere, estos trastornos suelen sobrevenirse de patologías de tipo médico o por el consumo de sustancias, y se suelen evidenciar alteraciones fisiológicas directas derivadas de dicha patología. De manera similar ocurre con los trastornos del estado del ánimo debido a enfermedad médica o inducido por sustancias y con los trastornos de ansiedad y/o de personalidad por iguales causas (Weiner, 2005).

Al contrario que sucede con los deliriums, este trastorno provoca síntomas que no son agudos y pueden mantenerse durante un lapso de tiempo relativamente amplio. (Weiner, 2005).

2.3.4. Trastorno cognitivo no especificado (TCNE)

Este trastorno habitualmente también viene dado como consecuencia fisiológica del padecimiento de una enfermedad médica, no llegando a cumplir todos los criterios para poderse diagnosticar delirium, demencia o un trastorno amnésico. Dentro de esta semiología se engloban muy diversos trastornos que resultan en un déficit a nivel cognitivo, dado por un suceso médico que lo precipita. De esta manera, se incluyen dentro de este trastorno la alteración cognitiva (siempre objetivada por pruebas neuropsicológicas o una valoración clínica cuantitativa) que viene acompañada de una enfermedad biológica o una disfunción del Sistema Nervioso Central, un síndrome postconmocional o las alteraciones derivadas de un traumatismo craneoencefálico. Incluso, a veces algunas personas ancianas presentan quejas de pérdida cognitiva posteriormente a una operación quirúrgica, y en muchos casos éstos se mantienen en un medio o largo plazo (Dijkstra, Houx, y Jolles, 1999).

2.3.5. Retraso mental

A veces es complicado distinguir entre una demencia y un retraso mental, a no ser que existan rasgos físicos evidentes de ello (p. ej. en un Síndrome de Down). En el caso de que exista una mínima sospecha de retraso mental, se debe explorar aún más minuciosamente si cabe la historia personal del paciente, sobre todo en la versión contada por el informador externo. Ésta muchas veces suele mostrar una escolarización deficitaria, con una incapacidad para terminar las etapas básicas, o incluso una titulación en alguna modalidad de educación especial. Igualmente, el posterior desenvolvimiento del paciente en ambientes laborales también podría darnos pistas sobre los fracasos, las incapacidades, los numerosos cambios de trabajo o de centros (Weiner, 2005). No obstante, este estudio minucioso no es garantía de un buen despistaje entre ambas patologías, ya que algunos estudios (Weiner y Lovitt, 1984) han evidenciado que el hecho de haber obtenido el graduado escolar no es prueba de inteligencia.

Otro problema añadido es la coexistencia en muchos casos de retraso mental y demencia. De hecho, todas las personas que padecen Síndrome de Down y sobreviven más allá de los 35 años evidencian alteraciones anatomopatológicas similares a las que se hallan en la EA (Mann, 1988). Por si todo esto fuera poco, en el estudio de Oliver, Crayton, Holland, Hall, y Bradbury (1998), se demostró que un 28 % de personas con este síndrome mayores de 30 años terminan desarrollando un deterioro cognitivo grave.

2.3.6. Depresión

Esta patología supone la más importante a despistar en el proceso diagnóstico de evaluación de una persona con deterioro cognitivo. De hecho, la prevalencia de depresión en el desarrollo de una demencia, sobre todo en lo que a la EA se refiere, es un tema controvertido, ya que a menudo se superponen los síntomas depresivos a los propios de las demencias (Weiner, 2005). De hecho, el DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000) explicita los síntomas de la depresión mayor de forma que todos pueden observarse dentro de una EA: Anhedonia (falta de interés por las actividades que antes sí resultaban placenteras), pérdida del apetito, insomnio o hipersomnias, falta de energía, disfunciones atencionales y/o problemas para tomar decisiones. El DSM-V (American Psychiatric Association, 2014) no ha solucionado esta

posible confusión y sigue mostrando, entre los síntomas principales, los mencionados para el DSM-IV-TR.

Debemos tener en cuenta que se ha hallado una fácil confusión entre demencia y depresión en algunos tipos de ambas patologías, de manera que Kendell (extraído de Varela de Seijas, 1998), analizando longitudinalmente los diagnósticos psiquiátricos de Inglaterra y Gales en un periodo de cinco años, estableció que el 8 % de los casos iniciales de demencia fueron posteriormente cambiados por el de depresión. Ron y sus colaboradores (extraído de Varela de Seijas, 1998), en un seguimiento llevado a cabo con 52 pacientes, comprobó que la evolución de éstos hacía obligatorio cambiar el diagnóstico de demencia que tenían por el de depresión

De esta forma, Lyketsos y Olin (2002) objetivaron una prevalencia del 50 % de trastornos depresivos dentro del curso de la EA. Algunos autores, en consecuencia, han postulado criterios diagnósticos diferentes para objetivar la depresión dentro de la EA. Así, Weiner y Sairam (2000) propusieron que se dieran al menos cinco criterios de nueve que ellos propusieron, que debían darse casi todos los días durante como mínimo una semana, y que son los siguientes: Tristeza durante la mayoría del día; anhedonia o rechazar voluntariamente participar en actividades que para otros pudieran ser placenteros; poco interés en comer, aún cuando se le ayuda; una mayor irritabilidad; agitación y/o inhibición a nivel psicomotriz; pérdida de energía; sentimientos de minusvaloración o llanto; un funcionamiento significativamente menor de lo esperado para el grado de deterioro cognitivo y manifestaciones de quererse morir o incluso ideación de planes e intentos de suicidarse.

Muchas de las personas con depresión presentan cierto nivel de deterioro a nivel cognitivo, aunque muchas veces la intensidad del deterioro no vaya correlacionado con la gravedad de los síntomas depresivos (Weiner, 2005). Las facultades cognitivas que acusan en mayor medida la depresión son la atención, la percepción, la velocidad de procesamiento y respuesta cognitiva, la capacidad de resolver problemas, la memoria y el aprendizaje, de forma que las personas con depresión parecen usar estrategias de codificación de la información a recordar pobres o incompletas. Así, si a éstos se les facilita una manera de estructurar y organizar la información, los déficits mnésicos desaparecen (Weingartner, Cohen, Murphy, Martello, y Gerdt, 1981). Además, las capacidades más afectadas son aquellas que requieren de un esfuerzo para ser sostenidas

(Cohen, Weingartner, Smallberg, Pickar, y Murphy, 1982); los pacientes con depresión tienen más habitualmente un mayor deterioro en la memoria inmediata y menor en la concerniente al largo plazo, que suelen disminuirse con la administración de antidepresivos (Sternberg y Jarvik, 1976). Empero, la respuesta que el paciente da a ambas sintomatologías (depresivas y cognitivas) a la pauta de tratamiento farmacológico no establece por sí mismo, de manera fiable, el diagnóstico de depresión en personas mayores; prueba de ello es un estudio realizado por Alexopoulos et al. (1993), donde vieron que de 23 pacientes analizados que objetivaron una mejoría de síntomas cognitivos habiendo sido tratados de depresión, aproximadamente la mitad desarrollaron una demencia a posteriori. Por si este ejemplo fuera poco, en una pequeña serie de pacientes deprimidos que habían recibido un diagnóstico de EA no se objetivaron diferencias significativas en pruebas de recuerdo libre, reconocimiento de palabras presentadas de manera previa (lenta o rápidamente) y series de dígitos (Fahlander, Berger, Wahlin, y Backman, 1999).

Weiner (2005) establece algunos criterios diagnósticos para diferenciar una alteración cognitiva debida a la depresión y aquella dada por una patología de tipo cerebral degenerativa o metabólica: El deterioro cognitivo suele venir después de los síntomas depresivos; la alteración cognitiva suele aparecer de manera brusca, de forma identificable y casi recientemente (en un periodo de semanas o meses) tras periodos de tiempo o sucesos significativos a nivel emocional (pérdida de trabajo o del cónyuge, por ejemplo); el paciente se queja vehementemente de su incapacidad para recordar, pensar o concentrarse; existen signos y síntomas de depresión; se objetivan, mediante pruebas cognitivas, menores déficits a los que el paciente refiere, y su rendimiento suele verse mejorado aplicando estimulación, algunas pistas y/o estructuración de la información; los pacientes con depresión tienden a responder “no sé” a las pruebas que se les exige, a diferencia de las personas con patologías degenerativas las cuales realizan “casi-errores”, confabulan o responden de manera repetitiva y/o perseverativa; existencia de un electroencefalograma normal y ausencia de otro proceso que afecte al funcionamiento del sistema nervioso.

Sea como fuere, en los casos más atípicos el discernimiento de un trastorno del ánimo *per se* respecto a una apatía o síntomas depresivos secundarios a una demencia degenerativa se antoja una tarea harto complicada.

Debemos, así, distinguir tres tipos de afectaciones o hipotéticas cuadros clínicos en base a la presencia o no tanto de trastornos de tipo depresivos como de la demencia: Personas con demencia, pseudodemencia depresiva y demencia con depresión.

Pseudodemencia	Demencia
Amnesia reciente y remota igualmente afectadas	Amnesia reciente más afectada que la remota
Diferencias en la realización de tareas de similar dificultad	Mal rendimiento de todas las tareas de similar dificultad
Quejas frecuentes de los trastornos cognitivos	Pocas quejas en general
No se esfuerzan en realizar tareas	Se esfuerzan en realizar tareas
Humor deprimido	Afectividad lábil
Rápida progresión de los síntomas tras el inicio del trastorno	Lenta progresión de los síntomas
Antecedentes psiquiátricos frecuentes	No son frecuentes los antecedentes psiquiátricos

Figura 10. Diferencias clínicas entre demencia y pseudodemencia.

Vilalta- Franch, J. (1998). Síntomas no cognitivos de las demencias. En R. Alberca, S.López- Pousa (Eds.). *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. IM&C: Madrid.

Observamos que, aunque no es fácil, existen débiles signos que pueden hacernos intuir si nos encontramos delante de un caso de demencia o de pseudodemencia.

2.3.7. Trastornos del lenguaje

Estos trastornos provocados por un daño a nivel cerebral son a menudo confundidos con la demencia, sobre todo con la DFT y/o con la EA. La clasificación que habitualmente se hace de los trastornos del lenguaje depende de la función de ésta que se vea afectada, como pueden ser la fluidez verbal, la comprensión del lenguaje, la

incapacidad de llevar a cabo una mera repetición lingüística o si el déficit proviene de la incapacidad de denominar; si bien existe la afasia global, la cual altera todas las funciones del lenguaje y es más habitual en infartos extensos del hemisferio izquierdo. La afasia anómica, por su parte, afecta mayormente a la capacidad para encontrar las palabras y se relaciona con daños en la circunvolución angular o temporal medial posterior, ambas en el hemisferio izquierdo, y suele ser frecuente en la EA (Weiner, 2005).

La afasia de Broca, de afectación anterior y no fluente, altera tanto la consabida fluencia oral, la repetición y la denominación, y está directamente relacionada con lesiones de la parte postero- inferior del lóbulo frontal izquierdo o, en su caso, el dominante (Benson, 1985). En estas afasias el discurso cuesta mucho esfuerzo al paciente y, por esto, omite elementos “superfluos” (pero que modifican determinadamente el lenguaje) como artículos o preposiciones. Además, tienen una buena capacidad de comprensión y ejecución de órdenes orales, pero dificultades en la repetición de éstas, en la lectura en voz alta y en la escritura. En cuanto a la denominación, se les ayuda sugiriéndoles la respuesta.

En la afasia de Wernicke (de tipo fluente y lesión típica de áreas posteriores), aunque presentan un discurso fluido, lo hacen insertándoles elementos ajenos al lenguaje o incluso “novedosos”, como las parafasias y los neologismos. De esta manera, estas personas comprenden pobremente el lenguaje, así como se ven deterioradas las capacidades de repetición y la denominación. Ésta última, a diferencia de las afasias de Broca, no remiten ni con el sugerimiento de la respuesta. Lectura y escritura son dos actividades que también se ven alteradas. El área de localización de este tipo de lesiones es preferentemente posterosuperiores de la primera circunvolución temporal del hemisferio dominante (Cummings, 1985).

Existen otros síndromes afásicos que también pudieran confundirse con una demencia (Cummings, 1985): La afasia transcortical motora (que altera la fluidez y la denominación, pero preserva la repetición), la transcortical sensitiva (denominación y comprensión se ven mermadas pero también se preserva la repetición), la afasia de conducción (que altera repetición y denominación) o la afasia mixta transcortical (que combina la afasia transcortical sensitiva y la motora, en el que el paciente solo puede emitir un discurso a base de ecolalias).

Uno de los rasgos más diferenciales entre estos trastornos del lenguaje y una demencia es el hecho de que en las primeras suele aparecer, de manera previa a la disfunción, alguna lesión cerebral provocada por un evento agudo (como por ejemplo el ictus o los traumatismos craneoencefálicos) y en la exploración física, además, suelen encontrarse déficits neurológicos focales (hemiparesia, hiperreflexia unilateral o déficits visuales unilaterales, por ejemplo). La DFT puede darse con una afasia progresiva: Afasia progresiva primaria y la demencia semántica (Kertesz y Muñoz, 1997; Toribio y Morera, 2009).

2.4. Síntomas psicológicos y conductuales (SPC) concomitantes con la demencia

Algunos fenómenos de tipo psicológico y psiquiátrico merecen ser estudiados y analizados de forma exhaustiva, ya que inciden sustancialmente en el desarrollo de la demencia y la condicionan notablemente. Muchos de ellos ya poseen multitud de hipótesis formuladas en torno a su relación con la demencia, aunque eso no hace que quede del todo clarificada, y en algunos otros esta relación aún está prácticamente inexplicada, por lo que hacen falta más investigación en torno a estos. Sea como fuere, tanto si forman parte de la demencia como si son síntomas, signos o patologías asociadas, suponen anomalías que condicionan sobremanera al paciente y que requieren ser analizadas y solucionadas, incluso en algunos casos con una preferencia y urgencia mayores que la propia demencia. De hecho, muchos de estos eventos o trastornos suponen importantes compañeros de viaje de las demencias, por lo que aunque pueda parecer una mera repetición de los fenómenos ya descritos, no sólo constituyen trastornos a despistar en el diagnóstico diferencial, sino fenómenos que dibujan la demencia y que deben estudiarse como entes que “dan color” a esta patología. El término SPC no sólo recoge síntomas que cumplen los criterios para poder ser considerado un determinado trastorno dentro del DSM, sino también aquellos que, sin tener necesidad de ser asociados a un trastorno determinado, tienen una especial relevancia tanto para el paciente como para su entorno, como pueden ser la agitación, el miedo, la agresión, la deambulación no productiva o los trastornos del sueño (McClive-Reed, y Gellis, 2011).

De esta forma, los SPC en las personas con demencia son ya una parte fundamental de aquellos síntomas que, sin ser cognitivos, se presentan con una inusitada frecuencia y en cualquier momento de la enfermedad y queda constatado que es un problema que

suele comenzar al inicio de la demencia, pero que afecta a personas que la padecen en cualquier estadio de ésta y en un 95 % de los casos (Steinberg et al., 2006). Los SPC, según se ha demostrado, constituyen una importante fuente de estrés y ansiedad no sólo para el paciente con demencia, sino también para sus allegados (Craig, Mirakhor, Hart, McIlroy, y Passmore, 2005), afectando notablemente a la calidad de vida de ambos (Shin, Carter, Masterman, Fairbanks, y Cummings, 2005).

Los SPC son, además, uno de los mayores agujeros en el gasto económico a la hora de dar servicio a las personas con demencia, ya que son los responsables de un mayor coste económico (Merman et al., 2002) y suelen ser los responsables de la institucionalización de quien los padece (Dunkin y Anderson- Hanley, 1998; Fillit y Cummings, 2000).

La presencia de SPC en el proceso de la demencia depende de múltiples factores, entre los que podemos encontrar el estadio evolutivo, las características del cuidador y el tipo de demencia además de la gravedad de ésta (Robert et al., 2005). Son multicausales los factores que pueden incidir, de diferentes formas, sobre la demencia, tal y como podemos constatar en la siguiente figura.

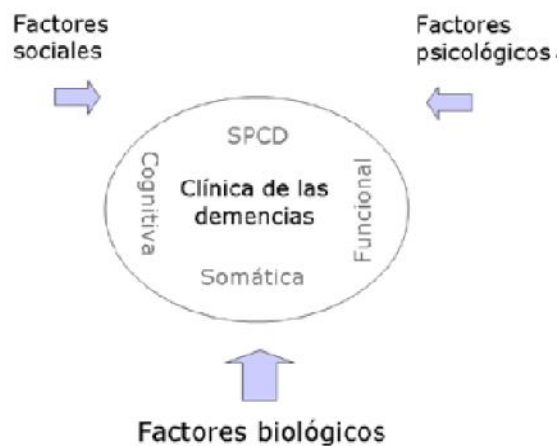


Figura 11. Modelo biopsicosocial para explicar las distintas manifestaciones clínicas de la demencia. SPCD: Síntomas Psicológicos y Conductuales de las Demencias

Fuente: Olazarán- Rodríguez, J., Agüera- Ortiz, L.F., Muñiz- Schworchert, R. (2012). Síntomas psicológicos y conductuales de la demencia: Prevención, diagnóstico y tratamiento (p. 599). *Revista de Neurología*, 55, 598- 608.

Los autores dan explicación a la génesis de este tipo de factores desde la perspectiva psicológica, de forma que establecen que durante la vida la persona va construyendo poco a poco su personalidad y asimilando y madurando recursos a la hora de poder hacer frente a los retos y las disyuntivas que se le presenten. De esta manera, la persona se adapta al entorno moldeando sus rasgos personales a las exigencias al mismo. Los SPC supondrían intentos fracasados de manejar estos requerimientos, así como de adaptarse a los eventos fisiopatológicos y ambientales que se le presentan. Poco a poco, a medida que se van perdiendo las habilidades cognoscitivas, los rasgos más elementales de cada personalidad afloran a la superficie, pese a que en principio la pérdida de éstas se vea en cierta manera compensada y/o minimizada por la puesta en marcha de otros recursos personales. Según esta interpretación, la apatía podría entenderse como una forma de evitar las situaciones difíciles o estresantes, de una manera más o menos consciente (Osborne, Simpson, y Stokes, 2010; Weiner, 2010). En la siguiente figura podemos comprobar y evidenciar el funcionamiento de estos rasgos de personalidad, y su relación para con los SPC ó SPCD.



Figura 12. Relación entre los rasgos premórbidos de la personalidad y los síntomas psicológicos y conductuales de la demencia (SPCD)

Fuente: Olazaran- Rodríguez, J., Agüera- Ortiz, L.F., Muñiz- Schwochert, R. (2012). Síntomas psicológicos y conductuales de la demencia: Prevención, diagnóstico y tratamiento (p. 600). *Revista de Neurología*, 55, 598- 608.

Analizaremos y estudiaremos a continuación los diferentes rasgos de la personalidad y los síntomas psicológicos y conductuales de la demencia, observando el estado actual de las cosas en cada uno de éstos.

2.4.1. Trastorno depresivo

Acabamos de objetivar la dificultad que supone cumplir con el acto clínico de llevar a cabo un riguroso y acertado diagnóstico diferencial entre la demencia y un trastorno depresivo. No sólo eso, ya que ambas patologías suelen ser concomitantes en muchos casos y caminan juntas, y es por eso que esta relación debe ser analizada también como factor de influencia para la demencia, pero también de la propia demencia hacia la depresión. Esto se complica si tenemos en cuenta la diversidad de criterios diagnósticos que existe para ambas patologías, de forma que después algunos organismos llevan a cabo modificaciones, tal y como sucede con la EA y el *National Institute of Mental Health* (NIMH- dAD), quien en este trastorno define el requerimiento de tan solo tres de los nueve síntomas de depresión que comprende el DSM-IV (American Psychiatric Association, 1991) para poder diagnosticar un trastorno depresivo mayor dentro de esta patología neurodegenerativa (Olin et al., 2002). Igualmente, y siguiendo estos preceptos, la disminución en la capacidad de pensar y concentrarse también ha sido eliminado como criterio diagnóstico, dada la baja especificidad en el caso de la EA, mientras que la anhedonia en éste se centra en la atenuación del sentimiento de afecto y de placer asociado con las actividades, sobre todo a nivel social. La sensibilidad y la especificidad de estos criterios diagnósticos propuestos han resultado de un 94 % y un 85 %, respectivamente (Teng et al., 2008), aunque Starkstein y sus colaboradores han mostrado que la especificidad de estos criterios propuestos por el NIMH- dAD no es tal y es más bajo (Starkstein, Jorge, Mizrahi y Robinson, 2005).

En estudios llevados a cabo con pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA), la depresión mayor aparece en un porcentaje de personas entre el 10 y el 20 % (Wragg y Jeste, 1988). Por otro lado, los síntomas que habitualmente se le asocian a la depresión, son frecuentes en la EA (Cummings, Ross, Absher, Gornbein, y Hadjiaghai, 1995). Así mismo, la agitación, la inquietud motora, los trastornos del sueño y los episodios de llanto se encuentran en un porcentaje de entre el 25 y el 50 % de los pacientes analizados por Reisberg et al. (1987). Chen y sus colaboradores (1999), en un estudio prospectivo que realizaron con una serie extensa de ancianos, hallaron que un grupo de síntomas depresivos (cinco o más síntomas de depresión según el DSM-IV-TR), incluyendo el estado de ánimo depresivo, seguía al inicio de la demencia (15,4 %) y de la EA (17,6), un porcentaje mucho más alto en comparación con los sujetos sin

demencia (3,2 %). Debemos remarcar que la prevalencia de depresión mayor va disminuyendo a medida que se va agravando la demencia (Forsell y Winblad, 1998; Rubin, Veiel, Kinscherf, Morris, y Storandt, 2001).

No debemos perder de vista las consecuencias que supone que demencia y depresión vayan de la mano, ya que la concomitancia de ambas genera una mayor discapacidad (Teri y Wagner, 1992), un mayor deterioro de las actividades cotidianas (Rovner, Broadhead, Spencer, Carson, y Folstein, 1989), una mayor probabilidad de institucionalización (Rovner et al., 1989) y una mortalidad más elevada (Burns, Jacoby, y Levy, 1991; Zweig et al., 1988).

Existen a día de hoy algunas evidencias que sugieren que la depresión que sobreviene en un anciano puede ser un preludio del inicio de un proceso de demencia, bien si esta depresión se presenta como una más de muchos otros episodios depresivos o maniaco- depresivos previos, como si aparece por primera vez en edades avanzadas. De facto, Reding, Haycox y Blass (1985) descubrieron que el 57 % de pacientes ancianos que presentaban una depresión, desarrollaron demencia en un lapso de edad de tres años. Bulbena y Berrios (1986) encontraron resultados parecidos al analizar a 14 pacientes depresivos a los 15 y 47 meses de evolución, resultando un porcentaje de pacientes que desarrollaban demencia del 43 % en este estudio. Dhingra y Rabins (1991) descubrieron que, de 25 pacientes con trastorno bipolar de 60 años o mayores, seguidos durante cinco a siete años, un 32 % habían desarrollado un deterioro cognitivo significativo. Esta evidencia hizo postular una hipótesis a Altshuler (1993), donde sugería que los episodios de trastorno del ánimo podían dañar el cerebro, posiblemente debido a la hipersección asociada al cortisol. Un metanálisis que revisó tanto estudios con formatos caso/control como los de estudios prospectivos estableció en incluso en el doble el riesgo que una persona que ha padecido a lo largo de su historia vital un trastorno depresivo tiene a desarrollar posteriormente una demencia (Jorm, 2001). De hecho, se han evidenciado pruebas histopatológicas en las que basar la hipótesis relacional entre demencia y depresión, hallando un incremento en la formación de placas en el hipocampo, así como formación de ovillos en el mismo (Rapp et al., 2006). Se ha postulado que este cambio anatómico puede venir dado por el daño continuado de la hipercortisolemia, que ya ha sido asociado a la hipotética aparición de los trastornos depresivos (Ganguli, 2009). Boland (2000) llevó a cabo una revisión de la depresión en la EA y en otras demencias, concluyendo que la depresión deriva de daños

anatómicos que son parte neuropatológica de la demencia, o lo que es lo mismo, que la depresión viene causada por la demencia. Esto apoyaría el hecho de la rápida aparición de la depresión que justamente precede al diagnóstico clínico de la demencia, apoyando el carácter prodrómico de ésta (Palmer et al., 2007). En este mismo sentido, Beats, Sahakian y Levy (1996) observaron que la depresión en la edad anciana viene asociada a una disfunción frontoestriatal, de igual forma que ocurre en las demencias subcorticales. El mismo Cummings (Cummings y Benson, 1992) comenta “las sorprendentes similitudes entre las manifestaciones neuropsicológicas y somáticas de la enfermedad de Parkinson y los de la depresión, sugieren que puedan estar involucrados en ambos mecanismos patofisiológicos similares, e implican la existencia de una disfunción subcortical en la depresión”.

No obstante, grandes estudios prospectivos no han añadido evidencias sólidas y definitivas acerca de este tipo de afirmaciones. Speck y sus colaboradores (1995) diseñaron un estudio con el método de caso- control, comparando 294 pacientes con EA probable respecto a 300 personas sanas como control, apareados a nivel de sexo y edad. En éste, la *odds ratio* para la EA hallada fue de 1,8 tras ser ajustada por edad, sexo, educación y tipo de informador. Posteriormente, se llevó a cabo una estratificación en base a la edad de inicio, y entonces se encontró que la relación que guardaban la EA y la depresión estaba presente en el grupo con síntomas depresivos previos al deterioro cognitivo durante diez años o más, con una *odds ratio* en este caso de 2 puntos. Esto evidencia una cierta tendencia a la aparición de trastornos del ánimo como manera previa de la demencia, dando lugar a pensar que éstos pudieran suponer síndromes predemenciales, apoyando a autores como Brommelhoff y sus colaboradores (2009).

También se ha llegado a hipotetizar con el hecho de que esta coexistencia se deba a la relación existente entre ambas patologías en base a los factores de riesgo comunes que comparten, como son los genéticos y vasculares, o incluso otros más relacionados con la influencia ambiental (Ganguli, 2009; Panza et al., 2010).

La depresión pudiera llegar a ser una forma de reacción del paciente que comienza a padecer una demencia (Ganguli, 2009), de manera que la depresión puede terminar por desenmascarar un deterioro cognitivo clínico. De esta manera, este tipo de trastornos psiquiátricos muchas veces provocan un compromiso de la reserva cognitiva

y permiten que los síntomas de demencia se hagan notables antes en el espacio temporal de lo que lo hubieran hecho de haberse dado en otro contexto (Ganguli, 2009).

La depresión mayor parece evidenciar una interacción entre una vulnerabilidad que viene dada por los genes, y que a su vez se induce por medio de eventos psicológicos y/o fisiológicos, resultando en un trastorno de tipo psicossomático (Weiner, 2005). Apoyando esta aseveración hallamos un estudio llevado a cabo por Pearlson y sus colaboradores (1990) en el que encontraron que pacientes con un trastorno depresivo con EA, tenían o habían tenido más familiares de primer grado con depresión que aquellos pacientes con EA y sin depresión.

Tampoco podemos obviar aquellos estudios en los que no se han hallado relaciones entre la depresión y la posterior aparición de la demencia. Exponente de estos estudios tenemos uno reciente, donde Wilson, Arnold, Beck, Bienias y Bennett (2008) han encontrado que en el periodo de cuatro años precedentes a la aparición de la demencia tipo EA, no existe un aumento de síntomas depresivos, pero tampoco una asociación entre el estrés psicológico y la neuropatología asociada a la demencia (Wilson et al., 2007b).

Al fin y al cabo, como hemos podido comprobar, todas las hipótesis en torno a la relación que pueden mantener depresión y demencia no son mutuamente excluyentes, sino que pudieran incluso llegar a ser complementarias entre sí, lo que cobra un especial dramatismo e imprime aún una mayor dificultad a la hora de discernir y explicitar la verdadera dualidad entre ambas patologías o trastornos. Lo que sí queda claro desde hace años es que, tal y como constata Varela de Seijas:

La depresión no es sino un síndrome –al igual que la demencia- al que se puede acceder desde etiologías muy diferentes, unas reversibles, otras con sustrato orgánico parcial y momentáneamente reversible, y otros irreversibles, ofreciendo un abanico de posibilidades difícil de sistematizar (Varela de Seijas, 1998, p.98).

El trastorno depresivo puede aparecer en los ancianos de muy variadas formas, pero según Harrow y Amdur (1971), la culpa no suele ser uno de los acompañantes de la depresión en el anciano y también suele venir asociada conjuntamente con el menosprecio en muchas menos ocasiones que en las que se presentan en los casos de adultos. Más frecuentemente, aparecen síntomas de apatía y decaimiento significativo,

incongruente con el estado físico del propio paciente. A menudo, sobre todo en el caso de las fases iniciales de la enfermedad donde el paciente aún conserva la capacidad crítica, éste suele consultar por sus problemas mnésicos (Varela de Seijas, 1998). Algunas alteraciones propias de los trastornos depresivos, como el insomnio, la anorexia, el llanto o la tristeza, pueden ser fácilmente observables en los pacientes con demencia, independientemente del grado de afectación que éstos presenten, al tiempo que el sentimiento de culpa, la desesperanza y la ansiedad pueden mostrarse como más difícilmente evaluable en personas con una demencia en un estadio avanzado. De esta manera, el hecho de que se halle una menor tasa de trastornos depresivos en fases más tardías de las demencias no es consecuencia más que de un claro artefacto secundario a las dificultades inherentes a la detección de determinados síntomas psicopatológicos en estos grupos de afectados (Vilalta- Franch, 1998).

Se ha postulado la posibilidad de que existan dos grupos en base al análisis llevado a cabo sobre la afectación de la depresión en pacientes con demencia. En el primero se situaría la pérdida de interés, los cambios psicomotores, la pérdida de la energía, la disprosexia y las dificultades en el curso del pensamiento; en el segundo grupo hallaríamos personas con anorexia, disforia, pensamientos de culpa y de suicidio. Mientras el primero grupo iría asociado a una mayor intensidad de la demencia, el segundo vendría relacionado con patologías de menor intensidad (Forsel, Jorm, Fratiglioni, Grut, y Winblad, 1993).

Como consecuencia de los trastornos depresivos, o posiblemente como una combinación de factores que incluyen este tipo de trastornos (Rubio et al., 2001), encontramos conductas suicidas entre los pacientes con demencia. Este cúmulo de factores puede incluir otras patologías, aislamiento social, pérdida de la calidad de vida y la preocupación de ser una carga para los demás. Si la depresión se trata de manera adecuada, la ideación suicida también remite (Weiner, 2005). En aquellos pacientes que aún padeciendo un deterioro cognitivo significativo no son conscientes de este proceso de deterioro, que lo niegan o que no comprenden el tipo de pronóstico que se espera de ellos, el riesgo de suicidio no aumenta. Sin embargo, en pacientes que son conscientes de ese deterioro progresivo, que van siendo cada vez más dependientes de los demás y además tienen conciencia de ello y/o son conocedores de las consecuencias que entraña la patología que están sufriendo, tienen un mayor riesgo de querer acabar con sus

propias vidas pese a no tener una depresión muy significativa (Rohde, Peskind y Raskind, 1995).

2.4.2. Ansiedad

Este trastorno o conjunto sintomatológico se da habitualmente en las fases más iniciales de las demencias y estas vienen causadas por la sensación de miedo frente a la idea de perder su capacidad cognitiva, así como cierta desazón e impotencia a la hora de comprender el entorno y cómo gestionarlo. Además, a medida que la patología va desarrollándose, los pacientes pierden la capacidad de comunicarse y esa sensación de estrés no puede ser referida de forma lingüística. De esta manera, los pacientes van perdiendo también la conciencia de estar enfermos y este tipo de sintomatología ansiosa vienen dados como forma de “lucha o huye” de un entorno que se les torna finalmente incomprensible (Weiner, 2005).

Cabe tener en cuenta que en un intento de elaborar una escala fiable para diagnosticar un trastorno generalizado de ansiedad (TAG) en las demencias, se sugirió de base una excesiva ansiedad y preocupación como piedra angular del mismo, así como la necesidad de cumplir al menos tres de los siguientes síntomas como criterio adicional: Incapacidad para descansar, irritabilidad, tensión muscular, miedos excesivos y problemas respiratorios sugerentes de síntomas ansiosos (Starkstein, Jorge, Petracca, y Robinson, 2007). Se constata el hecho de que la ansiedad sea un síntoma habitualmente comórbido al trastorno depresivo en la EA, de forma que se ha comprobado que las personas ancianas con comorbilidad de TAG y depresión tienen un mayor deterioro en funciones mnésicas que aquellos sin TAG (DeLuca et al., 2005).

Las tasas de ansiedad en personas con demencia que se encuentran en la literatura son altas. Teri et al. (1999) la objetivaron en torno al 70 % en el caso de personas residentes en comunidad con EA. No obstante, se han reportado mayor sintomatología ansiosa de forma habitual en pacientes con demencia vascular y DFT que en aquellos que padecen EA (Porter et al., 2003). Además, según este mismo estudio, la puntuación del MMSE está inversamente relacionada con la ansiedad, siendo más prevalente esta última entre los pacientes con menor edad de inicio de la demencia, y viniendo estrechamente relacionada con la discapacidad que provoca en los pacientes que la padecen.

No existe un acuerdo en la relación que guardan la ansiedad y los SPC habitualmente relacionados con ésta, como es la agitación, que a menudo sucede en fases avanzadas de la enfermedad. Mientras algunos estudios sostienen que la agitación es una manifestación externa de la ansiedad que no puede ser verbalizada, otros hipotetizan con la idea de que ansiedad y agitación puedan ser dos variables discretas que incluso puedan llegar a solaparse (Beaudreau y O'Hara, 2008; Porter et al., 2003). Por esto, son muchos los autores que han pedido que se revisen los criterios diagnósticos del DSM-IV en base a los SPC y que ésta tenga reflejo en el recién publicado DSM-V (Jeste, Blazer, y First, 2005; Starkstein et al., 2007), aunque a juzgar por el resultado del reciente DSM, estas peticiones no han tenido el efecto deseado. La consecuencia más directa de estas discrepancias la observamos nítidamente en las prevalencias constatadas en los diferentes estudios, estableciéndose en la horquilla entre el 25 % y el 72 % (Ballard et al., 2000; Teri et al., 1999). En una serie de estudios en los que analizaban personas con MCI y EA y que no estaban insitucionalizados se observó una tasa de trastornos de ansiedad y/o síntomas relacionados con la misma como podían ser el nerviosismo, el miedo, la irritabilidad, la agitación, alteraciones en el ciclo vigilia/sueño, inquietud motora y tensión muscular, de en torno al 25 %- 60 % (Hwang, Masterman, Ortiz, Fairbanks, y Cummings, 2004; Starkstein et al., 2007; Steinberg et al., 2008). Sea como fuere, la tasa de ansiedad en personas con MCI o EA, ya estén institucionalizados o no, es mayor que la de las personas apareadas y cognitivamente sanas (Palmer et al., 2007; Tatsch et al., 2006; Teri et al., 1999).

El efecto que la ansiedad ejerce sobre la demencia, en particular en aquellos casos en los que ésta comienza en edades tardías, se asocia con mayores niveles de deterioro cognitivo global y funcional (Brenes et al., 2005; Caudle et al., 2007; DeLuca et al., 2005; Mantella et al., 2007; Rozzini et al., 2009). Existen suficientes evidencias del efecto tanto directo como indirecto que la ansiedad ejerce sobre los pacientes con demencia (Sinoff y Werner, 2003; Rozzini et al., 2009), de manera que la pérdida de memoria viene provocada indirectamente mediante la ansiedad. Además, el aumento del deterioro cognitivo parece interactuar con la presencia de la ansiedad, de manera que que agrava el detrimento funcional, incluso más allá de lo que lo haría el deterioro cognitivo de manera aislada (Porter et al., 2003; Schultz, Hoth, y Buckwalter, 2004). Por tanto, la presencia previa de ansiedad pudiera suponer un factor de riesgo para el posterior desarrollo de la demencia. Un estudio reciente muestra cómo el 83,3 % de las

personas con MCI y síntomas ansiosos desarrollan EA, mientras que aquellos con esta patología pero sin ansiedad suponen el 40,9 % (Palmer et al., 2007). Un estudio más reciente (Simard, Hudon, y van Reekum, 2009) vuelve a constatar que la combinación MCI y ansiedad parece predecir el desarrollo posterior de la demencia.

Pese a todo, la ansiedad no suele aparecer de manera aislada en personas con demencia, al igual que sucede con las personas sin ningún tipo de deterioro cognitivo, de manera que suele venir asociada con la depresión (Beaudreau y O'Hara, 2008; DeLuca et al., 2005; Sinoff y Werner, 2003). No obstante, en los estudios en los que se ha neutralizado el efecto de la depresión, el de la ansiedad perdura ejerciendo fuerza sobre la calidad de vida (disminuyéndola), provoca una mayor incapacidad a la hora de llevar a cabo las actividades de la vida diaria así como peores rendimientos en los test neuropsicológicos (Hoe, Hancock, Livingston, y Orrell, 2006; Rozzini et al., 2009; Schultz et al., 2004). Así, Beaudreau y O'Hara (2008) le confieren una especial importancia a los mecanismos fisiológicos por los que se conectan la ansiedad y el deterioro cognitivo.

Por si todo esto fuera poco, la mera presencia de síntomas ansiosos están relacionados con una mayor presencia de otros SPC, que incluyen insomnio, deambulación nocturna, caminatas sin rumbo, trastornos sexuales, alucinaciones, amenazas verbales, abusos físicos, la constatada depresión, irritabilidad, agresiones, manía y sollozos patológicos (Chemerinski, Petracca, Manes, Leiguarda, y Starkstein, 1998; McCurry, Gibbons, Logsdon, y Teri, 2004; Rozzini et al., 2009; Teri et al., 1999). Algunos de esos SPC, como es el caso de las deambulaciones nocturnas, suponen factores predictores de futuras institucionalizaciones (McCurry et al., 2004; Pollak y Perlick, 1991).

En los últimos años, las relaciones existentes entre síntomas como la ansiedad y las demencias van cobrando importancia, aunque sigue siendo un fenómeno aún relativamente poco estudiado (Bierman, Comijs, Jonker y Beekman, 2007; Porter et al., 2003; Starkstein et al., 2007). En uno de los últimos estudios llevados a cabo sobre el tema, Seignourel, Kunik, Snow, Wilson y Stanley (2008) describen las diferencias en la presentación clínica de la ansiedad durante y a través de los diferentes niveles y subtipos de la demencia, así como analizan y revisan las propiedades de los instrumentos

psicométricos existentes para medir la ansiedad y los síntomas neuropsiquiátricos relacionados en el deterioro cognitivo.

Se han postulado variados tratamientos farmacológicos (Alexopoulos et al., 2005; Sink, Holden y Yaffe, 2005) para el tratamiento de los SPC de la demencia, como la ansiedad, aunque las guías clínicas avalan la selección de medidas no medicamentosas como el tratamiento psicosocial para muchos (Buhr y White, 2006; Salzman et al., 2008; Woods, 2004). Éstas, han demostrado mejorar la calidad de vida del paciente con demencia en tanto en cuanto reduce las SPC, evitando la exacerbación de condiciones comórbidas así como los efectos perjudiciales de la polimedicación tan habitual en estas patologías (Cohen- Mansfield y Mintzer, 2005; Seitz et al., 2013). Cada vez son más los autores que llevan a cabo revisiones científicas con el fin de exponer y defender contundentemente el uso de terapias no- farmacológicas como tratamientos igual de válidos que las medicamentosas, y que en cualquier caso de manera combinada ambas pueden tener unos potenciales efectos beneficiosos importantes (Hulme, Wright, Crocker, Oluboyede, y House, 2010; McClive- Reed y Gellis, 2011; Spector et al., 2012).

2.4.3. Trastorno conductual

La función ejecutiva es la que regula el autocontrol conductual, en base a la planificación, inicio, orden, supervisión y capacidad de detener una conducta compleja. Esta función viene relacionada con los lóbulos frontales, y viene materializada en forma de pérdida de la iniciativa, impulsividad, indiferencia y/o labilidad emocional. De esta forma, una alteración en la observación que sobre uno mismo tiene el paciente, puede derivar en una escasa higiene personal y una conducta personal inapropiada: Exhibiciones sexuales, patrones de alimentación anormales (por ejemplo, hiperfagia) (Weiner, 2005).

Dentro de este tipo de conductas encontramos la agitación, una clasificación nosológica creada para trastornos de la conducta muy relacionados con la demencia y definida como “actividad verbal, vocal o motoras inapropiadas que no son explicadas por necesidades o confusión de por sí” (Cohen- Mansfield y Billig, 1986, p.712). La DFT viene especialmente caracterizada por provocar numerosas incidencias en esta área, sobre todo en lo que a la desinhibición, los trastornos de la conducta alimentaria y

la apatía (que veremos en el siguiente apartado) se refiere, como recogen múltiples autores (Adenzato, Cavallo, y Enrici, 2010; Mathias y Morphett, 2010; Rosen et al., 2005). Además, existen correlatos neurofisiológicos y neuroanatómicos que sustentan esta evidencia (Schroeter et al., 2011). De esta manera, la desinhibición viene más relacionada con la disfunción a nivel orbitofrontal, el cíngulo anterior y el anterior temporal (Franceschi et al., 2005; Le Ber et al., 2006; Peters et al., 2006; Zamboni, Huey, Krueger, Nichelli, y Gafman, 2008), mientras los trastornos en la conducta alimentaria se ven más relacionadas con el área orbitofrontal y a la atrofia en la ínsula derecha (Whitwell et al., 2007; Woolley et al., 2007).

Cohen- Mansfield y sus colaboradores (Cohen- Mansfield, Werner, Watson y Pasis, 1995) clasificaron este tipo de conductas inapropiadas dentro de 4 categorías: La primera comprendería todas aquellas conductas físicamente agresivas, tales como pegar, dar patadas o morder; la segunda categoría incluiría las conductas físicamente no agresivas, como las deambulaciones o el uso inadecuado de objetos; la tercera categoría estaría integrada por conductas signo de conductas propias de la agitación pero no agresivas, como la repetición constante de frases, palabras o sonidos u órdenes; la última categoría estaría compuesta por conductas verbales de tipo agresivo, como gritar o usar palabras malsonantes. La agitación y la agresión son las conductas más frecuentes y angustiantes de las demencias. Estos síntomas suponen el mayor reto clínico en el tratamiento, causando el mayor riesgo tanto para el propio paciente como para la gente de su entorno (Senanarong y Cummings, 2010).

Este tipo de SPC no sólo se da en personas con demencia, sino que los que padecen MCI también presentan numerosos síntomas en esta área. Así, los síntomas de este tipo más comunes en esta patología son la disforia (39 %), la apatía (39 %), irritabilidad (29 %) y la ansiedad (25 %), existiendo diferencias significativas entre estos grupos y muestras de sanos (Hwang et al., 2004). No obstante, en pacientes con demencia, no se han observado diferencias significativas en el caso de las puntuaciones de agitación de la escala del *Neuropsychiatric Inventory* (NPI; Cummings et al., 1994) en el análisis llevado a cabo comparando las diferentes etiologías (Senanarong et al., 2004). En el caso de la EA, se muestra un incremento de la agitación conforme aumenta el grado de severidad de la patología, contribuyendo sustancialmente al deterioro del cuidador y al impacto de la enfermedad. Las puntuaciones de las subescalas de los delirios, la desinhibición y la irritabilidad en pacientes con EA se correlacionan con la agitación a

lo largo del proceso neurodegenerativo y de la evolución de la gravedad de la patología. De esta forma, las puntuaciones de las subescalas de conductas mediadas por áreas frontales, incluyendo irritabilidad, delirios y desinhibición, predicen gran parte de la varianza de los niveles de agitación. Por consecuencia, este grupo de expertos concluyeron que disfunciones frontales pueden predisponer a la persona con EA a la agitación, exacerbando las respuestas conductuales a múltiples tipos de psicopatologías comórbidas y a los signos procesados como una provocación a reaccionar de manera agresiva por parte del entorno.

En el caso de la DFT, el síntoma conductual más frecuente y disruptivo es la desinhibición, menos común en el caso de la EA, y que influye sobremanera sobre la conducta social, provocando una excesiva extroversión, llegando incluso a la violación de las normas interpersonales (Senanarong y Cummings, 2010). Starkstein, Garau, y Cao (2004) describieron la fenomenología de la desinhibición en la EA mediante un análisis de factores de la escala puntuación escalar. De esta manera, hallaron que el constructo desinhibición consiste en cuatro subsíndromes independientes: La conducta motora anormal, la hipomanía, la pérdida de insight y egocentrismo y un pobre autocuidado. Este constructo se correlaciona con la depresión mayor y la distímica, con mayores niveles de síntomas severos negativos, y con la pérdida importante de conciencia. Muchos de los pacientes que refieren desinhibición en la evaluación inicial, continúan refiriéndola en las evaluaciones de seguimiento, como muestra de que ésta es frecuente y es duradero en el tiempo en el caso de personas con demencia. Cuando se explora la relación entre las actividades de la vida diaria (AVD) respecto a la agitación, apatía y desinhibición (Senanarong et al., 2005), se constata cómo las AVD instrumentales (AIVD) dependen de la planificación ejecutiva y la memoria procedimental, mediado por los lóbulos frontales. Estos autores hallaron correlaciones significativas entre las puntuaciones de AIVD y la agitación, la apatía y la desinhibición. Cuando en los resultados se controla el estado cognitivo general, aún queda latente la relación existente entre las AIVD y la apatía y agitación, aunque no así la de la desinhibición.

Existen otras conductas que, aun no siendo agresivas, pueden causar perjuicios en los cuidadores de la persona con demencia. Éste es el caso de la conducta de desnudarse de manera inapropiada o el continuo cuestionamiento de todo cuanto acontece o se decide. La deambulación errante, es decir, sin sentido, puede ser una de estas conductas,

además de que supone un síntoma que se va agravando y volviendo más problemática a medida que la enfermedad progresa (Senanarong y Cummings, 2010). El incremento de la actividad motora aberrante como la descrita viene relacionado con el aumento de ovillos neurofibrilares en el córtex orbitofrontal izquierdo (Tekin et al., 2001). Esto refleja cómo la desinhibición en cierta manera guía este tipo de actividad motora. No obstante, un estudio llevado a cabo con pacientes con EA y actividad motora aberrante constató una notable hipoperfusión en áreas parietotemporales del hemisferio izquierdo, lo que hace objetivar que pueden ser los problemas en la atención visuoespacial los que estén causando este tipo de actividad (Rolland et al., 2005).

2.4.4. Apatía

Esta categoría de las SPC, un síntoma limitante como se observa en muchas demencias, viene siendo considerada como un trastorno conductual, tal y como hemos constatado con anterioridad. Weiner explica la apatía, de manera textual, en los siguientes términos:

“Una reacción psicológica a un entorno que se percibe como hostil, ingrato o incomprensible. Los pacientes con deterioro cognitivo, al sentirse agobiados, primero se retiran hacia un entorno que puedan comprender. Cuando esto falla, se vuelven más apáticos y se retraen tanto emocional como físicamente” (Weiner, 2005, p. 72).

El término nosológico “apatía” trae consigo un largo bagaje de modificaciones en su acepción, de forma que originariamente era utilizado para designar la abulia, o una quietud o carencia en el aspecto motor, deinición hecha por Thomas en 1889 (Weiner, 2005), extendiéndose posteriormente hasta abarcar la falta o carencia de sentimientos, emociones, intereses, preocupaciones o motivaciones (Robinson y Starkstein, 2000). Los trastornos culpables de la disminución de la volición y motivación incluyen la apatía, la abulia, el mutismo acinético, el síndrome Kluver- Bucy, la indiferencia emocional, los síntomas negativos de la esquizofrenia y la anergia (Senanarong y Cummings, 2010). La apatía es definida como la ausencia o falta de sentimientos, emociones, intereses, preocupaciones o motivaciones no achacables a un decremento de la conciencia, deterioro cognitivo o perturbaciones de tipo emocional (Marin, 1991). Levy y Dubois (2006) recientemente propusieron definir el constructo apatía como un síndrome comportamental observable consistente en una reducción cuantitativa en la

voluntariedad generada por uno mismo y en las conductas proposicionales y/o útiles en relación con el patrón conductual previo del mismo sujeto y que sucede en ausencia de un contexto explicativo o de cambios físicos que puedan explicarlo. Se ha constatado en un reciente *workshop* internacional que este tipo de SPC es más difícil detectar y caracterizarlo en la población asiática (Fuh, Lam, Hirono, Senanarong, y Cummings, 2006). No se debe confundir este síntoma con aquellos propios de la depresión (Senanarong y Cummings, 2010).

Es el SPC más común en la demencia, con porcentajes cercanos al 65 % (Aalten et al., 2007). En el caso de la EA, esta prevalencia se cifra en torno al 37 % (Starkstein, Petracca, Chemerinski, y Kremer, 2001) en comparación con la población sana analizada en ese mismo estudio, donde no se halló sujeto alguno con síntomas. En este mismo estudio se constata un 24 % de los casos con EA en los cuales coexisten la apatía y el trastorno distímico o la depresión mayor, aunque el 13 % de éstos presentan de manera aislada un trastorno apático.

La apatía puede ser fruto de manera directa de una lesión cerebral, así como uno de los primeros signos de la EA, precediendo a esta enfermedad en dos o más años (Jost y Grossberg, 1996). De hecho, este trastorno de la conducta o del ánimo, es idiosincrásica de la EA (Starkstein, Jorge, Mizrahi, y Robinson, 2006), pero puesto que comparte la afectación en áreas orbitofrontales, frontomediales, anteriores y en el cíngulo medio, también se relaciona con la DFT (Apostolova et al., 2007; Franceschi et al., 2005; Holthoff et al., 2005; Le Ber et al., 2006; Marshall et al., 2007; Migneco et al., 2001; Peters et al., 2006; Zamboni et al., 2008). Así, no es raro encontrar a personas que padecen de manera asociada tanto apatía como desinhibición (Starkstein et al., 2004), lo que nos conduce a pensar que ambos síntomas pudieran alternarse en el comportamiento de un mismo paciente. Éstos presentan conductas desinhibidas a veces, mientras que muestran una clara apatía casi todo el tiempo. Este mismo estudio evidencia que la anhedonia es un síntoma más característico de la depresión, ya que las personas que sufren apatía pero no depresión raramente refieren padecerlo. Así, la apatía suele venir asociada frecuentemente a la depresión (Marin, Biedrzycki, y Firinciogullari, 1994), pero muchas personas con depresión no manifiestan apatía. Estos mismos autores (Marin, Biedrzycki, y Firinciogullari, 1991) comprobaron, no obstante, que la apatía puede llegar a ser indistinguible de la ansiedad y la depresión. Levy y sus colaboradores (Levy, Miller, Cummings, Fairbanks, y Craig, 1996) usaron el NPI (Cummings et al.,

1994) para analizar la relación entre la apatía y la depresión en pacientes con EA, DFT, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y parálisis supranuclear progresiva, hallando que la apatía no se correlacionaba con la depresión en la muestra combinada, pero que la apatía sí guardaba relación con el grado de deterioro de la función cognitiva (no así la depresión).

En un estudio donde se analizó la relación entre apatía/depresión y funciones ejecutivas (Nakaaki et al., 2008) se verificó que los déficits en las funciones ejecutivas fueron más extensos en pacientes con EA y apatía y depresión asociadas, que en aquellas personas con EA que no tenían ni apatía ni depresión. Las personas con apatía tienen disminuida su capacidad de autocuidado y de dispensarlos hacia los demás, además de presentar un deterioro en el funcionamiento en cuanto a diferentes roles y una difícil adherencia al tratamiento. Un estudio reciente muestra que las personas con EA que presentaban síntomas de apatía en la línea basal o que la han desarrollado en el seguimiento de la enfermedad muestran un mayor incremento de síntomas parkinsonianos en el mismo seguimiento cuando se les compara con pacientes sin apatía (Starkstein et al., 2009). De esta forma, la apatía puede ser un síntoma precoz de un fenotipo específico de EA más agresivo y caracterizado por una notable pérdida de motivación, un aumento del parkinsonismo y un deterioro cognitivo y funcional mucho más acelerado de lo habitual (Senanarong y Cummings, 2010).

Este síntoma a menudo viene asociada a lesiones en zonas frontales del cerebro, por lo que es un hallazgo que suele hacerse habitualmente en los trastornos frontotemporales o en traumatismos craneales cerrados (Kant, Duffy, y Pivovarnik, 1988). Andersson, Krogstad y Finset (1999) la relacionaron con lesiones subcorticales o daños en el hemisferio cerebral derecho. Es un SPC muy prevalente en pacientes con infartos, enfermedad de Parkinson, EA y, como hemos constatado anteriormente, daño cerebral adquirido (Starkstein et al., 2001).

Con el fin de llevar a cabo un diagnóstico diferencial de la apatía, hace falta despistar síntomas como la abulia, la desesperanza y el síndrome negativo. El primer síntoma es un estado de pérdida, falta o deterioro en la energía de la voluntad para llevar a cabo lo que se encuentra en la mente en una persona sin problemas musculares, que comprende ocho rasgos fundamentales: La dificultad para iniciar o mantener movimientos proposicionales; una pobreza de movimientos espontáneos; una reducción

del habla espontánea; un incremento en el tiempo de reacción ante las demandas; pasividad; una reducción en la respuesta emocional y espontánea; una interacción social mermada y un disminuido interés en los pasatiempos u ocupaciones habituales (Senanarong y Cummings, 2010). La desesperanza o la desmoralización sucede de manera natural en todo tipo de personas como reacción a la experiencia de sentirse abrumado o sobrepasado por las circunstancias o por cambios significativos en sus propias vidas sociales o en su entorno social. El síndrome negativo supone un subtipo de la esquizofrenia donde se observa una pérdida o disminución de las funciones normales de una persona, como por ejemplo falta de espontaneidad o de la habitual fluencia en las conversaciones o un pensamiento excesivamente estereotipado, de forma que este síndrome es idiosincrásicamente más complejo de lo que puede serlo la sintomatología apática, y prediciendo una evolución funcional más limitada dentro del trastorno esquizofrénico (Senanarong y Cummings, 2010).

2.4.5. Susplicacia, delirios y el delirium

Weiner (2005) asevera que la hiperalerta es una forma que tiene el paciente con demencia de compensar su deterioro, lo que puede conllevar un aumento de la confusión al requerir una consciencia de todos los estímulos ambientales. Por consiguiente, derivándose de la hiperalerta, los estímulos pueden ser interpretados como peligrosos aunque no lo sean. A esto ayuda también la sensación de incompreensión del propio paciente con demencia, a quien muchas cosas del mundo que le rodean se le escapan de su comprensión. Buen ejemplo de ello es el hombre con demencia que no puede reconocer su incapacidad de reconocer a su esposa, y en lugar de eso elabora un delirio en el que explica su incapacidad en base a que ella ha sido sustituida o que es una impostora. Si estos delirios son contrastados suavemente con la realidad, pueden desaparecer o disminuir temporalmente.

Cuando a las personas que padecen deterioro cognitivo se les preguntan cosas que no son capaces de responder, tienden a confabular para rellenar esa ignorancia. Así, surge el fenómeno de la confabulación, el cual no es emocionalmente tan fuerte como lo puede ser el delirio, ni las personas confabuladoras tienden a aferrarse tanto a su historia (Weiner, 2005). La confabulación para con el recuerdo del pasado y la planificación del futuro se ha visto asociado con los delirios y con la agresividad en el caso de las personas con EA (Lee et al., 2007a; Lee et al., 2007b).

Las alucinaciones también son frecuentes en las demencias, y también pueden explicarse desde el punto de vista de una “reestructuración” de la realidad con el fin de que se torne algo más comprensible. No obstante, también pueden venir causadas por factores biológicos, como por ejemplo descargas anormales del cerebro (Weiner, 2005).

Merriam, Aronson, Gaston, Wey, y Katz (1988) observaron síntomas parecidos al síndrome de Capgras en el 17 % de los pacientes afectados por EA. Rubin, Drevets y Burke (1988) por su parte, aseveraron que este tipo de pacientes también presentan el “síndrome del huésped fantasma”, donde creen que una persona desconocida está viviendo en la casa.

Los ilusiones también son frecuentes en las personas con demencia (Weiner, 2005), de forma que una ilusión puede convertirse en delirio en el momento en que se convierte en una idea fija e inamovible. Las ilusiones o delirios de contenido específico (errores en la identificación personal, sexuales y delirios somáticos) son los más frecuentes en personas que padecen demencia (Devinsky, 2009), y en personas con EA predominan los de tipo paranoide, simples y no- bizarros, siendo habitual la errónea identificación personal de personas que tienen alrededor. Así, la identificación errónea y el síndrome de reduplicación son frecuentes, con creencias de que tanto los lugares habituales (paramnesia reduplicativa), las personas (el recientemente mencionado Capgras o Fregoli) o determinados sucesos han sido manipulados y cambiados de identidad o que se han duplicado (Devinsky, 2009). Los delirios paranoides que implican a la esposa/marido del paciente suelen darse con relativa frecuencia, con éste último viviendo una supuesta infidelidad, o los delirios de que alguien está intentando perjudicar al paciente, de forma que le roba.

Se da otra forma alucinatoria frecuente y específica en la EA, de modalidad visual o alucinosis, que puede resultar molesta en el paciente. Este síndrome, denominado como “síndrome de Charles Bonnet”, es atribuido habitualmente a problemas visuales, y consiste en alucinaciones visuales elaboradas, complejas, y en muchos casos, estereotipadas, donde el paciente tiene la sensación de que no son reales. No suelen venir asociados a delirios, y las alucinaciones no son de otras modalidades (Gold y Rabins, 1989), siendo a menudo complejas y bien construidas (Senanarong y Cummings, 2010). Este tipo de alucinaciones se han reportado en mayor medida en variantes de cuerpos de Lewy dentro de la EA, y en la DCL difusa.

El delirium constituye el resultado de un rápido deterioro de la capacidad de afrontamiento o de adaptación a un medio que se ha tornado de manera súbita en incomprensible y la persona se encuentra sobrecargada de estímulo ininteligibles, tanto a nivel interno como externo. De esta forma, se reduce la consciencia o la claridad de la misma respecto al entorno, el paciente es menos capaz de focalizar, mantener y dirigir la atención, y se producen algunos déficits cognitivos, más frecuentemente de tipo mnésico y en forma de desorientación. Todo esto se da de manera aguda y abrupta, presentando en muchas ocasiones oscilaciones intradía y tornándose más pronunciadas durante las noches (Weiner, 2005). En ancianos, los casos de delirium son frecuentes, y suelen obedecer a predicciones de pobres resultados funcionales (Edlund, Lundstrom, Lundstrom, Hedqvist, y Gustafson, 1999). Este mismo halló que los factores de riesgo más importantes a la hora de desarrollar este tipo de sintomatología es, además de una larga espera para la cirugía, el hecho de padecer una demencia.

La psicosis es un síntoma muy prevalente en el caso de las demencias, con tasas en el caso de la EA que rondan el 30- 50 % (Jeste y Finkel, 2000), lo que contribuye a una más rápida institucionalización, un deterioro cognitivo más acelerado y un mayor deterioro en el cuidador principal. Ésta es un síndrome claramente distinto de la esquizofrenia en las personas ancianas, de forma que existen recientes criterios diagnósticos con el fin de discernir la psicosis dentro de una EA y una psicosis secundaria al delirium, otras condiciones médicas, uso de sustancias o un trastorno psicótico primario (Jeste y Finkel, 2000). En el caso de la EA, la psicosis suele venir acompañada de agitación, síntomas negativos y depresión.

2.4.6. Trastornos del sueño

Este tipo de trastornos constituyen una de las disfunciones más frecuentes en personas con demencia, además de ser uno de los factores con más peso a la hora de institucionalizar a este tipo de pacientes (Pollak y Perlick, 1991). Dentro de este tipo de trastornos, los más frecuentes en pacientes con demencia son la hipersomnia, el insomnio y la inversión de los ciclos de vigilia y sueño (Weiner, 2005).

Dentro de los pacientes institucionalizados, un estudio mostró que, tanto los pacientes con demencia como los que no sufrían este tipo de patologías, presentaban un sueño muy fragmentado, con una media de sueño de tan sólo 40 minutos por cada noche

(Ancoli-Israel, Parker, Sinaee, Fell, y Kripke, 1989). Esta fragmentación puede venir asociado a un exceso de horas de sueño durante el día (siestas) y a somnolencia diurna, aunque a veces también viene asociado con el síndrome de “sundowning” (al que hacíamos referencia con anterioridad) y la agitación nocturna (Pollak y Perlick, 1991).

Aunque en un estudio llevado a cabo por Bliwise y sus colaboradores (Bliwise et al., 1989) no se encontraron diferencias significativas en la cantidad total del sueño entre pacientes con EA y personas sanas con edades similares, este mismo estudio demostró que los pacientes con EA tienen una calidad de sueño muy inferior, demostrada mediante una eficiencia media menor de sueño, menores porcentajes de las fases tres y cuatro del sueño y un mayor porcentaje de la fase uno. Se antoja complicado manejar y hacer más eficiente la conducta sómnica, dado que la administración de drogas sedativas frecuentemente incrementan esta disfunción del sueño pero, además, la disfunción cognitiva (Onen y Onen, 2003).

En pacientes con EA, Moe, Vitiello, Larsen, y Prinz (1995) hallaron que los despertares nocturnos y los movimientos sacádicos rápidos vienen asociados a un mayor deterioro cognitivo y funcional, lo que viene a sugerir que el sustrato neurobiológico que subyace a los procesos de sueño para degenerarse a una velocidad similar. Pollak y Perlick (1991) cifran entre un 25 y un 35 % el porcentaje de pacientes con EA que presentan este tipo de trastornos.

Las personas con deterioro cognitivo a menudo no presentan una vida activa, claudicando muchas veces a las siestas frecuentes simplemente por aburrimiento. Por consiguiente, durante la noche suelen estar despiertos e inquietos. Pero no sólo eso, ya que el sueño nocturno en los ancianos suele verse afectado muchas veces por el dolor, por la necesidad de ir al baño o por las tomas de la medicación, alterando los ciclos sueño- vigilia. Además, estimulantes como el café, el té o los broncodilatadores provocan mayores interrupciones del sueño y menor calidad de éste, alimentando la hipersomnia diurna (Guilleminault, Eldridge, y Dement, 1973).

Los fármacos más frecuentemente prescritos a ancianos (con el fin de controlar la agitación o incluso para tratar el insomnio, anticomiciales y/o antihistamínicos) son responsables de provocar una fuerte sedación. Algunos trastornos metabólicos (los derivados de patologías pulmonares crónicas, insuficiencia renal o hepática) funcionan

de manera análoga, provocando somnolencia. En cuanto al entorno, la falta de actividades que enganchen al anciano le hace padecer una somnolencia diurna más acusada, como forma de gestionar la abulia y el aburrimiento. Ésta muchas veces viene provocada por el propio cuidador, quien con el fin de aligerar la carga que supone el cuidado del anciano fomentan la somnolencia diurna, lo que potencia la vigilia nocturna. La queja de que el anciano no puede dormir durante toda la noche es común entre los cuidadores de este tipo de pacientes, de forma que el sueño se ve interrumpido frecuentemente por ansiedad, pero más si cabe por trastornos de tipo depresivos (Weiner, 2005). En un estudio llevado a cabo por Satlin y sus colaboradores (Satlin et al., 1991) se expuso a diez pacientes con EA en estadio tardío a 2000 luxes de luz desde las 7 a las 9 de la noche durante una semana, lo que conllevó un aumento de la vigilia vespertina y redujo la actividad nocturna. No obstante, ambas volvieron a su ser una vez fue retirada la exposición a la luz.

3. Demencias: Tipos básicos y etiopatogenia

En la práctica clínica dentro de la neurología, habitualmente se suele iniciar el diagnóstico llevando a cabo una clasificación preliminar a pie de cama, donde todos los síntomas principales sean clasificados en base al origen cerebral de los mismos (cortical, subcortical, focal, global), seguida de una posterior clasificación más secundaria pero también básica, según el síntoma inicial que desencadenó el cuadro: Amnesia, alteración comportamental, trastorno del lenguaje, alteraciones motores asociadas (Relkin y Caporaso, 2004).

Si comenzamos por la forma de clasificación más clásica, nos encontramos con la topografía del cuadro, y en base a ésta con síntomas corticales, subcorticales y globales. No obstante, a esta categorización también podríamos sumarle la de las demencias de inicio focal. Todos los patrones que hemos mencionado deben ser considerados como meramente descriptivos o aproximativos a la realidad patológica, ya que un mismo fenotipo clínico conjuntamente con una misma localización topográfica de la lesión puede venir dada por diferentes procesos etiopatogénicos (Pascual, 2002; Relkin y Caporaso, 2004).

Pese a que, como hemos visto anteriormente, un fenotipo clínico pueda venir dado por diferentes procesos degenerativos, este tipo de patologías deben ser abordadas desde esta perspectiva etiopatogénica (Pascual, 2002).

De esta manera, habitualmente se distinguen tres tipos de demencia en base a la etiopatogenia que se halla en ellas: Demencias degenerativas (también denominadas primarias) -DDP-, demencias secundarias y demencias combinadas o de múltiple etiología (Manubens y Lacruz, 1993; Fernández, 2002). En las primeras (las DDP), las neuronas pierden funciones metabólicas, lo que provoca una pérdida de sinapsis y neuronas. Éstas se ven más dañadas según de qué tipos son, en qué región cerebral se encuentran y qué materiales de inclusión tienen. En las secundarias, no obstante, la pérdida de neuronas también se da, pero como consecuencia de un evento externo que las provoca, como por ejemplo los traumatismos, las alteraciones del metabolismo, las infecciones, el consumo de tóxicos o las patologías vasculares. En las combinadas, como es de esperar, existen múltiples etiologías que se entremezclan, dando lugar a patologías complejas dentro de las demencias (Pascual, 2002).

Dentro de las DDP, y a su vez dentro de las corticales que serán las que en este estudio más nos interesen (DDP corticales), encontramos en niveles de prevalencia más elevados y significativo que las demás, la Enfermedad de Alzheimer –EA-, Demencia Fronto-Temporal –DFT- y la Demencia por Cuerpos de Lewy -DCL- (Pascual, 2002). Serán éstas las que utilizaremos como objeto de estudio en nuestro trabajo, desechando todas las formas de demencias secundarias e incluso mixtas, aunque dentro de estas últimas pudiera diagnosticarse alguna DDP juntamente con alguna otra patología.

3.1. Demencias corticales

Estas demencias vienen caracterizadas porque afectan a capacidades o funciones que vienen dados gracias al procesamiento asociativo del neocórtex. La sintomatología derivada de éstas viene asociada a disfunciones de áreas corticales tales como córtex motor superior (en forma de apraxias), córtex sensorial (inatención, agnosia, alucinaciones), lingüístico (afasias), córtex entorrino-hipocampal (amnesias) y/o córtex prefrontal y frontal (alteración del comportamiento y de la conducta), según Pascual (2002).

De igual manera, otra de las tipicidades dentro del diagnóstico de demencias es clarificar la diferencia entre el córtex asociativo posterior (zona Parieto- Occipito-Temporal –POT-), donde se lleva a cabo la integración sensorial multimodal de estímulos aferentes, con respecto al córtex asociativo anterior (fronto- temporal), en donde acontece el proceso último de las aferencias del medio externo, medio interno y sistema límbico, así como se integran las conductas eferentes motoras del cerebro (Pascual, 2002).

Estas demencias se presentan en sus dos variantes como un síndrome frontotemporal o bien como uno temporoparietal. En las degeneraciones frontales vemos una heterogénea presentación, de la cual el exponente más habitual es el que presenta un cambio progresivo de la personalidad y una ruptura dentro de la conducta social (Kumar y Gottlieb, 1993). Otras características típicas suelen ser el juicio deficiente, disfunciones en la focalización de la atención, apatía, desinhibición, necedades, lenguaje rimbombante, conductas espejo, anosognosia, dificultad para seguir instrucciones (muchas veces en forma de dispraxia motora) y marcha levemente festinante (Weiner, 2005). Miller y sus colaboradores (Miller et al., 1991) comprobaron cómo los trastornos de personalidad preceden a la aparición de los síntomas cognitivos propios de la demencia frontal. En la variante de afasia progresiva primaria, los síntomas iniciales incluyen la dificultad de expresarse a nivel verbal (Weiner, 2005)

La demencia temporoparietal, en cambio, habitualmente explicitada como EA, viene acompañada de disfunciones denominativas y dispraxia constructiva, conservando de manera más o menos relativa la personalidad del paciente (Weiner, 2005).

En un cerebro sano, los sistemas de redes neuronales grandes típicamente actúan procurando la homeostasis interna, de forma que si una estructura cerebral o un área concreta del córtex se degenera o desnivela, aparece sintomatología muy característica de este desequilibrio. Esto ocurre también en zonas del córtex anterior y posterior, sistema límbico o subcórtex, donde mediante la interacción de estas estructuras se procuran mutuamente el equilibrio perdido, materializado a menudo con síntomas tales como estereotipias o conductas repetitivas (ejecutadas por los ganglios basales desinhibidamente) o conductas ligadas al estímulo (llevadas a cabo por liberación del neocórtex posterior a consecuencia de la pérdida de inhibición frontal), según describe Mesulam (2000).

Las demencias típicas de afectación cortical son la EA (predominan disfunciones corticales en zonas temporoparietales) y la DFT (donde predominan síntomas de corte temporofrontal), tal y como describe Neary (1999), por citar uno de los múltiples autores que han estudiado este tipo de demencias.

3.1.1. Enfermedad de Alzheimer (EA)

En 1901 Alois Alzheimer examinaba por primera vez un caso de demencia en una mujer de 51 años en Alemania. Unos años después ésta moría y Alzheimer detectó en ella, mediante la autopsia, dos lesiones patológicas: Ovillos neurofibrilares y placas seniles amiloides. Los datos se comunicaban y publicaban años más tarde, y es en 1908 cuando Kraepelin en su octava edición del manual de psiquiatría que publicaba, empieza a referirse a esta condición como “Enfermedad de Alzheimer” (Martínez-Lage, 1998).

La EA constituye la demencia en edad adulta más prevalente con entre el 60 y el 80 % de casos de demencia, según Wierenga y Bondi (2011). De hecho, un estudio reciente (Kukull et al., 2002) han cifrado esta prevalencia muy variable en edad, yendo desde 2,8 casos cada 1000 personas entre los 65 y 69 años, hasta los 56,1 casos cada 1000 personas entre mayores de 90 años. El estudio Framingham (Bachman et al., 1993), evidenció una prevalencia de la EA del 1 % entre los 65 y 69 años y del 10 % entre los 80 y los 89 años. Esta demencia es la más frecuente en las sociedades desarrolladas u occidentales, afectando en todo el mundo a en torno a 17 millones de personas (Jurado, Mataró, y Pueyo, 2013). Esta demencia va aumentando de manera anual entre el 1 % en la población de entre 60 y 70 años edad y el 6- 8 % en edades mayores a 85 años a nivel mundial, siendo del 30 % la proporción de personas que la padecen a partir de los 80 años y se espera que esta tasa siga creciendo (Jurado et al., 2013). Y es que la incidencia de esta patología aumenta exponencialmente con la edad (Jorm y Jolley, 1998), en patrones de conducta similares a como se relacionan la mortalidad y el aumento de la edad. La coincidencia de ambos patrones ha llevado a postular la hipótesis filo- filosófica de que ambos eventos (la incidencia de la EA y la mortalidad) son un mismo fenómeno provocado por la teoría del error (Ashford et al., 2005). Según ésta, basada en la ley de Gompertz (1825), compartida para todos los seres pluricelulares, la evolución y la presión filogenética operan sobre el genograma de las especies con el ánimo de ejercer un efecto que preserve el diseño de la vida

subsistente y restablecer el equilibrio de acuerdo a los recursos y tensiones existentes en el medio ecológico. Según Ashford et al. (2005), aumentar la esperanza de vida no formaría parte de esa mencionada ley, sino del esfuerzo humano de sobrevivir cuanto más tiempo mejor como signo de éxito de la humanidad, dando así lugar a intentos naturales de restablecer dicho equilibrio ecológico, materializado en patologías del tipo de la EA.

Esta demencia se caracteriza principalmente por una erosión gradual de las funciones cognitivas (Lipton y Weiner, 2005). Evoluciona uniformemente desde signos tempranos de deterioro de la memoria a la pérdida cognitiva severa. El curso de esta patología es progresivo, de forma que el paciente ve viendo afectadas capacidades cognitivas al tiempo que se vuelve incapaz de llevar a cabo su cuidado personal básico; posteriormente aparece la incontinencia de esfínteres y la incapacidad para caminar, finalizando de manera inevitable en una completa incapacidad y la muerte, habitualmente causada por infecciones respiratorias o urinarias. A veces pueden darse mesetas en el deterioro cognitivo, que puede mantenerse estable durante uno o dos años, pero normalmente este deterioro progresivo vuelve a reanudarse. Suele tener una duración en torno a los 4- 10 años, dependiendo de la calidad de vida que tenga en ese periodo la persona que padezca la enfermedad (Lipton y Weiner, 2005). No obstante, recientemente se ha descrito la EA rápidamente progresiva, que provoca descensos de 6 puntos al año en el MMSE (lo habitual suele ser de 3 puntos por año), y una supervivencia de tan sólo 2 ó 3 años (la habitual suele ser de 8 años) y que supondrían entre el 10 y el 30 % de los casos de curso rápido dentro de esta patología (Schmidt et al., 2011).

Esta patología suele inicialmente manifestarse por el deterioro de la memoria a corto plazo, al tiempo que la memoria antigua queda prácticamente intacta, máxime en recuerdos remotos relacionados con la infancia y aquellos eventos con un mayor impacto emocional. Conforme avanza la patología, se hace notable el deterioro en el lenguaje, la función visuoespacial y las funciones ejecutivas (aunque de manera inicial evaluaciones neuropsicológicas ya pueden evidenciar déficits menores en atención compleja, denominación, razonamiento y habilidades visuoespaciales). La depresión en esta patología puede cursar de manera paralela al deterioro mnésico. Pueden darse percepciones distorsionadas de la realidad y estados de agitación (Jurado et al., 2013; Small y Mayeaux, 2010).

Recientemente se ha descubierto mediante resonancia magnética funcional que la afectación se inicia de manera específica en la corteza entorrinal lateral, considerada como una de las puertas de entrada hacia el hipocampo (un pilar fundamental en la consolidación de los recuerdos a largo plazo), y que con el paso del tiempo se desplaza de esta área a la corteza parietal, la cual se ve implicada en la representación de la información espacial. Toda esta disfunción comienza cuando se dan de manera simultánea cambios nocivos en la proteína tau y en la precursora amiloidea, las cuales dañan las neuronas de la mencionada corteza entorrinal lateral, estableciendo así los requisitos fundamentales para el desarrollo de la EA (Khan et al., 2014). Así, como hemos visto, la EA empieza su camino en la corteza entorrinal y en el hipocampo, de manera que patológicamente los cambios evolucionan hacia los lóbulos temporales y la corteza cingulada posterior. Después, la neurodegeneración invade el neocórtex, especialmente aquellas regiones más temporales, parietales y prefrontales, induciéndose los déficits en el lenguaje, la apraxia, los déficits visuoespaciales y las alteraciones ejecutivas (Drago et al., 2011). Esto es lo que se creía hasta ahora, ya que los estudios actuales centran su foco de atención en intentar averiguar qué sucede con esta proteína en los años anteriores a la aparición de la enfermedad, de manera que un estudio reciente ha visto mayores deposiciones de la misma en las neuronas colinérgicas de las áreas basales de un grupo de jóvenes de entorno a los 20 años (Baker-Nigh et al., 2015).

Patológicamente, como ya descubriera Alzheimer en su momento, aparecen placas seniles de amiloide (neuríticas) y un cierto engrosamiento y condensación en el componente neurofibrilar de las neuronas que se encuentran degenerándose (expresado mediante ovillos neurofibrilares o cambios que se forman principalmente de proteína tau). Estos daños también se observan en el normal envejecimiento, pero en el caso de la EA se dan de manera más acusada (Jurado et al., 2013).

Los principales hallazgos de neuroimagen en la EA se describen en la siguiente tabla:

Tabla 1

Hallazgos principales de neuroimagen en la EA (Jurado et al., 2013)

Técnica	Método	Hallazgo
RM estructural	Medición de atrofia (VBM)	Reducción de hipocampos, seguida de temporal y parietal medial, y por último de áreas neocorticales asociativas
RM estructural	Imagen por difusión temporal (tractografía)	Alteración de fórnix, cíngulo y fibras largas córtico-corticales (incluyendo cuerpo calloso).
	Imagen por Difusión Temporal (Anisotropía Fraccional, Difusividad Media)	Decremento de AF e incremento de DM en sustancia blanca parietal y temporal.
RM funcional	Conectividad: Estudio de redes en reposo	Alteración de la desactivación de la <i>default mode network</i>
Tomografía por emisión de positrones (TEP)	Fluorodeoxiglucosa	Disminución en corteza temporoparietal lateral, precuña y corteza cingulada posterior.

Nota. Fuente: Jurado, M.A., Mataró, M., Pueyo, R. (2013). *Neuropsicología de las enfermedades neurodegenerativas*. Síntesis: Madrid.

Como podemos observar a saber de la figura anterior, existen múltiples métodos neuroradiológicos que ayudan y orientan en el diagnóstico de las diferentes demencias, de manera que cada vez cobran una mayor importancia y se están convirtiendo en la *conditio sine qua non* para poderse constatar la existencia de una demencia.

Los pacientes con EA deben cumplir los criterios establecidos por Dubois y sus colaboradores (2007a), de forma que la EA probable requeriría el cumplimiento del

síntoma A, además de uno o más rasgos de soporte, que suponen los síntomas B, C, D ó E, y que representamos en la tabla 2.

Existen, como no, determinados criterios de exclusión que hacen sugerir la no-presencia de la EA, y que vienen basados, sobre todo, en la historia y los antecedentes del paciente: Inicio súbito de los síntomas; aparición temprana de los siguientes síntomas: Trastornos de la marcha, convulsiones, trastornos de la conducta; la aparición de algunos rasgos clínicos tales como signos focales (hemiparesia, pérdida sensitiva o déficits campimétricos), signos extrapiramidales tempranos, otras enfermedades de suficiente intensidad como para explicar los déficits de memoria y síntomas relacionados; una demencia de tipo no- Alzheimer; una depresión mayor; una enfermedad cerebrovascular; alteraciones tóxicas y metabólicas que pueden requerir de exámenes más específicos o alteraciones de señal FLAIR o T2 en la resonancia magnética en el lóbulo temporal medial consistentes con lesiones infecciosas o vasculares.

Igualmente, existen evidencias para poder constatar fehacientemente la presencia de una EA definitiva: La evidencia clínica e histopatológica (biopsia cerebral o autopsia) de la enfermedad, según los criterios NIA-Reagan (Newell, Hyman, Growdon, y Hedley- Whyte, 1999) para el diagnóstico post mórtem de EA. Deben estar presentes ambas; la evidencia tanto clínica como genética (mutación en los cromosomas 1, 14 ó 21) de la EA. También deben estar presentes ambas.

Tabla 2.

Criterios diagnóstico centrales de la EA probable (Dubois et al., 2007a).

Rasgos principal (A) y de soporte (B-E)	Explicitación de los indicadores asociados a cada rasgo
A. Presencia de alteración de la memoria episódica inicial y significativa que incluye:	Cambio gradual y progresivo de la función mnésica referida por el paciente o informador durante más de 6 meses.
	Evidencia objetiva de alteración significativa de memoria episódica en la evaluación neuropsicológica: generalmente consiste en un déficit de recuerdo diferido que no mejora significativamente o no se normaliza con pistas o evaluación del reconocimiento, habiendo controlado previamente que la codificación haya sido efectiva.
	La alteración de memoria episódica puede ser aislada o asociada a otras alteraciones cognitivas al inicio de la EA o a medida que ésta avanza.
B. Presencia de atrofia lobular temporal medial	Pérdida de volumen del hipocampo, córtex entorrinal y amígdala evidenciada en la resonancia magnética con valoración cualitativa mediante puntuación visual o por volumetría cuantitativa de regiones de interés (en comparación con una población normalizada por edad bien caracterizada).
C. Alteración en biomarcadores de líquido cefalorraquídeo	Concentraciones bajas de amiloide B1-42, concentraciones elevadas de tau total o fosfo- tau o combinaciones de los tres.
	Otros marcadores bien validados que se descubran en el futuro.
D. Patrón específico en la neuroimagen funcional con PET	Hipometabolismo bilateral de la glucosa en regiones temporoparietales.
	Otros ligandos bien validados incluidos los que previsiblemente emergerán como el compuesto Pittsburgh B o el FDDNP.
E. Demostración de una mutación autosómica dominante en familiares de primer grado	-

Nota. Fuente: Dubois, B., Feldman, H.H., Jacova, C., DeKosky, S.T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J.,...Scheltens, P. (2007a). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *The Lancet Neurology*, 6, 734– 746. doi:10.1016/S1474-4422(07)70178-3.

Estos criterios tienen una buena sensibilidad y especificidad (más del 80 %) para distinguir entre pacientes con EA y pacientes sin demencias, pero su capacidad de distinguir pacientes con EA de aquellos que padecen alguna otra demencia es poco precisa (entre el 23 y el 88 %), según Ballard y sus colaboradores (Ballard et al., 2011). Estos criterios se publicaron por primera vez en 1984, y recientemente han sido redefinidos (McKhann et al., 2011), justamente después de la recogida de datos para este estudio. El cambio que se observa entre ambos criterios reside en la denominación de la patología, que como nosotros hemos adoptado en los criterios de Dubois y colaboradores (Dubois et al., 2007a) venían a distinguirse 3 probabilidades o grados de certeza (posible, probable y definitiva) de forma que el diagnóstico definitivo no se llevaba a cabo hasta el propio análisis post- mortem, y en la última revisión se usa el término “proceso patofisiológico de la EA” para denominar a todos los cambios a nivel biológico que se dan anteriormente al diagnóstico anatomopatológico, así como el de “demencia debida a la EA” para referirse al síndrome a nivel clínico que ha lugar como consecuencia de ese proceso patofisiológico. Además, estos mismos autores realizan unas consideraciones respecto a incorporar biomarcadores en el criterio diagnóstico de la EA, para lo cual antes debería cumplirse el cuadro clínico.

El diagnóstico diferencial de esta patología consiste en descartar cualquier otra demencia. Aunque algunas pruebas pudieran mostrar evidencias en el sentido de alteraciones propias de la enfermedad (por ejemplo, la atrofia cerebral, la cual pudiera aparecer en una resonancia magnética o una tomografía computarizada, la pérdida de volumen en los lóbulos temporales y ampliación de algunas fisuras, como la silviana), éstas no son suficientemente específicas para llevar a cabo el diagnóstico, y deben ser interpretadas con cautela en base a la historia o presentación individual (Lipton y Weiner, 2005).

Esta demencia degenerativa se detecta precozmente atendiendo a signos de disfuncionalidad temporal y parietal, materializados en una triada: La alteración de la memoria reciente, la dispraxia constructiva y la disnomia (Lipton y Weiner, 2005). Además, la EA es un trastorno neurodegenerativo que afecta fundamentalmente en tres áreas (Jurado et al., 2013): A nivel cognitivo (pérdida de memoria, dificultades lingüísticas y disejecución), a neuropsiquiátrico (incluyendo en esta área la depresión,

alucinaciones, delirios y agitación) a nivel funcional (incapacitando para las actividades de la vida diaria, tanto instrumentales como de tipo básico).

Puesto que la enfermedad se origina en áreas temporomediales, es lógica la grave alteración de la memoria declarativa (sobre todo la episódica), mientras la degeneración a nivel neocortical son el típico exponente del síndrome afaso- apracto- agnósico, y pudiera ser el mayor responsable de la pérdida de la memoria remota a nivel semántico (Junqué y Jurado, 2009). Igualmente, la afectación a nivel temporoparietal en el hemisferio izquierdo se materializa en la pérdida del lenguaje –mediante las dificultades de comprensión compleja y la anomia-, las disfunciones en la lectura, escritura y el cálculo, las dificultades en el manejo de instrumentos –apraxia ideomotriz-, las alteraciones en el razonamiento verbal abstracto; mientras tanto, en el área temporoparietal derecha se produce la disfunción que provoca la desorientación a nivel espacial, los problemas en el vestirse y la incapacidad para dibujar (Junqué y Jurado, 2009).

No obstante, hemos de diferenciar tres tipos de presentación del cuadro clínico, ya que aunque la mayoría comienza padeciendo trastornos mnésicos, otros comienzan sufriendo el deterioro progresivo de la capacidad espacial (síndrome cortical posterior) y otros manifiestan problemas lingüísticos como primera queja. Así, los segundos parecen tener afectada prominentemente las vías de asociación visual, mientras los últimos son fácilmente confundibles en la práctica clínica con aquellos que padecen DFT (Albert, 2011).

La génesis de la EA se encuentra en una causa multifactorial resultante de varios factores determinantes a nivel genético (principalmente) y ambientales (en su mayoría aún desconocidos). En el caso del primero, nos encontramos con un componente complejo y heterogéneo según Jurado y sus colaboradores, “complejo porque no existe un modelo único o simple que explique el modo de transmisión de la enfermedad, y heterogéneo porque las mutaciones genéticas o polimorfismos pueden interactuar unos con otros y con los factores ambientales” (Jurado et al., 2013, p. 36). Estos mismos autores observan que la agregación familiar es conocida desde hace aproximadamente 75 años, y que el riesgo para los familiares de primer grado ronda el 10- 40 % con respecto a aquellas no emparentadas. No obstante, se ha encontrado evidencia suficiente de que el ambiente tiene una determinante influencia en el desarrollo de la

patología, ya que experimentos con gemelos monocigóticos no hallan suficiente concordancia (Burns y Iliffe, 2009). Además, hallar y estipular los genes de riesgo es difícil, ya que el incremento que proporciona un solo gen es pequeño, por lo que deberían analizarse y hallarse conjuntos y/o combinaciones de genes de riesgo (Ballard et al., 2011).

El DSM-IV-TR (American Psychiatric Association –APA-, 2000) divide la enfermedad en dos formas prototípicas: La de inicio temprano (presenil) que comienza antes de los 65 años, y la de inicio tardío (senil). No obstante, la literatura científica ha desvelado que existen pocas evidencias de que existan diferencias entre ambas entidades nosológicas. Mucho se ha discutido acerca de la influencia genética que tienen las formas seniles de la EA (también denominadas esporádicas, término que ha sido sustituido poco a poco por el de “de transmisión no- mendeliana”), que son las más frecuentes, aunque Lambert y Amouyel (2011) disiparon todas las dudas y demostraron que existe una fuerte predisposición genética (entre el 60 y 80 % del riesgo atribuible), similar a la descubierta para la esquizofrenia (80 %), más alto que la diabetes (el 40 %) y que la enfermedad de Parkinson (30 %). No obstante, poco a poco van estableciéndose factores de riesgo genético (ApoE) importantes, así como se postulan algunos otros como posibles genes de riesgo (CR1, BIN1, CLU y PICALM), según estos mismos autores.

No obstante, sí que existen muchas diferencias interindividuales, aunque existen algunas áreas básicas que se ven afectadas tarde o temprano en todas las personas que padecen la enfermedad, como son los problemas de razonamiento, memoria y juicio (sobre todo aparecen en fases precoces síntomas como la apatía), que a su vez ejercen de indicadores del inicio de la misma (Lipton y Weiner, 2005). Según estos mismos autores, otras funciones también suelen verse habitualmente afectadas, como las denominadas funciones ejecutivas (por ejemplo, en la interpretación de conceptos abstractos y a la hora de llevar a cabo tareas complejas). Esto hace que algunas Actividades de la Vida Diaria (AVD) se vean notablemente mermadas, tales como el control económico personal o doméstico y la compra alimentaria. Otras personas, siguiendo con los mismos autores, también experimentan dificultades a nivel visuoespacial, lo que aumenta la sensación de pérdida espacial y la tendencia a perderse incluso en sitios conocidos, y/o afectando a capacidades tan básicas como las praxias constructivas (copiar esquemas simples, por ejemplo). Así, surgen otras apraxias tales

como la del vestir o atarse los zapatos, al igual que aparecen conductas aberrantes como el hecho de vagar o deambular. Derivadas de estos problemas perceptivos encontramos que los pacientes con EA llegan a desarrollar agnosias varias, como por ejemplo la conocida prosopagnosia donde no reconocen a personas allegadas y conocidas, y ni siquiera a sí mismos (Lipton y Weiner, 2005). La combinación de los problemas de memoria unidos a las dificultades práxicas pueden provocar situaciones peligrosas, como dejar el gas abierto o provocar incendios o inundaciones (Junqué y Jurado, 2009).

En cuanto a las funciones relacionadas con el lenguaje, también pueden verse comprometidas sobre todo a la hora de encontrar las palabras y denominar tanto objetos como nombres propios, al igual que pueden realizar parafasias con el ánimo de intentar sustituir esa palabra que no encuentran (Lipton y Weiner, 2005). De la misma manera, se evidencia un trastorno de la comprensión compleja difícil de detectar con exploraciones neurológicas rutinarias o mediante la historia clínica (Jurado et al., 2013). A medida que progresa la patología se agudizan los déficits a nivel de comprensión y expresión, llegando a perder la capacidad de leer y/o escribir. En fases muy avanzadas, la ecolalia, palilalia o el mutismo pueden ser tres síntomas que pueden aparecer (Lipton y Weiner, 2005), hasta terminar en una afasia global en la que los pacientes con incapaces de emitir y comprender ningún tipo de lenguaje (Junqué y Jurado, 2009). Albert (2011) postuló con su estudio que los déficits del lenguaje pueden ser debidos a la alteración en la memoria semántica, la cual afecta al significado de palabras, conceptos y hechos. En consecuencia, los números parecen perder su valor simbólico y con ella la capacidad de estimar precios relativos a objetos (Junqué y Jurado, 2009). Sea como fuere, el lenguaje escrito suele presentarse más deficitaria que el oral, pudiéndose observar disortografía, omisiones, sustituciones, perseveraciones.

El cuadro clínico de la EA suele iniciarse de manera insidiosa con dificultades mnésicas y posteriormente, según se agrava la patología, van fallando otras funciones. Algunas variantes pueden mostrar déficits en otras habilidades. La marcha suele preservarse hasta etapas tardías de la enfermedad, así como los reflejos y las sensaciones y funciones típicas del tronco cerebral. Según va desarrollándose, se van observando reflejos involuntarios de prensión y succión, la zancada va acortándose acompañada de una leve rigidez y bradicinesia (Jurado et al., 2013). Así, en la típica

afectación de la EA, la mnésica, se observa una preponderante afectación del tipo declarativo, de forma que las pruebas de memoria que mejor discriminan la pérdida de esta capacidad en la EA respecto a otras demencias serían aquellas que incluyen pruebas en las que mediante una pista semántica se intenta facilitar la evocación del estímulo ya que éstas no benefician a los pacientes con EA (Junqué y Jurado, 2009). La capacidad de retener información tras una demora se ve más alterada en los pacientes con EA que en otras demencias (Albert, 2011).

Siguiendo con el mismo área, cabe destacar que todos los pacientes presentan déficits en la capacidad de aprender y retener nueva información (memoria episódica), que se hace evidente en el día a día, descubriendo Wolk, Dickerson y el Alzheimer's Neuroimaging Initiative (2011) que el recuerdo inmediato correlaciona con el tamaño del polo temporal, giro frontal medio y el parietal inferior; de igual manera, el rendimiento observado en el medio plazo parece estar más correlacionado con regiones más temporomediales, además de las zonas anteriormente descritas (sobre todo la temporal). El recuerdo demorado, por su parte, sólo se veía correlacionado con el hipocampo (con éste área se ha asociado los déficits en codificar y recuperar información, según Filippi y Roca, 2011), y el reconocimiento demorado con la corteza perirrinal y entorrinal. A medida que avanza el progreso de la enfermedad, la afectación se torna más extensa y llegan a coexistir las pérdidas de memoria amnésicas (con afectación bitemporal y del cerebro basal anterior) con la pérdida semántica (relacionada con la degeneración neocortical), según Junqué y Jurado (2009). De igual manera, el contenido subordinado parece estar más alterado que el supraordinado, lo que vieron Joubert y sus colaboradores (2010) y asociaron con la atrofia cortical temporal anterior y de la corteza prefrontal inferior. Siguiendo con los cambios cerebrales que se hallan en cerebros de pacientes con EA, la proporción de sustancia blanca y gris también parece facilitar información útil, ya que al parecer la pérdida de sustancia gris viene más asociado a los déficits en la memoria verbal (Grassiot, Desgranges, Eustache, y Defer, 2009). La acumulación de β Amiloide en regiones neocorticales ha sido asociado al rendimiento de la memoria episódica (Albert, 2011).

La apraxia es otro de los síntomas más habituales en la EA, afectando incluso a la capacidad de realizar un dibujo y terminando el paciente por evitar tareas manuales y finalmente ser capaz de llevarlas a cabo (incluso comer, beber o andar), según recogen Jurado y sus colaboradores (2013). Estudios recientes han asociado las tareas de figuras

con la reducción del volumen de la sustancia gris en el área parietal derecha de estos pacientes (Mandal, Joshi, y Saharan, 2012).

Las agnosias suponen otro de los síntomas más típicos y limitantes de la EA, llegando el paciente al final de la patología a no reconocer su propio esquema corporal y no pudiendo localizar ni expresar lingüísticamente el dolor ni su localización, quedando en un signo de sufrimiento difuso (Junqué y Jurado, 2009). Estudios funcionales han descubierto recientemente que existe una implicación de algunas regiones cerebrales para compensar los déficits a nivel visuoperceptual debido a la pérdida de conexiones entre las vías dorsal y ventral, lo que sucede tanto en pacientes con EA como en aquellos afectados de MCI (Mandal et al., 2012).

Los pacientes usualmente niegan e intentan minimizar el impacto que la EA tiene sobre ellos, sobre todo negando todos los déficits mnésicos (Jurado et al., 2013; Sevush y Leve, 1993), pero también careciendo de conciencia de enfermedad (anosognosia) y teniendo que ser llevados a consulta por sus propios familiares (Lipton y Weiner, 2005). No obstante, el paciente es capaz de darse cuenta de su fracaso y, sobre todo, los comentarios de las personas cercanas, lo que puede hacer reaccionar con trastornos depresivos (Junqué y Jurado, 2009). Poco a poco la desorientación y la confusión va apoderándose de la vida del paciente, con síndromes como el *Sundowning* (Volicer et al., 2001), a menudo el culpable de que los diagnósticos de delirium y demencia sean confundidos. La EA a menudo debuta en forma de delirium, cuando el paciente se encuentra en un entorno que no le sea familiar por la circunstancia que fuere (vacaciones, hospitalización). La autoconciencia de los déficits padecidos, como hemos visto con anterioridad, puede provocar una reacción depresiva en fases iniciales, acompañado de cierto desapego por las actividades profesionales, sociales y recreacionales y de un menor interés por conductas apetitivas (el sexo o la comida, por ejemplo). Estos pacientes pueden incluso parecer algo planos a nivel afectivo o superficiales, una menor capacidad de decisión y más necesitado de ayuda (Jurado et al., 2013).

Los déficits en las funciones ejecutivas son notables en la EA (sobre todo, en la coordinación de dos tareas concurrentes y las que implican el cambio entre las dimensiones estímulares), llegando incluso a preceder a los típicos en los pacientes con EA (Albert, 2011). La fluidez verbal, las perseveraciones, la reducción en la velocidad

del procesamiento y las dificultades para ser capaces de inhibir las respuestas automáticas son exponentes del déficit en esta área (Hort et al., 2010). Los causantes de las alteraciones en éste es la atrofia neocortical (relacionada con la fluidez verbal) y del giro frontal superior bilateral (asociado con el déficit a nivel de razonamiento conceptual), según se deduce del trabajo de Grassiot y sus colaboradores (2009). Aún y todo, los déficits en algunas tareas a nivel de cognición social que pueden experimentar las personas que padecen la EA se deben al deterioro cognitivo general, quedando su funcionamiento social general menos mermado que aquellas patologías que afectan preferencialmente a estructuras frontotemporales. Por ejemplo, en cuanto al procesamiento de emociones, en el que ambas patologías presentan dificultades, los fallos de identificación que sufren los pacientes con EA se deben al déficit cognitivo general más que al procesamiento de las mismas. De hecho, los pacientes con EA toman decisiones sociales con similar efectividad que lo pueden hacer personas sanas o con MCI (Shany- Ur y Rankin, 2011).

Los síntomas conductuales, que la Asociación Psicogeriátrica Internacional ha consensuado denominar como signos y síntomas conductuales y psicológicos de las demencias –SPC- (International Psychogeriatric Association –IPA-, 1996), se ven frecuentemente en la EA, definidos éstos como alteraciones de la percepción, el contenido del pensamiento, el humor o la conducta que se presentan frecuentemente en pacientes con demencia (Aalten et al., 2003; Burns, Jacoby, y Levy, 1990; Finkel et al., 1996; Hollingworth et al., 2006; Robert et al., 2005; Spalletta et al., 2010). Éstos, tienden a aumentar según la enfermedad va progresando (Cooper, Mungas, y Weiler, 1990; Swearer, Drachman, O'Donnell, y Mitchell, 1988). Así, en fases intermedias de la misma es cuando suelen aparecer los delirios (infidelidad o la creencia de robo de objetos que en verdad han sido extraviados), alucinaciones, agitación, rituales, beligerancia y conductas acumulativas (Jurado et al., 2013).

Las cifras de prevalencia de este tipo de sintomatología en la EA oscilan entre el 78 y el 91 % de casos (Aalten et al., 2003; Spalletta et al., 2010), entre un 61 % y 100 % en los pacientes que residen en sus propios domicilios (García- Alberca, Lara, González- Barón, Barbancho, Porta, y Berthier, 2008; Lyketsos et al., 2000; Mega, Cummings, y Tara, 1996;), entre un 29 % y un 90 % en pacientes residenciales (Brodaty, Draper, y Saab, 2001) y en un 95% en hospitalizados de largo ingreso (Sourai, McCusker, Cole, y Abrahamowicz, 2001).

La mayoría de los pacientes padecen varios SPC, pudiendo hacer acto de presencia en cualquier etapa de la EA, y aumenta conforme la demencia se torna más severa (García- Alberca et al., 2008). Sea como fuere, la mayoría de los autores coinciden en señalar que la apatía es el síntoma más común en la EA, oscilando la prevalencia entre un 50 % y un 100 % de casos (Aalten et al., 2007; Craig et al., 2005; García- Alberca et al., 2008; Lyketsos, López, y Jones, 2002; Mega et al., 1996). Los síntomas de agitación, irritabilidad y la actividad motora aberrante suelen darse con mucha prevalencia, haciéndose más evidente a medida que la EA avanza, con porcentajes que oscilan entre el 3 y el 66 % (Colenda, 1995; García- Alberca et al., 2008). Puede ser que estos síntomas se den de manera reactiva (sobre todo en estadios avanzados) cuando el paciente con EA no sea capaz de comunicar sus ideas y percepciones a los demás (Lipton y Weiner, 2005). En cuanto a los síntomas depresivos y ansiosos, el porcentaje oscila entre el 0 % y el 86 % (Borson y Fletcher, 1996; Wragg y Jeste, 1989); no obstante, la depresión mayor sólo se da en el 10- 20 % de los casos (Weiner, Edland, y Luszczynska, 1994; Wragg y Jeste, 1989). Entre los síntomas menos prevalentes pero igualmente importantes y discapacitantes, los delirios y las alucinaciones oscilan entre el 11 % y el 73 % de los casos y entre el 3 % y el 67 %, respectivamente (Molchan, Little, Cantillon, y Sunderland, 1995), que vienen asociados con la conducta violenta (Junqué y Jurado, 2009). Aunque estos últimos tengan una prevalencia algo baja, en los casos en los que un paciente con EA presenta síntomas psicóticos viene asociado a altos índices de problemas neuropsiquiátricos en general (Aalten et al., 2007). La euforia es el síntoma menos prevalente en la EA, con porcentajes inferiores al 5 % de los casos (Craig et al., 2005; García-Alberca et al., 2008; Lyketsos, López, y Jones, 2002; Mega et al., 1996). Todos estos síntomas vienen precisamente causados por el hecho de que la EA venga afectando localizaciones corticales o combinaciones cortico- corticales o cortico- subcorticales. De hecho Cummings (1993) muestra cómo la interrupción de circuitos fronto- subcorticales constituye un elemento fundamental para el desarrollo de estos síntomas. El origen de los procesos psicóticos se halla en la corteza fronto- temporal (Bylsma et al., 1994; Jeste, Wragg, y Salmon, 1992; López, Becker, y Brenner, 1991). La depresión, por su parte, se ve relacionada con la pérdida neuronal. La agitación predice la institucionalización (Benoit et al., 2005), ya que está estrechamente asociada con el deterioro funcional y cognitivo durante la progresión de esta patología, como muchas de las SPC (Hort et al., 2010; Palmer et al., 2011; Tatsumi et al., 2009), que en

conjunto también provocan un empeoramiento en la calidad de vida del paciente, más específicamente los síntomas psicóticos (Buccione et al., 2007; Scarmeas et al., 2005), la deambulaci3n y otros SPC generales (Scarmeas et al., 2007). Aqu3 radica la importancia de tener en cuenta s3ntomas y s3ndromes neuropsiquiátricos como parte importante de las evaluaciones psiquiátricas en pacientes con EA. No obstante, poco es lo que se conoce aún del rol determinado que juegan todos en la progresi3n de esta patolog3a degenerativa.

Palmer et al. (2011) establecieron recientemente que la presencia de un s3ndrome maniaco en pacientes con EA ven3a asociado a padecer un futuro declinar cognitivo, mientras el deterioro funcional ven3a m3s asociado a un s3ndrome de tipo afectivo (ansiedad y depresi3n), que doblaba las probabilidades, no teniendo relaci3n alguna en el deterioro a nivel cognitivo. La ansiedad viene asociada a la p3rdida de independencia y relaciones sociales en la EA, con independencia de la edad y severidad de la demencia (Porter et al., 2003), lo que precede al establecimiento de un trastorno de tipo depresivo (Holtzer et al., 2005), dados los cambios neuropatol3gicos que 3sta lleva a cabo sobre el cerebro (a saber de la mayor p3rdida de circuitos neurofibrilares en el hipocampo –Rapp et al., 2008- y la mayor hipoperfusi3n en el c3rtex prefrontal –Levy-Copperman et al., 2008-). La depresi3n y la ansiedad vienen estrechamente ligados a factores vasculares (Treiber et al., 2008), sobre todo con la ocurrencia de infartos e hipertensi3n, y estos mismos factores vienen asociados a una progresi3n m3s r3pida de la EA (Helzner et al., 2009). De igual manera, los s3ntomas de ansiedad tambi3n vienen relacionados en pacientes con EA con mayores zonas de hiperintensidad en la sustancia blanca (Berlow et al., 2010), de forma que este mismo s3ntoma unido al insomnio predice el deterioro funcional en pacientes con EA (Scarmeas et al., 2007).

Los cambios de personalidad tambi3n son evidentes en la EA, pudi3ndose acentuar caracter3sticas prem3rbidas o aparecer una tendencia a adoptar una personalidad propia de la enfermedad m3s que de la propia forma de ser del propio paciente, estando m3s ansiosos, deprimidos y vulnerables. As3, la mayor susceptibilidad afectiva es notable, lo que les lleva a tener reacciones excesivas y unos apegos manique3stas (Jurado et al., 2013). Robins- Wahlin y Burne (2011) realizaron hace poco una revisi3n de estos aspectos y encontraron que hab3a un aumento en el neuroticismo proporcional al decremento que se experimentaba en extraversi3n, acompa3ada de una reducci3n en la apertura, la amabilidad y la responsabilidad. La combinaci3n de bajadas en

puntuaciones de responsabilidad y problemas de memoria y en las funciones ejecutivas podrían explicar el empeoramiento en las funciones interpersonales e instrumentales.

Al final de la enfermedad, los pacientes suelen experimentar incontinencia, incapacidad para reconocer a miembros de su propia familia y problemas para la deambulación y la alimentación, quedando finalmente afectadas todas las funciones cognitivas y neuropsiquiátricas. Suelen llegar a aparecer incluso déficits extrapiramidales, aunque la muerte final viene causada por alguna infección o por la parada cardiorrespiratoria (Jurado et al., 2013).

Una larga serie de autopsias realizadas a personas fallecidas que habían sido diagnosticadas de EA probable cuantificaron en un 87 % el porcentaje de casos con EA patológica (Gearing et al., 1995). Esta es la única forma definitiva de llevar a cabo el diagnóstico, aunque un diagnóstico temprano de la misma puede llevarse a cabo si se mejoran las técnicas y los criterios diagnósticos. Y es que a día de hoy clínicamente sólo puede realizarse el diagnóstico de EA probable (Jurado et al., 2013).

Daviglus y sus colaboradores (Daviglus et al., 2011) llevaron a cabo recientemente una revisión acerca de los posibles factores de riesgo en la EA, concluyendo que la diabetes Mellitus, la hiperlipidemia durante la edad media y el consumo de tabaco iban asociados a un mayor riesgo de padecer EA, al tiempo que una dieta mediterránea, el consumo de ácido fólico, consumir moderadamente alcohol y actividad a nivel físico y cognitivo evidenciaban una disminución del mismo.

El tratamiento que existe actualmente para la EA no ataca directamente a la causa, siendo los inhibidores colinesterásicos (galantamina, rivastigmina y donepecilo) y el antagonista del receptor NMDA (memantina) los tratamientos más ampliamente aceptados y aprobados para la paliación de los síntomas cognitivos. Éstos suponen remedios en muchos casos eficaces a la hora de frenar y ralentizar el progresivo deterioro clínico de la EA, pero no son capaces de frenar el proceso neuropatológico asociado a éste. Sea como fuere, a día de hoy existen muchas dudas acerca de su utilidad en estadios precoces o incluso en el caso del MCI, así como en la forma de gestionarlos (Jurado et al., 2013).

3.1.2. Demencia Fronto- Temporal (DFT).

Esta demencia es también denominada degeneración lobar frontotemporal (Neary et al., 1998) o complejo de Pick (Kesrtesz, Hudson, MacKenzie, y Munoz, 1994) y alude a un grupo de enfermedades neurodegenerativas primarias muy heterogéneo por su presentación clínica, componente genético y características histopatológicas (Toribio- Díaz y Morera- Guitart, 2008). El arquetipo de esta demencia fue la enfermedad hallada por Pick en 1892 (Kipps, Knibb, Patterson, y Hodges, 2008), donde analizaba el trastorno de un hombre de 71 años descrito como un cuadro progresivo de deterioro mental al que se le asociaban alteraciones del lenguaje (afasia grave) y trastornos conductuales debido a una atrofia local. En la necropsia se pudo constatar una marcada atrofia cortical en el lóbulo temporal izquierdo, lo que supuso un cambio radical en la visión de las demencias al postular por primera vez la posibilidad de que existiera un síndrome demencial que se originara por efecto de una atrofia cerebral local y no generalizada como se creía entonces. Pick siguió trabajando en el tema y a principios del siglo XX se hallan varias descripciones y observaciones acerca de las demencias lobares frontotemporales en sendos artículos publicados por él mismo en 1901 y 1904 (Kipps et al., 2008). Más tarde, en 1911, Alzheimer realizaba la descripción histopatológica por primera vez y las denominaba cuerpos y células de Pick, mientras Gans en 1923 y Onari y Spatz en 1926 usaban el término “enfermedad de Pick” por vez primera (Lipton y Weiner, 2005). Schneider en 1927 describe por primera vez las tres fases clínicas que caracterizan la DFT: Alteración inicial del juicio y de la conducta, aparición de síntomas focales (por ejemplo, la afasia) y un posterior desarrollo de una demencia generalizada (Lipton y Weiner, 2005). Posteriormente, el interés por esta patología menguó y fue considerada una variante de la EA (Serra-Mestres, 1996).

En los años ochenta resurgió el interés hacia esta patología cuando Lund, Brun, y Gustafson en 1986, y Neary y sus colaboradores en 1988 y se le fueron añadiendo más entidades clinicopatológicas al ya de por sí heterogéneo grupo de demencias no-Alzheimer (degeneración corticobasal, DFT con parkinsonismo o DFT asociada a enfermedad de motoneurona), además de varias redefiniciones y red denominaciones a la entidad clínica (Toribio y Morera, 2009). Mesulam en 1982 ya describe una serie de pacientes con trastorno del lenguaje en forma de afasia lentamente progresiva sin ningún tipo de afectación cognitiva ni conductual, al que terminó por denominar afasia

lentamente progresiva sin demencia (Toribio y Morera, 2009). Estos pacientes, a saber de su evolución, terminaron desarrollando una demencia frontal. En 1989, Snowden, Goulding y Neary describieron la demencia semántica, y lo hicieron considerándolo un cuadro de afasia progresiva causado por un déficit selectivo en la memoria semántica (Lipton y Weiner, 2005). Así concluía la descripción de todas las variantes que existen hoy en día cuando nos referimos a la DFT.

No obstante, es en los últimos años cuando se ha producido el mayor progreso en la investigación en la DFT, sobre todo debido al hallazgo de evidencias genéticas debido al descubrimiento de varios genes que provocan la patología (Baker et al., 2006; Hutton et al., 1998), al desarrollo de nuevas técnicas inmunohistoquímicas para que son capaces de detectar nuevas proteínas (Neumann et al., 2006) y nuevas técnicas de neuroimagen que posibilitan un mejor diagnóstico (Alonso- Navarro, Jabbour- Wadih, Ayuso- Peralta, y Jiménez- Jiménez, 2006). El grupo Lund- Manchester (The Lund and Manchester Groups, 1994) llevó a cabo la descripción de los criterios clínicos en el diagnóstico de la DFT, los cuales aportaban principalmente una buena discriminación con respecto a la EA, aunque no establecían el número necesario de síntomas requeridos ni una definición operativa de los mismos. Estos criterios fueron puntualizados posteriormente por otro grupo (Neary et al., 1998), quienes definieron las características clínicas específicas de los tres síndromes principales de la DFT (que veremos posteriormente). Estos criterios fueron estudiados y analizados en profundidad, mostrando una precisión diagnóstica ante- mortem con una sensibilidad del 85 % y una especificidad del 99 % (Knopman et al., 2005). No obstante, se hacían necesarios criterios más funcionales y prácticos, sobre todo para clínicos no expertos en la materia, por lo que McKhann y sus colaboradores (2001) llevaron a cabo una agrupación dentro de la DFT en el que incluía a los síndromes que se caracterizaban por el cuadro precoz de cambio de personalidad o de alteración del lenguaje, todo y ello pese a que no podía discriminar las formas de EA circunscritas a estos últimos síntomas (Toribio- Díaz y Morera- Guitart, 2008). Éstos fueron también los primeros en utilizar la neuroimagen como criterio diagnóstico, aunque aún se carecía de suficientes evidencias sólidas a nivel neurogenético. Recientemente han sido identificados múltiples defectos a nivel genético, así como locis cromosómicos (Ceramí, Scarpini, Cappa, y Galimberti, 2012). Por todo ello, se postularon unos criterios más recientes desarrollados por el grupo de Cairns y sus colaboradores (Cairns et al., 2007) que atienden a los más recientes

avances en genética molecular, bioquímica y neuropatología, aunque hoy en día aún no están lo suficientemente extendidos ni se disponen, en muchos centros, de la suficiente infraestructura para llevar a cabo diagnósticos como los que este grupo postula y no recoge muchos de los avances de los últimos 5- 7 años. Por tanto, los criterios prácticos que hoy en día siguen vigentes son los de McKhann y sus colaboradores, y que son los siguientes:

- 1.- Cambios conductuales o cognitivos que se expresan como:
 - a. Cambios precoces y progresivos de la personalidad, caracterizados como dificultad en controlar la conducta, con respuestas o acciones inadecuadas.
 - b. Cambios precoces y progresivos del lenguaje, con dificultades para expresarse, nominar o acceder al significado de las palabras
2. Estos cambios causan un defecto significativo en la actividad social o laboral y representan una pérdida significativa con respecto al funcionamiento previo.
3. El curso se caracteriza por un comienzo insidioso y pérdida continua de las capacidades.
4. Los efectos descritos no son debidos a condiciones o estados propios del sistema nervioso (por ejemplo, un trastorno cardiovascular), una condición sistémica (por ejemplo, hipotiroidismo) o una condición como consecuencia de un consumo de sustancias.
5. Los defectos no se presentan exclusivamente en el curso de un delirium.
6. El diagnóstico no puede ser atribuido a otras afecciones psiquiátricas (por ejemplo, una depresión) (McKhann et al., 2001, p. 1805, traducido)

No obstante, algunos autores como Rascovsky y sus colaboradores (2007a) ven poca especificidad en la propuesta de McKhann y sus colaboradores (2001) para poderse usar en investigación, mayormente porque no distingue entre los diferentes síndromes que cursan con cuadros afásicos.

Tradicionalmente se ha visto la DFT como una patología que reúne un conjunto de procesos a nivel neuropatológico y que degenera principalmente los lóbulos frontales

y temporales, compartiendo un fenotipo clínico similar con algunas diferencias en base a la localización del trastorno patológico que subyace (Neary, Snowden y Mann, 2005). Igualmente, se han podido objetivar agregados o acumulos de proteínas anómalas en al neuronas y en la glía (Trojanowski y Dickson, 2001), lo que ha servido para entender mejor los mecanismos patogénicos de esta demencia, así como la clasificación de ésta, ya que Cairns y sus colaboradores (Cairns et al., 2007) establecieron sus cuatro subgrupos principales en base a este criterio.

Esta demencia constituye la tercera causa de demencia degenerativa primaria tras la EA y la DCL (Neary et al., 1998; Castellví, Molinuevo, y Blesa, 2003; Scarmeas y Honig, 2004), aunque es la segunda en personas menores de 65 años (Keane, Calder, Hodges, y Young, 2002). Además, la edad de debut se sitúa entre los 45 y los 65 años (con una mayor proporción de casos de debut en torno a los 55- 60 años según Johnson y sus colaboradores -2005a- y una media de edad de 50 años –Cerami et al., 2012-), presentando una prevalencia similar entre ambos sexos y con antecedentes familiares de entre el 30 y el 45 % en algunos estudios (Cerami et al., 2012; Ikeda, Ishikawa, y Tanabe, 2004), pero con una prevalencia de hasta cinco veces mayor en hombres según otros (Ratnavalli et al., 2002). La DFT presenta un índice de prevalencia similar a la EA antes de los 64 años, de forma que supone el 10- 20 % de los casos precoces de demencias (Ratnavalli et al., 2002; Snowden et al., 2001) y el 10 % de los casos antes de los 45 años y otro 10 % de casos después de los 70 (Cerami et al., 2012). Además, un estudio sueco encontró una prevalencia del 3 % en los mayores de 85 años (Gislason, Sjogren, Larsson, y Skoog, 2003). En un estudio poblacional llevado a cabo en Holanda se observó un índice de prevalencia de 3,6/10 en el grupo de 50 a 59 años, 9,4/10 entre los 60 y 69 años y de 3,8/10 entre los 70 y los 79 años, afectando de manera similar a ambos sexos (Rosso et al., 2003a), resultando prevalencias similares a Bird y sus colaboradores (Bird, Knopman, y van Swieten, 2003). Seelaar, Rohrer, Pijnenburg, Fox, y van Swieten (2011) estimaron una prevalencia de 15- 22 personas por cada 100.000, así como una incidencia de 3,5- 4,1 cada igual número de personas de la población general. De esta forma, el inicio de esta demencia es básicamente presenil (Rosen, Lengenfelder, y Miller, 2000) y la prevalencia no parece incrementarse con la edad (Grossman, 2002). Este tipo de demencia permanece incurable, con una media de tiempo de supervivencia que varía en base al subtipo de patología que se padezca, entre los 2 y los 10 años y siendo el subtipo con una menor esperanza de vida (2,3- 3 años) el

asociado con el trastorno por motoneurona (sobre todo la variante conductual) y el que más años el trastorno de Pick, con 10,4 años (Josephs, Knopman, y Whitwell, 2005; Seelaar et al., 2011). Las estimaciones de supervivencia son comparables a las de la EA (Onyike, 2011).

Se han distinguido típicamente cuatro estadios generales en las DFT:

1. Cambios iniciales, inconsistentes y leves. Sería la etapa equivalente a la MCI, donde se puede evidenciar algún episodio de conducta inesperada, anomia o dificultades del habla.
2. Alteración consistentemente progresiva con la cual se inicia el tratamiento sintomático a base de psicotrópicos y donde es frecuente la institucionalización del paciente.
3. Fase de retirada: En esta etapa se dan conductas sin objetivo alguno, una menor necesidad de comunicación, la progresión de la afasia al mutismo y el inicio de la disfagia. Se suele observar la remisión de la mayoría de síntomas conductuales y psiquiátricos, aunque algunas de las conductas sin objetivo (como por ejemplo el bruxismo) puede persistir y predominar básicamente la apatía.
4. Fase grave, avanzada: El paciente permanece encamado, no existiendo apenas comunicación interpersonal y donde requiere de la asistencia integral para las transferencias, ayuda moderada para la alimentación y se hace especialmente prevalente la somnolencia e incontinencia. (Chow et al., 2012; p. 147).

Así, el tratamiento que se pauta (basado en inhibidores selectivos de la recaptación de la Serotonina, antipsicóticos y la Memantina, aunque los inhibidores colinesterásicos también son usados aunque de manera controvertida), en tanto en cuanto la aparición de todos los síntomas da señal de la irreversibilidad de la patología, es de carácter paliativo (Kerchner, Tartaglia, y Boxer, 2011).

Pese a que la mayoría de casos son espontáneos, el 30- 40 % tienen una historia familiar positiva (Josephs, 2007; Sikkink, Rollinson, y Pickering- Brown, 2007) y se han identificado muchas variantes autosómicas dominantes. No obstante, las

degeneraciones lobares frontotemporales, y sobre todo la DFT en particular, siguen siendo patologías infradiagnosticadas y mal diagnosticadas.

Al parecer, los traumatismos craneoencefálicos y enfermedades tiroideas pudieran constituir factores de riesgo especialmente importantes en la DFT (Rosso et al., 2003b).

Inicialmente, las diferentes formas de presentación de la degeneración lobar frontotemporal era subclasificada en 3 presentaciones clínicas comunes (Grossman, 2002; Hodges et al., 1999; Kertesz, 2003; Kertesz, 2005; Neary et al., 1998): El perfil clínico o demencia frontotemporal variante frontal (Gustafson, 1992; Neary et al., 1998), la afasia progresiva primaria no fluente –APNF- (Weintraub, Rubin, y Mesulam, 1990) y la demencia semántica (Hodges, Patterson, Oxbury, y Funnell, 1992; Neary et al., 1998; Snowden, Neary, Mann, Goulding, y Testa, 1992). Todas ellas se caracterizan por tener un insidioso inicio, así como una gradual progresión, y en la práctica clínica el diagnóstico viene basado en el síntoma predominante, que suele ser el más útil a la hora de categorizar los tipos de déficits que el paciente tiene riesgo de padecer (Kipps et al., 2008). Estudios más recientes incluyen la degeneración corticobasal (DCB) como una cuarta variedad de la DFT (Libon et al., 2007), en la que concurren signos asimétricos de tipo extrapiramidal y cortical, la apraxia límica, el síndrome de la mano extraña, la rigidez y la distonía (Mathew, Bak, y Hodges, 2012). Algunos autores sugieren que ésta debe incluirse, junto con otras variantes que al parecer se solapan, dentro del denominado complejo de Pick (Kertesz, 2003).

Además, Gorno- Tempini y sus colaboradores (Gorno- Tempini et al., 2004) describían hace poco una tercera variante dentro de los subtipos ligados a los déficits del lenguaje pero que no cumplía los criterios diagnósticos de la APNF ni la demencia semántica y que vino a llamarse variante logopénica/fonológica. Éstos presentan un habla con frecuentes pausas y el deterioro en la denominación, quedando preservada la gramática, la velocidad motora y el conocimiento semántico. La repetición, no obstante, sufre un profundo deterioro, al igual que las cadenas de palabras y la comprensión de instrucciones complejas, manteniéndose preservada la repetición de palabras sueltas y órdenes individualmente explicitadas. Esto ha sido atribuido a la merma en las capacidades de la memoria de trabajo, debido al deterioro del bucle fonológico (Gorno- Tempini et al., 2008). Pero no sólo eso, ya que este grupo también parece mostrar un

patrón diferente en cuanto a la atrofia que presentan, que se da a nivel de las conexiones temporoparietales. Por esto, es creciente la literatura postulando que esta variante es, de facto, un subtipo de la EA en su presentación atípica (Gorno- Tempini et al., 2004; Mesulam et al., 2008; Rabinovici et al., 2008). Además de la DCB y la patología de la motoneurona ya analizadas, otro síndrome típico asociado con las demencias del lóbulo frontotemporal es la parálisis supranuclear progresiva (Josephs et al., 2011), que cursa con un síndrome acinésico simétrico, rigidez axial con caídas, y una parálisis vertical de la mirada (Josephs et al., 2011).

Pese a todo esto, a día de hoy imperan los criterios diagnósticos de McKhann y sus colaboradores (McKhann et al., 2001), por los cuales existen tres grandes subtipos dentro de las demencias lóbares frontotemporales, que será la clasificación que usemos.

Poca literatura se ha dedicado a identificar medidas a nivel neuropsicológico que pudieran distinguir los diferentes subtipos de DFT (Forman et al., 2006; Grossman y Ash, 2004; Hodges et al. 1999; Kramer et al., 2003; Perry y Hodges, 2000), aunque existen estudios que han conseguido diferenciar estos subtipos (Hodges et al., 1999). Por todo esto y a la vista de la literatura científica actual, aún queda pendiente desarrollar suficiente evidencia para poder diferenciar la DFT de otras patologías neurodegenerativas, así como para diferenciar los subtipos de esta patología entre sí (Rosness, Haugen, Passant, y Engedal, 2008). Sea como fuere, en los últimos estadios, en todos los subtipos están presentes las disfunciones tanto a nivel conductual como a nivel lingüístico (Cairns et al., 2007) y en el punto final suele coincidir la afectación frontal con la temporal, así como de los sistemas piramidales y extrapiramidales (Kril y Halliday, 2011).

Las alteraciones que presentan pueden tener una gran variabilidad, que dependan en gran medida de las áreas prefrontales que hayan sido afectadas (Mega y Cummings, 1994; Snowden et al., 2001): Por un lado, encontramos la afectación a nivel dorsolateral, con déficits de tipo disejecutivo, pseudodepresivo o de la convexidad dorsal, evidenciándose una apatía, pérdida general de interés sobre las actividades y la volición, una marcada pérdida de emociones a nivel social y una menor respuesta a estímulos dolorosos; por otro lado, podemos encontrar daños a nivel orbitomedial y orbitofrontal, con pacientes desinhibidos, hiperoralidad, pseudomanías o pseudopsicopatías, una mayor preferencia por alimentos dulces, respuestas sensoriales

exageradas, conducta motora repetitiva (conductas estereotipadas o ritualizadas que tienden a incluir la repetición de historias o frases, colección o acumulación y organización repetitiva de objetos) y por último, con la zona mesiofrontal afectada. Suele completarse el cuadro clínico de la DFT con la pérdida progresiva de la capacidad para la expresión del lenguaje acompañada de ecolalias, perseveraciones y alteraciones de la denominación y la escritura. Además, es típica la preservación de la memoria hasta etapas avanzadas (Toribio- Díaz y Morera- Guitart, 2008). No obstante, estudios recientes han llegado a establecer dos diferentes tipos de DFT clínico, diferenciando aquella que afecta más directamente sobre la conducta donde la atrofia más prominente se encuentra en el lóbulo frontal, en comparación con el temporal y la atrofia se da de manera bilateral, notándose en mayor medida en el hemisferio derecho (Perry et al., 2006; Rosen et al., 2002a).

Los pacientes con DFT obtienen mejores puntuaciones tanto en tareas de reconocimiento como de recuerdo (Glosser, Gallo, Clark, y Grossman, 2002) y no presentan el rápido olvido que se da en la EA. Se cree que las dificultades mnésicas que experimentan las personas con DFT pueden deberse posiblemente a estrategias ineficientes de recuperación de la información más que a una amnesia per se (Pasquier, Grymonprez, Lebert, y van der Linden, 2001). Sin embargo, otro estudio halló que lo verdaderamente defectuoso era la codificación de la información más que la recuperación (Glosser et al., 2002), tanto que decidir en una tarea si el estímulo presentado es novedoso o repetido les resulta a veces un gran reto (Simons et al., 2002). La memoria a nivel espacial, sin embargo, parece preservarse, al contrario de lo que sucede en la EA, donde ambas de estas capacidades se muestran deterioradas. No obstante, aún permanecen las dificultades para distinguir una y otra, incluso aunque presenten síntomas conductuales, ya que algunos pacientes con DFT también padecen los síntomas de una amnesia verdadera (Caine, Patterson, Hodges, Heard, y Halliday, 2001). De esta forma, utilizar medidas de precisión de las tareas es una estrategia muy usada en la evaluación neuropsicológica a la hora de distinguir entre la EA y la DFT, aunque la realidad demuestra que carece de especificidad porque ambas provocan rendimientos bajos y la etiología es completamente diferente. De hecho, el análisis de los diferentes tipos de errores que cometen los pacientes con ambas patologías ha resultado interesante, de manera que el pensamiento concreto y la interpretación, la perseveración, la confabulación y la pobre organización han sido los rasgos

responsables a la hora de diseñar el perfil típico en un paciente con DFT en las tareas neuropsicológicas, y repercuten en los déficits a nivel conductual y psiquiátrico (Thompson, Stopford, Snowden, y Neary, 2005).

Algunos estudios muestran déficits en la memoria de trabajo medida mediante los dígitos inversos (Boone et al., 1999; Graham et al., 2005; Gregory, Orrell, Sahakian, y Hodges, 1997; Gregory et al., 2002; Kramer et al., 2003; Pasquier et al., 2001; Rahman, Sahakian, Hodges, Rogers, y Robbins, 1999a; Rosen et al., 2002b; 2004a), mientras otros no encuentran este deterioro (Hodges et al., 1999; Perry y Hodges, 2000) ni tampoco en la memoria de trabajo espacial (Rahman et al., 1999a).

El control inhibitorio se ha visto que también presenta déficits en el caso de pacientes con DFT (Perry y Hodges, 2000; Rosen et al., 2004a), incluso en fases tempranas de la enfermedad (Lough, Kipps, y Triess, 2005), de forma que muchas veces llegan a apostarse todo lo que tienen en la decisión que hayan tomado (tomando también decisiones poco prudentes y con mucho riesgo, pese a que el tiempo de decisión fuera significativamente más alto que en pacientes sin ninguna patología, como se observa en otros pacientes con lesiones en áreas orbitofrontales, según Rogers y sus colaboradores -1999-) e incluso a mostrar una incapacidad para tener en cuenta aprendizajes con estímulos previos (Rahman, Robbins, y Sahakian, 1999b). El riesgo que corren no es simplemente un reflejo de una conducta meramente impulsiva, ya que paradójicamente las personas afectadas con DFT necesitan apostar de forma que se minimice precisamente el riesgo, lo que evidencia una conducta reflexiva y no tan impulsiva como pudiera creerse a priori.

En tareas de planificación también suelen presentar déficits (Carlin et al., 2000; Rahman et al., 1999a; Rosen et al., 2002a) y en las de toma de decisiones y cambios (Diehl et al., 2005; Lough et al., 2005; Miller et al., 1991; Neary et al., 1998; Perry y Hodges, 2000; Rahman et al., 1999a; Snowden et al., 2003). No obstante, en algunas de éstas rinden igual de mal que las personas con EA (Kramer et al., 2003) y en algunos subtipos de tareas ejecutivas (el número de movimientos necesarios para completar correctamente la Torre de Londres) hay algún estudio que no observa déficits más que en la velocidad de ejecución de la tarea (Rahman et al., 1999a).

El hecho de que las personas que padecen DFT presenten afectaciones en áreas ventromediales provoca cierto interés en el hecho de que pueda ser signo de que estén alterados ciertos componentes de la cognición social, como por ejemplo la teoría de la mente. Este quedó demostrado con el trabajo de Gregory y sus colaboradores (Gregory et al., 2002), ya que objetivaron afectaciones tanto en el orden primario como en el secundario de esta área. Snowden y sus colaboradores llevaron a cabo un estudio donde observaron que las personas con DFT eran más propensas que las controles y que las que padecían la enfermedad de Huntington a la hora de cometer errores de omisión y para dar respuestas concretas inadecuadas en una tarea de interpretación de dibujos. Además, usaban pocos verbos indicando estados mentales, lo que no se podía asociar con el deterioro en la fluidez verbal. Una vez más, vieron lo que otros autores ya hallaron (Bak, O'Donovan, Xuereb, Boniface, y Hodges, 2001; Cappa et al., 1998; Rhee, Antiquena, y Grossman, 2001), y es que el número de verbos era anormalmente reducido. El rol de las funciones ejecutivas en la ejecución de algunas tareas no queda aún muy clara (Lough et al., 2005), además de que éstas comportan el riesgo de enmascarar déficits más específicos de la teoría de la mente (Snowden et al., 2003), sobre todo si éstos son severos. Pese a que la habilidad para procesar las normas sociales contravenidas viene asociado con las funciones ejecutivas, el conocimiento acerca de las normas sociales parece permanecer inalterado en estos pacientes (Lough et al., 2005). Lo que sí resulta objetivamente alterado es la habilidad para juzgar la severidad de contravenir cada norma social (moral versus convencional), ya que éstos tienden a juzgar de igual manera cualquier violación de una norma social, sea cual sea ésta.

La función visuoespacial suele permanecer intacta en el caso de las personas con DFT hasta estadios tardíos de la patología (Barber, Snowden, y Craufurd, 1995; The Lund and Manchester Groups, 1994; Varma et al., 1999), todo ello pese a que la incapacidad de organizarse puede hacer bajar estas puntuaciones. En las pruebas de span espacial y memoria de trabajo en esta área, personas con DFT moderados rinden de manera similar a como lo hacen las personas sanas (Rahman et al., 1999b). No obstante, tienden a rendir algo más lentos que aquellos que lo hacen sin deterioro cognitivo.

En cuanto a lo que a medidas de la personalidad se refiere, al parecer las personas afectadas de DFT tienen una menor capacidad de reconocer respuestas

emocionales en los demás, así como una falta de empatía (Jurado et al., 2013). Esto ha sido demostrado mediante estudios que analizaban la capacidad de éstos de tomar diferentes perspectivas en una misma situación, así como la preocupación empática sobre los demás que se vio estaba más dañada en pacientes con variantes de la enfermedad condutuales (Lough et al., 2005; Rankin, Kramer, y Miller, 2005b). Las personas con demencia semántica, en cambio, parecían estar también afectadas en estas áreas, pero reflejando una mayor indiferencia hacia los demás a nivel emocional y cognitivo. Sorprendentemente, las personas con EA no se vieron deterioradas en su capacidad empática, lo que postula una posible estructura subyacente dedicada exclusivamente a esta capacidad. Siguiendo con variables a nivel emocional, los pacientes con DFT tienen una notable incapacidad para reconocer expresiones emocionales en los demás, especialmente la furia, la tristeza y el asco (Keane et al., 2002; Lavenu, Pasquier, Lebert, Petit, y van der Linden, 1999; Lough et al., 2005). No obstante, los resultados se tornan inconsistentes en estudios a longitudinales donde los pacientes con EA sí muestran deterioro, pero no lo DFT (Lavenu y Pasquier, 2005). En otros dos estudios (Rosen et al., 2004b; Lough et al., 2005) el reconocimiento del miedo también estaba deteriorado. Un teste auditivo en el que había que identificar la emoción que transmitían las voces demostró un deterioro similar en el reconocimiento de enfado y tristeza, pero además objetivaban también problemas en los de alegría y sorpresa (Keane et al., 2002).

Por otro lado, las personas con DFT parecen mostrar una mayor tendencia a la sumisión, quizás como expresión de la apatía que caracteriza a la patología. Por el contrario, se ha visto que pacientes con demencia semántica presentaban una mayor insensibilidad (Rankin, Kramer, Mychack, y Miller, 2003). Además, todos los pacientes con DFT mantienen sus disfunciones a nivel de personalidad más rígidamente que lo hacen aquellos con EA, existiendo una correlación entre el volumen en el córtex orbitofrontal y la “agradabilidad” (Rankin et al., 2004). Esta desintegración del sentido del “yo”, expresado mediante la conducta, la ropa, las ideas religiosas se da pese a que el paciente sigue teniendo el conocimiento de su propia personalidad premórbida (Miller et al., 2001). Estos y otros comportamientos socialmente incorrectos han sido asociados con la Hipoperfusión frontotemporal derecha (Mychack, Kramer, Boone, y Miller, 2001). No obstante, aunque la afectación a nivel cerebral nunca es simétrica, tampoco lo es de manera unilateral (Chan et al., 2001; Seeley et al., 2005; Thompson,

Patterson, y Hodges, 2003). Pero estos rasgos de personalidad parecen no limitarse al espacio post diagnóstico, ya que al parecer las personas que desarrollan DFT parecen previamente ya tener rasgos de personalidades cerradas de manera premórbida (Rankin et al., 2005a).

Uno de los criterios de exclusión más usados es la de la presencia de déficits graves en la memoria episódica, aunque cabe destacar que entre el 10 y el 15 % de todos los pacientes con DFT también padecen esta disfunción, padeciendo amnesia grave (Jurado et al., 2013), siendo del 8 % en estadios iniciales (Hodges et al., 2004), evidenciando sobre todo déficits en tareas de memoria verbal (Rosen et al., 2002b). Por eso, la diferenciación con respecto a la EA puede ser problemática en pacientes vivos, ya que ambas comparten síntomas y pueden llegar a ser indistinguibles. Además, a nivel neuropatológico también pueden llegar a compartir afectaciones (Méndez, Joshi, Tassniyom, Teng, y Shapira, 2013).

3.1.2.1. Variante conductual de la DFT

En los últimos años se ha avanzado mucho en la investigación de la descripción de la variante conductual de la DFT, pero sin embargo aún hoy el diagnóstico de éste sigue siendo un reto (Rascovsky et al., 2011). Y es que este subtipo de la DFT cursa con un cuadro sintomático muy similar en algunos aspectos que la EA, aunque la disfunción ejecutiva y los cambios de comportamiento son más característicos de este tipo de DFT en estadios tempranos (Rascovsky, Salmon, Hansen, Thal, y Galasko, 2007b).

El perfil clínico o la propiamente denominada DFT, además de ser el síndrome clínico más frecuente, se caracteriza por la disfunción ejecutiva con cambios en la personalidad, hasta el punto de que quien la padece puede llegar a comportarse como otra persona o incluso acentuar notablemente ciertos rasgos de su carácter. Se dan, además, trastornos de conducta a nivel social e interpersonal y la apatía y/o desinhibición (Neary et al., 1998; Rohrer, 2011). Por si todo esto fuera poco, los pacientes con este tipo de DFT pueden sufrir deterioro en la capacidad de insight (Kipps et al., 2008). No obstante, sólo unos pocos pacientes con DFT suelen presentar todos los síntomas o tener afectadas todas las áreas mencionadas durante las fases iniciales de la enfermedad (Mendez y Perryman, 2002). De esta manera, el síntoma más prevalente en la DFT de tipo conductual en fases iniciales es la desinhibición, particularmente

prevalente en los pacientes con afectación predominante en áreas frontales y temporales del hemisferio derecho según algunos autores (Edwards- Lee et al., 1997; Lindau, Almkvist, y Kushi, 2000) y con la atrofia del área orbitofrontal según otros (Zamboni et al., 2008). Así, estos pacientes pueden actuar de manera impulsiva, sin pensar en las consecuencias de sus actos, así como con poco tacto o presentando conductas sociales especialmente salientes. De igual manera, comentarios sexuales fuera de lugar o incluso vulgares son comunes, aunque se da de manera independiente a la aparición de la hipersexualidad. Además, en muchos casos se refieren usos de pornografía o líneas eróticas, a menudo con consecuencias financieras importantes, aunque paradójicamente también se objetivan en la mayoría de los casos una libido reducida (Miller, Darby, y Swartz, 1995).

Los cambios conductuales referidos parecen incrementarse en los estadios iniciales de la demencia, pero ir remitiendo a medida que va avanzando ésta. De hecho, algunos autores establecen este punto de inflexión en algún punto entre los estadios 2 y 3, momento que vendría marcado por la transición entre el empeoramiento de las alteraciones neuropsiquiátricas y conductuales y el declive hacia la apatía, que ocurre en torno a los 4- 7 años desde el inicio de la DFT (Chow et al., 2012). Pero como ya sucediera con la EA, en esta demencia también se hayan descritos casos con evoluciones progresivas rápidas que tardan pocos años en deteriorarse completamente, a la par que otros apenas aparentan cambios al cabo de 10 años desde el inicio (Hornberger, Shelley, Kipps, Piguet, y Hodges, 2009).

El síndrome apático, también habitual en este tipo de demencias, puede venir asociado a la atrofia del cíngulo anterior (Zamboni et al., 2008). Los síntomas disejecutivos, a su vez, vendrían dados por la atrofia dorsolateral prefrontal (Huey et al., 2009).

Estos pacientes violan habitualmente las normas sociales con, además de comentarios sexuales inapropiados como hemos mencionado con anterioridad, robos, orinar en público y conductas similares (Miller et al., 1991). La conducta alimentaria también puede sufrir cambios considerables, volviéndose personas glotonas y, en consecuencia, viendo incrementando su peso. No sólo eso, ya que los modales a la hora de comer suelen verse deteriorados, cogen comida de otros comensales, amontonan comida de manera inapropiada haciendo montañas o se llenan la boca de toda la comida

del plato que pueden. También pueden necesitar comer de manera compulsiva o empezar la ingesta precipitadamente, además de comenzar a mostrar estereotipias alimentarias (querer comer de manera restrictiva sólo determinados alimentos, que son sus favoritos, en todas las comidas del día), negarse a probar nuevos alimentos, convertirse en vegetarianos o muchos otros cambios relacionados con la función alimentaria. A medida que la patología lobar temporal va avanzando, el conocimiento semántico acerca de los alimentos se ve mermado, dando lugar a selecciones de comida estrafalarias: Usar el zumo de naranja como una salsa, comer comida solo parcialmente descongelada o con moho debido a su mal estado, entre otras muchas conductas (Kipps et al., 2008). Seeley, Zhou, y Kim (2012) utilizaron la metáfora del coche para referirse a esta variante de la DFT: Es como si se hubieran roto tanto el pedal del acelerador (por la apatía y falta de motivación general que los pacientes presentan), como también el del freno (dada la incapacidad de inhibición conductual).

Por otro lado, también pueden presentarse cambios en los valores y en las creencias religiosas (Miller et al., 1991; Rankin et al., 2003; Rankin, Baldwin, Pace-Savitsky, Kramer, y Miller, 2005a; Rankin et al., 2005b). Muchas veces muchos de estos cambios son confundidos como síntomas psiquiátricos o como parte de una crisis vital (Wittenberg et al., 2008a). Conductas estereotípicas más allá de las de la conducta alimentaria o rituales como preocupaciones y necesidad de contar o mirar continuamente el reloj, escoger de manera sistemática la misma actividad de tiempo libre, comer repetidamente la misma comida o la adherencia rígida a la rutina constituyen síntomas más habituales en la DFT que en la EA (Nyatsanza et al., 2003). Conductas motóricas simples y estereotipadas como pudieran ser los gruñidos, zumbidos, relamerse continuamente los labios, frotamientos repetidos de manos o tocarse una y otra vez los pies pueden verse en el 75 % de los casos con una apatía prominente (Snowden et al., 2001). Vagar de manera errante o con una ruta siempre fija es habitual en pacientes que padecen DFT de variante conductual. Además, en algunos casos se muestran estereotipias más elaboradas y complejas como usar lemas o eslóganes continuamente como muestra de estereotipias verbales, dar palmadas repetitivas sobre un mismo ritmo, lo que puede verse no sólo en la DFT de tipo conductual, sino también en las demencias semánticas, siendo incluso más prevalentes en estas últimas (Kipps et al., 2008).

Cierta dejadez sobre el autocuidado y sobre otras actividades de la vida diaria suele ser habitual en pacientes con DFT, lo que refleja la combinación entre la apatía, la despreocupación y el pobre juicio que tienen. En consecuencia, se ha observado una peor funcionalidad en este tipo de demencias que en la EA (Rosen et al., 2004a). Esto provoca que, en ausencia de algún cuidador o tutor, el estado de su entorno sea mísero, con los consecuentes problemas y altercados con vecinos e incluso con la autoridad. Además, su incapacidad para manejar asuntos financieros provocan que estos pacientes sean susceptibles de ser engañados por terceras personas, además de ser más propensos a generar deudas sin ser completamente conscientes de las consecuencias de las mismas (Kipps et al., 2008).

Como antes hemos reseñado, a menudo este tipo demencia y específicamente esta variante de la DFT es confundida tanto con un trastorno a nivel psiquiátrico como con la EA, al tiempo que otros son considerados como personas “normales”. Pero el diagnóstico temprano y certero de esta patología es especialmente importante, dada la implicación de la heredabilidad, el pronóstico, el tratamiento e intervención sobre la misma, y el manejo de los pacientes (Rascovsky et al., 2011).

Estos pacientes suelen acudir a pedir ayuda profesional cuando toman consciencia de la disfunción mnésica que padecen o cuando el cuidador principal se da cuenta de la misma, pero para entonces los trastornos a nivel conductual suponen mayores problemas que los propiamente mnésicos. Con frecuencia los déficits de memoria son el resultado de la apatía, la inatención o el efecto del déficit a nivel semántico que padece el paciente en cuanto a palabras y conceptos. Pese a que los síntomas amnésicos son más propios de la EA, sobre todo en fases iniciales, algunos autores coinciden en objetivar la presencia del trastorno mnésico en memoria episódica en el inicio de la DFT (Binetti, Locascio, Corkin, Vonsattel, y Growdon, 2000; Caine, et al., 2001; Graham et al., 2005; Hodges y Miller, 2001; Hodges et al., 2004; Pasquier et al., 2001; Rosen et al., 2002a). No obstante, en la práctica se ve que ésta puede venir deteriorada por el déficit en el registro o la ineficiente recuperación de la información, viniendo ambas influidas por la reducida atención o el pobre esfuerzo del paciente (Pasquier et al., 2001). Sea como fuere, el valor predictivo que síntomas mnésicos pueden tener no es alto, ya que es un síntoma poco específico tanto desde lo que los pacientes refieren como de lo que informan sus propios cuidadores en cuanto a la heterogeneidad de síntomas. Pese a que se ha constatado que muchos pacientes con

quejas primarias de déficits en esta área tienen más probabilidades de que la patología que padecen sea la EA, este criterio diagnóstico tiene una pobre especificidad en el diagnóstico diferencial para con la DFT (Varma et al., 1999), siendo los síntomas mnésicos poco discriminatorios. Por otro lado, la ausencia de amnesia severa incrementa la probabilidad de que la patología del paciente sea una DFT (Rosen et al., 2002b).

A nivel de empatía existe una diferencia entre la referida a aspectos emocionales y a los demás, ya que es ésta la que se ve afectada en la DFT, manifestada mediante el egoísmo o cierta insensibilidad ante la vergüenza (Perry et al., 2001). Además, a nivel emocional también se ve afectada la capacidad de expresión al igual que se ve deteriorado el reconocimiento de emociones en los demás (Lavenu et al., 1999; Snowden et al., 2001), hasta el punto de que no son capaces ni de reconocer el enfado en los demás ni de responder al mismo. Por esto, el embotamiento a nivel emocional se va tornando cada vez más particularmente común a medida que va progresando la demencia (Mendez y Perryman, 2002). La depresión no es habitual en la DFT de tipo conductual, pero no así en la demencia semántica. Lo que sí es común son síntomas de irritabilidad, conducta agresiva y una inusual frialdad emocional (Rankin et al., 2003).

Se ha sugerido la posible distinción de esta variante de la DFT en los subtipos apático y desinhibido, en base a cuál de los dos síntomas aparece primariamente, aunque la realidad práctica demuestra que ambos terminan por coexistir y no parece tener ninguna utilidad esta diferenciación. Además, se ha reconocido un tercer subtipo denominado síndrome estereotipado- compulsivo (Seelaar et al., 2011).

Los síntomas disejecutivos suponen otro aspecto idiosincrásico, dentro de los cuales encontramos una deteriorada capacidad organizativa, de planificación y de orientación hacia la consecución de logros, que están presentes no sólo en la DFT sino también en la EA, y vienen estrechamente ligados con la severidad del trastorno. De hecho este es uno de los problemas principales que hacen no discernir de manera apropiada entre DFT conductual y EA, ya que la apatía pudiera estar subyaciendo a la pobre capacidad de juicio de estas personas y, consiguientemente, derivando en estos síntomas psiquiátricos (Bozeat, Gregory, Ralph, y Hodges, 2000).

En habilidades lingüísticas tales como la fluencia semántica y fonémica, estos pacientes presentan dificultades sin llegar a presentar problemas en el área sintáctica, fonológica o semántica (Hodges et al., 1999; Pasquier, Lebert, Grymonprez, y Petit, 1995; Rosen et al., 2004a; Snowden, Griffiths, y Neary, 1996; Wicklund, Rademaker, Johnson, Weitner, y Weintraub, 2007). Además, las habilidades lingüísticas parecen permanecer relativamente intactas (Hodges et al., 1999; Perry y Hodges, 2000; Thompson et al., 2005). No obstante, sí que existen algunos estudios donde se recoge un desproporcionado déficit en cuanto a la comprensión de verbos (acciones) en comparación con los nombres (objetos) en pacientes con DFT (Cappa et al., 1998; Rhee et al., 2001; Snowden et al., 2003). Además, también se objetivan déficits en la fluidez verbal en cuanto a la reducción o enlentecimiento de la producción lingüística (Elfgren, Passant, y Risberg, 1993; Gregory et al., 1997; Mathuranath, Nestor, Berrios, Rakowicz, y Hodges, 2000; Perri et al., 2005; Rosen et al., 2002b), sobre todo en lo que a la fluidez de letras se refiere.

Tal y como ya hemos podido observar, los síntomas a nivel cognitivo no son tan pronunciados como lo son los conductuales, sobre todo en etapas iniciales, cuando los pacientes rinden dentro de los límites de la normalidad en los tests neuropsicológicos. Los cambios en la conducta social, la pérdida de empatía y la alteración de la percepción social son signos tempranos y consistentes con esta variante de la DFT (Cerami et al., 2012). A medida que la patología avanza, el número y la intensidad de los déficits va en aumento, evidenciándose el deterioro cognitivo, especialmente centrado en las funciones ejecutivas (Diehl- Schmid, Pohl, Perneczky, Forstl, y Kurz, 2006; Hodges et al., 1999; Kramer et al., 2003). Los cambios en la conducta interpersonal pueden ser un buen indicador de la progresiva desintegración que se produce en los circuitos neurales relacionados con la cognición social, la regulación de las emociones, motivaciones y la toma de decisiones (Piguet, Hornberger, Moishi, y Hodges, 2011).

Aún y todo, existen muchas dificultades a la hora de cuantificar con criterios descriptivos las características de esta variante de la DFT, pese a que se han hecho muchos intentos por hacerlos operativos (Rankin et al., 2005b). El diagnóstico es sencillo cuando se presentan numerosos déficits a nivel clínico, pero puede resultar especialmente difícil en los estadios iniciales de la demencia, ya que el inicio de los síntomas es insidioso y gradual, y debe representar un cambio sustancial con respecto

al funcionamiento premórbido (Kipps et al., 2008). La apatía que manifiestan los pacientes (mostrado como pasividad, desinterés o retraimiento social) es el problema más común, y provoca deterioro en las actividades de la vida diaria (Gregory, 1999; Kertesz, Davidson, y Fox, 1997; Mendez y Perryman, 2002; Pijnenburg, Gillisen, Jonker, y Scheltens, 2004). Además, como todos los síntomas iniciales que se suelen presentar responden más a patrones psiquiátricos más que neurológicos (incluso en técnicas de imagen estructural) y/o cognitivos (Gregory, Serra- Mestres, y Hodges, 1999; Wittenberg et al., 2008a), estos pacientes suelen ser habitualmente diagnosticados de manera errónea de trastornos psiquiátricos, a menudo en forma de depresión o trastornos de la personalidad (Cerami et al., 2012; Rankin et al., 2008; Rosness et al., 2008).

La falta de insight en la DFT es un rasgo diferencial, ya que es habitual en la variante conductual, pero no en las variantes lingüísticas, quienes reconocen sus déficits. Muchos pacientes con DFT no reconocen tener ningún déficit, por lo que más de un tercio no refieren problemas en el momento de ser evaluados, presentando una menor tasa de quejas somáticas y olvidos, que pueden ser la forma de adherirlos al tratamiento y a que cooperen (Pijnenburg et al. 2004). Por esto, es mejor entrevistar de manera separada a paciente y cuidador, y confrontar al primero con su problemática una vez existe la completa seguridad de los problemas existentes (Kipps et al., 2008).

Pacientes con este tipo de DFT pueden obtener puntuaciones normales en los test neuropsicológicos de memoria, lenguaje, atención y habilidades visuoespaciales, pero recientes estudios han visto que otras variables como el procesamiento de las emociones (Kipps, Nestor, Acosta- Cabronero, Arnold, y Hodges, 2009), la cognición social (Torralva, Roca, Gleichgerrcht, Bekinschtein, y Manes, 2009), la teoría de la mente (Gregory et al., 2002) o la toma de decisiones complejas (Torralva et al., 2007) pueden ser más sensibles e incluso pueden llegar a evidenciar déficits en estadios precoces de la enfermedad, todo ello pese a que la batería cognitiva resulte rigurosamente normal (Wittenberg et al., 2008a). Al hilo de esto, se ha descrito a un subgrupo de pacientes con esta variante de la DFT pero que no progresa o que lo hace de manera anormalmente lenta, así como no presentan atrofas estructurales ni hipometabolismo hasta muchos años después de haberse iniciado la demencia. Así, los cambios conductuales parecen ir progresando, pero no se hallan cambios cognitivos medibles, teniendo incluso una esperanza de vida normal, lo que lleva a no

establecerse la necesidad de realizar autopsia anatomopatológica alguna, desconociéndose consiguientemente la patología que subyace. Algunos autores hipotetizan con el hecho de que puedan ser trastornos del neurodesarrollo o neuropsiquiátricos independientes al neurodegenerativo que provoca la DFT, pudiendo padecer trastornos de Asperger descompensados, de la personalidad, algún síndrome de tipo bipolar leve o alguno neuropsiquiátrico que provoca una severa disfunción en la red orbitofronto –amigdalino- polar (Seelar et al., 2011). Además, se debe tener en cuenta que algunas patologías psiquiátricas como la depresión o la esquizofrenia comparten con esta variante de la DFT muchos síntomas.

Pese a que aún no existen evidencias concluyentes, la mencionada “Teoría de la Mente” viene siendo un área en la que se está trabajando en los últimos años, ya que parece residir en las áreas cerebrales que se saben dañadas en la DFT (Carrington y Bailey, 2009; Sommer et al., 2007). Así, numerosos estudios recientes parecen encontrar interesantes hallazgos en esta materia que, por ser reciente (y posterior al diseño y ejecución de la batería neuropsicológica del presente trabajo) y no estar respaldada aún de suficiente evidencia científica, no pormenorizaremos. Se cita en este trabajo con el fin de que se tenga en cuenta en futuras investigaciones y, sobre todo, en el diseño de programas de intervención que impliquen personas con DFT de tipo conctual, pudiéndose consultar para mayor información el reciente metaanálisis llevado a cabo por Henry, Phillips, y von Hippel (2014).

Esta variante de la DFT ha venido siendo asociada con patrones de atrofia a nivel frontal, aunque se han descrito numerosos subtipos con diferentes patrones neuroanatómicos con implicación frontal, temporal y parietal: Frontal dominante, temporal dominante, frontotemporal y temporofrontoparietal (Rohrer, 2011). Un estudio reciente objetivó la aparición simétrica de la atrofia en el 65 % de los casos, aunque un 20 % presentaba asimetría de predominio izquierdo y el 15 % restante del contrario. Aunque los tres grupos no diferían clínicamente entre sí, se hallaron diferentes etiopatogenias a nivel de mutaciones genéticas (Whitwell et al., 2013). Inicialmente la degeneración se inicia localmente en el cíngulo anterior pregenual y frontoinsular, además de en el córtex dorsomedial prefrontal, polo frontal, el núcleo estriado y el tálamo (Seeley et al., 2012). De hecho las disejecuciones parecen ser sensibles a anomalías en este córtex prefrontal dorsolateral (Duncan y Owen, 2000). Otros autores hipotetizan el posible inicio anatomopatológico de la enfermedad en el área

orbitofrontal y en la corteza superior medial frontal (Broe et al., 2003; Kril y Halliday, 2011), siguiendo silogismos basados en que lesiones en estas áreas han sido asociadas con disfunciones de la conducta social y de la emoción (Hornak et al., 2003). Sea como fuere, lo que sí queda claro que la DFT de tipo conductual va extendiéndose espacialmente a regiones adyacentes orbitales y dorsolaterales, acaparando finalmente el lóbulo parietal (Seeley et al., 2012).

A saber de las limitaciones que ofrecen los criterios diagnósticos más ampliamente usados hasta el momento y analizados con anterioridad, recientemente se han desarrollado unas guías revisadas para el diagnóstico de esta variante de la DFT (Rascovsky et al., 2011), que parecen ofrecer una mayor sensibilidad con respecto a las establecidas por Neary y sus colaboradores (1998). Además, parece presentar una mayor flexibilidad que permite recoger la alta heterogeneidad clínica en cuanto a la presentación inicial, esperando que mejoren la identificación del síndrome, sobre todo en los estadios iniciales donde se sabe que el tratamiento es más efectivo (Rascovsky et al., 2011). Nosotros no tendremos en cuenta estos criterios, ya que cuando los pacientes que componen la muestra fueron diagnosticados aún no existían estos criterios y fueron usados los de McKhann y sus colaboradores (2001).

3.1.2.2. Variante lingüística de la DFT

El término Afasia Progresiva Primaria (APP) fue acuñado en 1982 por Mesulam y engloba un heterogéneo grupo de enfermedades con distintos perfiles clínicos y sustratos patológicos que le subyacen (Leyton et al., 2011). Se caracteriza por una pérdida de forma gradual y progresiva de las funciones lingüísticas, mientras se observa una relativa preservación de los demás dominios cognitivos y la funcionalidad en las actividades de la vida diaria, al menos durante aproximadamente los primeros dos años desde el inicio del deterioro (Harciares y Kertesz, 2011). Después se distinguieron los dos patrones clínicos en los que subdividimos estas APP: El fluente y el no fluente.

3.1.2.2.1. Afasia progresiva no fluente (APNF)

La variante no fluente de las DFT, la APNF (también conocida como variante agramática), supone una afasia de tipo expresivo (déficit del habla a nivel motorico) con mucha dificultad para poder encontrar palabras (anomia), un marcado agramatismo (menos grave que en las afasias secundarias a ictus), dificultad en la repetición y la

sintaxis, y parafasias fonémicas. Todo ello se da como consecuencia de la alteración en aspectos fonológicos y sintácticos del lenguaje, siendo la alteración en la producción y fluidez del lenguaje muy marcada. Estos déficits terminan por desembocar en el mutismo (Toribio- Díaz y Morera- Guitart, 2008; McKhann et al., 2001; Wittenberg et al., 2008a). Sin embargo, la habilidad para encontrar objetos semánticos relacionados queda preservada pese al habla poco fluente (McKhann et al., 2001). Otros déficits son variables, como la simplificación del lenguaje y errores sintácticos, hablar con esfuerzo y vacilantemente, y tener una articulación ciertamente distorsionada y algunos cambios prosódicos (Leyton et al., 2011).

También padecen estos pacientes deterioro en la lectura y la escritura, habiéndose reportado la existencia de una dislexia superficial (Watt, Jokel, y Behrmann, 1997) y parece ser más común de lo que se pensaba anteriormente (Knibb y Hodges, 2005), siendo difícil encontrar un paciente de este tipo con quejas sobre la lectura. De esta forma, leer textos en voz alta se lleva a cabo de manera más defectuosa y con un mayor número de errores que la lectura de palabras simples y aisladas (Patterson, Graham, Lambon- Ralph, y Hodges, 2005), apareciendo errores gramaticales de manera más frecuente en el lenguaje escrito que en el oral. De hecho, Kipps y sus colaboradores (2008) establecen que si un paciente presenta una escritura fluida y gramaticalmente correcta, pero un habla distorsionada y no- fluente, sería recomendable explorar otros posibles diagnósticos.

No existe una sola presentación de la APNF, ya que algunos pacientes llenan los huecos que dejan por su incapacidad oral mediante el lenguaje estereotipado, mientras que otros tienden a aparecer lacónicos más que disfásicos, lo que se conoce como “afasia dinámica” (Costello y Warrington, 1989; Esmonde, Giles, Xuereb, y Hodges, 1996).

En los primeros estadios los pacientes pueden ver ciertamente preservada su fluidez verbal, aunque comienzan a aparecer los problemas de articulación y el habla les exige esfuerzo y presenta pausas (Jurado et al., 2013). Adicionalmente, estos pacientes también pueden padecer la alteración de la planificación y secuenciación de los movimientos del habla (apraxia del habla), y a menudo que la afasia progresa tener problemas leves con la lectura. No obstante, la escritura sí que se ve gravemente afectada por los errores gramaticales. Los déficits semánticos no suelen ser

idiosincrásicos de la APNF porque incluso en el fin de la enfermedad, donde pueden quedarse mutistas, los pacientes suelen comprender. Lo que se ve afectado como consecuencia del agramatismo es la comprensión de frases sintácticamente complejas (Harciarek y Kertesz, 2011).

Además, estos pacientes también muestran déficits en la flexibilidad cognitiva (Heidler- Gary et al., 2007; Wicklund et al., 2007; Zakzanis, 1999)., además de desarrollar problemas ejecutivos y de memoria de trabajo, aunque no suelen afectar directamente al funcionamiento diario (Harciarek y Kertesz, 2011).

En la mayoría de los casos los pacientes con este tipo de DFT debutan con la incapacidad de encontrar las palabras, aunque una minoría lo hace por el habla titubeante, la dificultad para construir frases o escribir. No obstante, pudieran darse casos en los que el síntoma primario sean conductuales y similares a la variante conductual (Hodges et al., 2004; Kertesz y Muñoz., 2003) y muchas veces suele ser referido como un cambio en la personalidad, pero éstos suelen aparecer de manera más tardía y, en todo caso, nunca dominan el cuadro sintomatológico. Este inicio suele darse entre los 60 y 70 años, y es poco frecuente observarlo fuera del rango de edad de entre los 50 y los 75, no habiéndose descrito influencia alguna en base al género (Gorno-Tempini et al., 2004; Kertesz y Muñoz, 2003; Knibb y Hodges, 2005; Westbury y Bub, 1997). Estos mismos estudios no han evidenciado factor de riesgo alguno más que la influencia de la propia edad.

La diferencia existente entre la APNF y la EA se da en la relativa preservación de la memoria y de funciones no verbales (Jurado et al., 2013).

En esta demencia, muchas veces son los propios pacientes quienes toman consciencia antes que ninguna otra persona de los déficits, refiriendo quejas de un pequeño deterioro en la habilidad para articular y expresarse. Pese a que el déficit en la expresión oral es el síntoma más discapacitante en estadios precoces de la enfermedad, el deterioro a nivel del procesamiento semántico se hace evidente en el lenguaje escrito y en la comprensión. Estudios de neuroimagen objetivan en la APNF una atrofia a nivel frontal izquierdo e insular (Wittenberg et al., 2008a).

En cuanto a los patrones neuroanatómicos, muchos APNF presentan características extrapiramidales de degeneración corticobasal y parálisis supranuclear,

que hacen acto de presencia habitualmente antes de los últimos años de vida. Igualmente, algunos casos pueden presentar inicial y predominantemente apraxia progresiva de las extremidades (Jurado et al., 2013).

3.1.2.2.2. Demencia semántica

La demencia semántica es la variante fluente de las APP, una afasia fluente con una severa incapacidad para la denominación de objetos, hechos, palabras o significados de palabras como consecuencia de una pérdida de vocabulario y del significado de las palabras, así como una agnosia asociativa (que puede comprender una severa dificultad para relacionar un objeto concreto con su función) además de una notable incapacidad para asociar objetos de manera semántica (Cerami et al., 2012; Rohan y Matej, 2014). En ella se produce una desintegración de la base de los conocimientos que sostienen el lenguaje, la memoria semántica, resultando los déficits mencionados. Los pacientes presentan un lenguaje espontáneo fluente (dado que los aspectos fonológicos permanecen relativamente intactos), aunque éste presenta un escaso contenido informativo (un habla vacía), un déficit nominativo y de comprensión y numerosas paráfrasis semánticas (O'Neill, Andreotti, y De Simeone, 2006), con una notable perseveración temática y una fluencia semántica pobre (Kertesz, Jesso, Harciarek, Blair, y McMonagle, 2010). Son similares a las personas que padecen afasias transcorticales sensoriales con articulación, repetición, fonología y sintaxis preservadas, pero con una importante anomia y comprensión alterada. De esta manera, los pacientes en estadios iniciales producen circunloquios cuando no logran nombrar lo que quieren, reduciendo además la variedad léxica, pero manteniendo su velocidad discursiva. De hecho, en las primeras etapas el único síntoma palpable puede ser la pérdida de palabras poco frecuentes, que pasan posteriormente a convertirse en palabras de uso más común, reduciendo el discurso del paciente y terminando por desembocar en el mutismo (Harciarek y Kertesz, 2011). La progresiva pérdida del vocabulario suele correr parejo a los déficits en la producción y comprensión de palabras (Lambon- Ralph y Howard, 2000).

En esta variante de la DFT es más frecuente ver síntomas conductuales que en la APNF, materializado en forma de irritabilidad, conductas estereotipadas y cambios en la conducta alimentaria que pueden venir en forma de restricción de los alimentos apetitosos y la elección o combinación extraña de alimentos o ingredientes (Snowden et

al., 2001; Thompson et al., 2003), a diferencia de la variante conductual donde se tiende a ver una mayor sobrealimentación. También se da comúnmente una pérdida de estímulos fisiológicos con un pobre apetito, pérdida de peso y una reducida libido (Kipps et al., 2008). De igual manera, se han descrito casos en donde se da una nueva visión religiosa y una excentricidad de la ropa que se usa el paciente (Edwards- Lee et al., 1997; Jurado et al., 2013). También pueden mostrarse conductas repetitivas o estereotipias sobre todo complejas, así como desarrollar una particular y obsesiva fijación por puzzles o rompecabezas (Kipps et al., 2008; Thompson, Graham, Patterson, Sahakian, y Hodges, 2002). De hecho, esta variante y la variante conductual de la DFT están estrechamente ligadas, ya que la demencia semántica puede llegar a presentar cambios conductuales y de personalidad incluso desde el principio, de manera similar a como sucede en la variante conductual. No obstante, la aparición de todos estos síntomas psiquiátricos se dan de manera más tardía que en la variante conductual y con un énfasis diferente.

La alteración pragmática constituye otra de las alteraciones más significativas desde estadios iniciales de la enfermedad. Los pacientes producen de manera desinhibida y repitiendo temas constantemente, no escuchando a los demás. Esto, unido al continuo cuestionamiento acerca del significado de las palabras hacen que se produzca un marcado deterioro social y comunicativo (Harciares y Kertesz, 2011).

Algunos pacientes pueden llegar a presentar dificultades a la hora de reconocer caras (prosopagnosia), incluso las más familiares, además de que pueden leer pero no entender el significado de aquello que están leyendo (Harciares y Kertesz, 2011; Thompson et al., 2003). Parece existir algún problema en cuanto al procesamiento de las caras en estos pacientes, siendo más frecuente en variantes derechas (Kipps et al., 2008). Además, es muy común que un paciente que padezca una demencia semántica sea incapaz de hallar el nombre de alguna persona, lo que debe distinguirse de la incapacidad de reconocerla (Kipps et al., 2008). Además, aunque la memoria semántica parece estar inicialmente preservada, a medida que la patología avanza ésta también se puede ver afectada, de forma que parecen tener más dificultades con la memoria remota que con la más reciente (Harciares y Kertesz, 2011).

Todos estos déficits vienen dados por la atrofia lobar temporal, hasta el punto que cuando el trastorno viene principalmente del hemisferio izquierdo (la mayoría de

los casos) los pacientes suelen presentar primeramente déficits lingüísticos, aunque los trastornos del comportamiento (en este caso compulsiones y deterioro en el procesamiento emocional) también pueden estar presentes. Al tiempo, si el daño viene del hemisferio derecho (un tercio de los casos con deterioro a nivel izquierdo), se evidencia una dificultad para reconocer caras y existe una disfunción a nivel social posiblemente también por la baja empatía que le viene asociada (Rankin et al., 2005a; Thompson et al., 2003).

Así, estos pacientes pueden presentar, durante el curso de la patología, trastornos de tipo conductual que se llegan a superponer a aquellos que aparecen en los de variante conductual, dado sobre todo por el daño prefrontal y del sistema límbico, cosa que no ocurre en pacientes con APNF (Cerami et al., 2012). Además, algunos autores han asociado la aparición de trastornos conductuales con el daño en el hemisferio derecho (Edwards- Lee et al., 1997; Perry et al., 2001; Seeley et al., 2005; Thompson et al., 2003), pero muy rara vez suelen darse daños unilaterales. Un estudio de Seeley y sus colaboradores (2005) objetivaron tras una evolución de tres años de medio, la aparición de aquellos síntomas que hasta el momento no habían emergido, ya fueron de tipo semántico o psiquiátrico. Las compulsiones, que suelen aparecer de manera más tardía en el desarrollo de la patología pero de forma prominente, reflejan el daño a nivel temporal, y suelen hacer acto de presencia aproximadamente entre cinco y siete años después de los primeros síntomas.

A nivel lingüístico, tanto la demencia semántica como la APNF presentan déficits en cuanto a la fluidez semántica y fonémica (Hodges et al., 1999; Marczyński y Kertesz, 2006; Rosen et al., 2004b; Wicklund et al., 2007; Zakzanis, 1999), aunque en la primera se halla una fluidez semántica más alterada que la fonética (Seelaar et al., 2011).

Los pacientes inicialmente son diagnosticados de APP, y posteriormente, a medida que se van desarrollando y desencadenando los síntomas van siendo divididos en base a las diferentes presentaciones clínicas según las características específicas del habla y del lenguaje. Además, Gorno- Tempini y sus colaboradores (2011) recomendaron especificar el diagnóstico, añadiendo para ello algunas etiquetas tales como “apoyado por imagen” si se confirmaba el patrón atrófico, así como la de “con

patología definida” si se disponían de suficientes datos patológicos o genéticos que lo apoyan.

Tabla 3.

Rasgos clínicos de las variantes lingüísticas de la DFT o APP

Rasgo	Demencia Semántica	APNF	Logopén/fonológ.
Agramatismo	-	+++/-	-
Trastorno motor del habla	-	+++/-	-
Anomia	+++	+	+++
Comprensión de palabras	+++	-	-
Comprensión instrucciones complejas/secuenciales	-	++	+++
Repetición de palabras	-	++	-
Repetición de frases	-	++	+++
Dislexia superficial	+++	-	-
Además de lo anterior, se debían presentar características adicionales	2/3 de las siguientes	Al menos 3	Al menos 3
	* Alter. frases sintácticas complejas	* Alter. conocimiento objetos	* Errores fonológicos en habla y denomin.
	* Comprens. palabras aisladas	* Dislexia superfic. o disgrafía	* Comprens. palabras aisladas y conoc. objetos
	* Conoc. objetos	* Repetición preservada	* Habla motora preservada
		* Producc. habla preservada	* Habla motora preservada
			* Ausencia agramatis.

Nota. Fuentes: Gorno- Tempini, M.L., Hillis, A.E., Weintraub, S., Kertesz, A., Méndez, M.,..., Grossman, M. (2011). Classification of primary progressive aphasia and its variant. *Neurology*, 76, 1006. 1014. doi:10.1212/WNL.0b013e31821103e6.

Leyton, C.E., Hodges, J.R. (2010). Frontotemporal dementias: Recent advances and current controversies. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 13, 74- 80. doi:10.4103/0972-2327.74249.

De esta forma, muchos pacientes afásicos muestran, cualquiera que sea la naturaleza de su afectación, algún tipo de deterioro en la denominación de objetos o imágenes, tanto en la demencia semántica como en la APNF. No obstante, el tipo de

errores difiere entre ambos grupos, ya que los pacientes con APNF obtienen puntuaciones medias y sus errores suelen responder a causas fonéticas más que a la incapacidad de recuperar la información (Méndez, Clark, Shapira, y Cummings, 2003; Weintraub et al., 1990). Además, éstos pueden demostrar que conocen el objeto que no pueden nombrar (Gorno- Tempini et al., 2004), refiriendo definiciones o utilidades del mismo, describiendo por mímica su uso o incluso refiriéndose a una cualidad excepcional que pueda tener. Por otro lado, los pacientes con demencia semántica en estadios tempranos puntúan bajo en los test de denominación, pudiendo también incurrir en errores semánticos (sobre todo refiriéndose a categorías más genéricas del ítem) o incluso denominando objetos de la misma categoría pero no el que se le pide (Hodges, Graham, y Patterson, 1995; Snowden et al., 1992). Así, éstos tienen un mayor deterioro en el conocimiento acerca del ítem más que en la denominación del mismo.

Igualmente, ambos trastornos presentan dificultades para generar palabras, ya sea a partir de una letra inicial o de una categoría particular. De esta forma, la demencia semántica provoca una baja sustancial en la fluidez categorial, mientras la de letras se mantiene relativamente preservada, lo que provoca una disociación característica y refleja el subyacente deterioro del conocimiento semántico. La APNF tiende a afectar a ambos tipos de fluidez por igual, presentando las palabras producidas una variedad similar la que habitualmente se observa en personas sin ningún deterioro cognitivo. Esto no se da en pacientes con demencia semántica, en los que las palabras producidas tienden a reducirse a aquellas de alta frecuencia y mayor cotidianidad (Kipps et al., 2008).

En cuanto a la repetición de palabras, es más marcado el deterioro en la APNF, y éste se produce incluso antes de que en el habla espontánea se haga notable. Esto se observa sobre todo en palabras largas y complejas, presentándose omisión fonémica, transposiciones o inserciones, incluídos varios intentos fallidos por iniciar la palabra. La incapacidad es aún más notable en palabras largas desconocidas y parece indicar una mayor afectación de la memoria de trabajo fonológica, afectada habitualmente en la APNF (Kipps et al., 2008). De igual manera, este deterioro se observa también en un menor span de dígitos, en la dificultad para repetir frases o incluso a la hora de seguir instrucciones con tres directrices. Los pacientes con demencia semántica presentan una sorprendente disociación entre repetición y conocimiento del significado de los

términos objetivo, ya que no suelen presentar dificultades en las repeticiones de palabras (Kipps et al., 2008).

La comprensión de palabras sueltas se ve afectada en la demencia semántica, mientras la sintaxis lo hace en la APNF, pudiendo verse ambas capacidades afectadas de manera independiente. Por esto mismo, los primeros presentan también una menor puntuación en test no- verbales de asociación semántica (Kipps et al., 2008).

Se debe recordar que para poderse diagnosticar una APP no puede existir una disfunción en la memoria episódica (Neary et al., 1998). No obstante, se antoja complicado demostrar esta “normalidad” mediante test estándar, ya que a menudo en ambas la comprensión de las instrucciones está dañada. Por si todo esto fuera poco, aquellos test que requieren lenguaje oral suelen verse dificultados por la anomia y otros trastornos de la producción del habla. Es por esto que muchas veces estos pacientes suelen puntuar mejor en escalas de reconocimiento que de recuperación de la información (Kipps et al., 2008). No obstante, el deterioro de la memoria verbal suele hacerse notable, de manera especial en la demencia semántica. Por ello, los test no- verbales muestran como ninguno de los dos tipos de APP presentan deterioros en el procesamiento visuoespacial, aunque éste a veces acompaña a la APNF como parte de su solapamiento con el síndrome corticobasal (Graham, Bak, y Hodges, 2003; Kertesz y Muñoz, 2003).

Un estudio (Nestor et al., 2003) observó cierto deterioro de las funciones ejecutivas tanto en pacientes con APNF como con demencia semántica, aunque aquellos que padecían EA se veían aún más deteriorado. No obstante, no queda claro que la disejecución sea uno de los rasgos de estas patologías, sobre todo teniendo en cuenta que muchas veces juegan un papel a la hora de llevar a cabo el diagnóstico diferencial con respecto a la variante conductual de la DFT (Kipps et al., 2008). Sea como fuere, queda claro que deben llevarse a cabo más estudios en este sentido para afianzar el insuficiente conocimiento existente hasta el momento.

Cuando se comparan las tres principales subtipos de la DFT (conductual, demencia semántica y APNF), todas ellas puntúan de manera similar en medidas fonémicas, semánticas y de fluidez de diseños, además de en tareas relacionadas con la memoria de trabajo (Hodges et al., 1999; Kramer et al., 2003; Libon et al., 2007;

Marczinski y Kertesz, 2006; Marra et al., 2007; Rosen et al., 2002b; Wicklund et al., 2007). Además, a medida que la variante conductual de la DFT avanza, la atrofia puede llegar a afectar regiones temporales anteriores, haciéndose más difuso el patrón distintivo de ésta respecto a los demás subtipos de la DFT, sobre todo con respecto a la demencia semántica (Piguet et al., 2011).

ENTIDAD	SÍNDROME	CLÍNICA	LESIÓN
VARIANTE FRONTAL	Enfermedad de Pick	Alteración de la conducta y personalidad. Síndrome disejecutivo. Déficit memoria declarativa	Lóbulos frontales, simétrica y asimétricamente, y polos anteriores del lóbulo temporal.
	Demencia Frontal	Cambios de conducta y personalidad. Síndrome disejecutivo.	Región ventromedial bilateral del lóbulo frontal.
VARIANTE TEMPORAL	Afasia Progresiva Primaria	Anomia y pérdida fluidez con agramatismo y parafasias fonéticas.	Región perisilviana izquierda en su porción anterior.
OTRAS	Demencia Semántica	Deterioro de la memoria semántica. Presencia de parafasias semánticas con lenguaje espontáneo fluente pero sin contenido.	Región temporal anterior y corteza inferolateral del hemisferio izquierdo.
	Degeneración Córtico-Basal	Síndrome rígido-acinético asimétrico, apraxia ideomotora asimétrica y síndrome de la mano ajena.	Lóbulo parietal asimétrica y contralateralmente al hemicuerpo afectado.
	Gliosis Subcortical Progresiva	Desorientación, afasia y agnosia y posible clínica psicóticodepresiva.	Gliosis astrosita subcortical (leucogliosis) y degeneración frontotemporal.

Figura 13. Clasificación clínica de las DFT

Fuente: González, L., Fernández- Guinea, S. (2005). Demencia frontotemporal: Manifestaciones clínicas y repercusiones forenses (p. 91). *Psicopatología Clínica, Legal y Forense*, 5, 87- 106.

Sobre todo en la DFT de variante conductual, tanto la evaluación neuropsicológica como la cognitiva a pie de cama pueden resultar normales (Gregory y Hodges, 1996; Gregory, McKenna, y Hodges, 1998). Además, las puntuaciones del MMSE no excluye el diagnóstico al centrarse este cuestionario en medidas de memoria,

orientación y un pequeño número de ítems del lenguaje, que puede estar preservado hasta etapas avanzadas de la patología (Johnson et al., 2005a); en este cuestionario pueden puntuar de manera bastante alta, incluso.

De manera típica, el trastorno progresivo del lenguaje supone la única manifestación en los primeros dos años, cuando se desarrolla la afectación conductual (Serrano et al., 2005) y terminando con el de la memoria (Neary et al., 1998). No obstante, los síndromes clínicos que se ven agrupados bajo la etiqueta DFT se caracterizan principalmente por la inestabilidad dada por los cambios desarrollados a lo largo del proceso evolutivo de la patología. Por ejemplo, aunque la variante conductual de la DFT se caracteriza precisamente por esta presentación en forma de trastorno conductual, los pacientes con variantes lingüísticas de DFT a menudo también exhiben trastornos en esta área; al mismo tiempo, el deterioro del lenguaje suele acompañar a aquellos tipo de DFT con un predominio más conductual (Kipps et al., 2008). Así, un solo síndrome suele predominar durante los cuatro primeros años, evolucionando posteriormente a otro (Boeve, 2007). Fueron Kertesz, Blair, McMonagle, y Muñoz (2007) quienes objetivaron la presencia de un segundo e incluso un tercer síndrome: La DFT desarrolló hasta en un 50 % de casos una APNF; un 22,5 % presentó una degeneración cortico- basal o una parálisis supranuclear progresiva y un 16 % una demencia de tipo semántica. En cuanto a los pacientes con APNF, algo más del 50 % desarrollaron posteriormente una clínica de DFT, un 33 % una degeneración cortico-basal o una parálisis supranuclear progresiva, y el porcentaje restante no evolucionó a ningún otro cuadro clínico. En el caso de las personas con demencia semántica, el segundo síndrome que desarrollaron fue la DFT (75 % de los casos), mientras que los demás no llegan a desarrollar ningún otro cuadro. Finalmente, los casos con una degeneración cortico- basal o una parálisis supranuclear progresiva de base presentaron en igual porcentaje de casos una DFT y una APNF. Visto el solapamiento entre los diferentes síndromes clínicos, Toribio- Díaz y Morera- Guitart (2008) hipotetizan sobre el hecho de que no sean entidades independientes entre sí, sino que un mismo tipo histopatológico pudiera generar la aparición de distintos cuadros clínicos por mecanismos etiológicos y/o neuropatológicos no conocidos a día de hoy. La variabilidad a nivel de fenotipo se da tanto intrasujeto como intersujetos durante la evolución de la enfermedad, por lo que se hace imprescindible establecer biomarcadores

que permitan un diagnóstico etiológico preciso con el objeto de desarrollar tratamientos concretos y eficaces, según estos mismos autores.

Aún y todo, todos los subtipos comparten rasgos neuropatológicos, ya que presentan atrofas a nivel frontal (sobre todo anterior) y temporal marcadas debido a la pérdida neuronal, espongiosis leve y la gliosis (Toribio- Díaz y Morera- Guitart, 2008) y de intensidad variable, pudiéndose observar pequeñas cavidades predominantes en la parte más superficial de la corteza cerebral y afectación subcortical, incluidos caudado, putamen y pálido (López- Pousa, 2001; Muñoz, 2000; Rosen et al., 2000). No obstante, los cuerpos de Pick sólo se observan en la enfermedad de Pick (Lipton y Weiner, 2005), que es relativamente infrecuente (Jackson y Lowe, 1996). Las atrofas no- Pick se han subclasificado con relativa recencia en base a las inclusiones inmunohistoquímicas presentes en el cerebro (Bergeron, Davis, y Lang, 1998). No obstante, a pesar de la patología compartida en la DFT, pueden existir diversos hallazgos patológicos en el mismo subtipo clínico de la DFT (Muñoz, 1998). Debido a la heterogeneidad patológica que caracteriza a la DFT, se sugiere el uso conceptual de esta denominación como un paraguas que describe numerosos síndromes neurodegenerativos que afectan de manera diferencial a los lóbulos temporal y frontal (Wittenberg et al., 2008a).

Las diferentes AAP presentan patrones de atrofia cerebral distintivos y que son útiles para apoyar el diagnóstico (Ceramí et al., 2012). En el caso de la demencia semántica, se observa la atrofia bilateral de las porciones ventrales y laterales del lóbulo temporal anterior, pese a que típicamente parece ser predominantemente afectado el lóbulo izquierdo (Gorno- Tempini et al., 2011). Los pacientes con subtipos no fluentes, sin embargo, parecen presentar preferentemente la atrofia de la región frontoinsular, implicando el giro frontal inferior, la ínsula, el área premotora y el área motora suplementaria (Leyton et al., 2011). En cuanto a análisis llevados a cabo mediante vóxeles, la APNF viene asociada a una mayor atrofia frontal inferior e insular izquierda, la demencia semántica a la del córtex temporal anterior y la afasia logopénica en el córtex temporal posterior izquierdo y lóbulo parietal inferior (Gorno- Tempini et al., 2011). Sea como fuere, aún existen muchas dificultades para distinguir los diferentes patrones cognitivos de la variante conductual con respecto a las lingüísticas y esto está contribuyendo a que los resultados que se van obteniendo en los diferentes estudios sean incluso contradictorios (Kipps et al., 2008). Lo que sí queda objetivado es que estos

pacientes presentan peores rendimientos en test neuropsicológicos estándar que los sujetos sanos (Binetti et al., 2000), aunque el problema reside en que pese a que son sensibles, no son específicos discriminando entre la DFT y otros trastornos neurodegenerativos.

Las principales alteraciones a nivel neuroquímico de la DFT se basan en el déficit serotoninérgico y dopaminérgico, sin haberse hallado, al contrario de cómo sucede en la EA y en la DCL, alteraciones significativas del sistema colinérgico (Alonso- Navarro et al., 2006).

Sabido todo esto, la siguiente figura puede ayudarnos a distinguir las diferentes variedades de la DFT en la vertiente lingüística, ofreciéndonos un árbol de decisión diagnóstica en este tipo de patologías neurodegenerativas:

Adicionalmente a todas estas alteraciones, algunos pacientes pueden presentar un cuadro de Parkinsonismo o de enfermedad de motoneurona asociados a la DFT (Kertesz y Muñoz, 2003; Lomen- Hoerth, Anderson, y Miller, 2002; Seelaar et al., 2011), siendo ambas patologías neurodegenerativas que se presentan con síntomas conductuales y déficits de tipo frontal y/o ejecutivo (Belfor et al., 2006; Kaat et al., 2007). La enfermedad de motoneurona suele caracterizarse por la atrofia de las neuronas motoras ascendentes y descendentes debido a la parálisis espástica y flácida, síntomas bulbares y la atrofia de músculos profundos acompañada de fasciculaciones, siendo la Esclerosis Lateral Amiotrófica la patología más representativa de este trastorno de motoneurona (Mitsuyama e Inoue, 2009). No obstante, la enfermedad de motoneurona se ve más frecuentemente asociada a la variante conductual de la DFT, ocasionalmente con la APNF y sólo raramente con la demencia semántica (Seelaar et al., 2011).

Por si esto fuera poco, los pacientes con APNF progresan frecuentemente a la denominada patología de parálisis supranuclear progresiva y al síndrome corticobasal (ambos son considerados trastornos parkinsonianos), incluso aunque no se manifiesten los típicos síntomas motores (Ferrer et al., 2003; Josephs et al., 2006). En los últimos años se ha incrementado el número de estudios que encuentran similitudes entre la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) y la DFT, apoyando la relación entre ambas patologías sobre todo a nivel neuroanatómico (Chang et al., 2005; Murphy et al., 2007).

El mayor problema que entraña esta demencia consiste en que muy habitualmente es confundida la enfermedad de Alzheimer o al menos los pacientes con DFT cumplen criterios para la EA (Varma et al., 1999). Por si todo esto fuera poco, otro estudio vio que 18 de los 21 pacientes que analizaron y que fueron diagnosticados de EA, en la autopsia se comprobó que padecían enfermedad de Pick (Méndez, Selwood, Mastri, y Frey, 1993). Hoy en día, no obstante, poco a poco van desarrollándose herramientas que distingan ambas demencias, postulándose el SPECT como una de las más valiosas (Basely, Ceccaldi, Boyer, Mundier, y Guedj, 2013), aunque aún no exista suficiente evidencia para establecer su sensibilidad y especificidad (Knopman et al., 2001). Y es que instrumentos como el MMSE no son suficientemente sensibles a algunos síntomas de la DFT, y menos a aquellos más precoces y aislados como la función ejecutiva y el lenguaje (Gregory et al, 1997). A tanto llega la dificultad de distinguir entre ambas patologías que en entre un 15 y un 33 % de las series clínico-patológicas la EA es erróneamente diagnosticada como DFT (Forman et al., 2006; Hodges et al., 2004; Knopman et al., 2005). Y es que la diferenciación entre ambas patologías mediante pruebas estándar de neuropsicología en estadíos iniciales puede ser difícil, pese a que en las evaluaciones iniciales la orientación temporoespacial, el recuerdo libre a largo plazo y el reconocimiento suelen verse típicamente más afectados en los pacientes con EA (Jurado et al., 2013).

Si comparamos la DFT con la EA, nos encontramos que se ven deterioros funcionales mayores en pacientes DFT con puntuaciones de MMSE equivalentes (Rosen et al., 2004), incluso en la subescala de memoria de la Dementia Rating Scale controlándose las variables edad, educación y nivel de demencia (Rascovsky et al., 2002). La DFT, no obstante, suele progresar con mayor rapidez, además de que los pacientes con DFT suelen ser más jóvenes (Wittenberg et al., 2008a), llegándose a hablar de que suele hacer acto de aparición una década más pronto (Hodges, Davies, Xuereb, Kril, y Halliday, 2003), pero no quedando claro si pudiera ser debido a un sesgo metodológico ya que tiende a incluirse solo a personas de entre 65- 70 años. La literatura sugiere que los clínicos y profesionales que traten y, sobre todo, midan las capacidades de las personas con DFT tengan en cuenta que los déficits que se pueden evidenciar en una evaluación pueden ser debidos no al deterioro en éstas, sino a factores (por ejemplo, estas personas pueden puntuar bajo en test de memoria episódica debido a la inatención y no al déficit mnésico) que pueden interferir en el rendimiento en los test

(Wittenberg et al., 2008a). Igualmente, la fluencia lingüística puede suponer otro factor diferencial, ya que a las personas con DFT les cuestan las tareas basadas en generar palabras (derivadas de la fluencia verbal) que son más sensibles a daños frontales, a diferencia de la EA que presentan déficit mnésicos y en habilidad visuoespacial, respondiendo a la disfunción en regiones parietales y temporal mediales (Rascovsky et al., 2002). En los últimos años autores como Seelaar y sus colaboradores (2011) se hallan analizando la utilidad de las tareas de procesamiento emocional y de reconocimiento social de cara al diagnóstico a nivel clínico.

Si atendemos a criterios de neuroimagen, al parecer la atrofia o adelgazamiento cortical de la precuña, la circunvolución cingulada y de otras regiones a nivel frontal parecen ser características de la EA, con independencia del diagnóstico a nivel clínico que se establezca, lo que pudiera ayudar a distinguir los pacientes atípicos con esta demencia, y a aquellos con DFT (Seelaar et al., 2011).

En el caso de la DFT, típicamente el foco de investigación en neuropsicología se ha centrado en analizar la memoria episódica y semántica, la memoria de trabajo, funciones ejecutivas y la habilidad visuoespacial (Hodges et al., 1999; Hutchinson y Mathias, 2007), siendo la evidencia más importante hallada la relativa preservación de la memoria episódica, al menos con respecto a otras demencias neurodegenerativas (Harciarek y Jodzio, 2005; Hutchinson y Mathias, 2007; Kramer et al., 2003; Perry y Hodges, 2000) y sobre todo respecto a la EA (Rascovsky et al., 2002; Rascovsky et al., 2007b). La memoria declarativa, más general que la episódica y que incluye a ésta, se ve deteriorado en pacientes con EA y también más específicamente en la semántica (Delis et al., 1991; Libon et al., 2007). Los estudios de Rascovsky y sus colaboradores (2002; 2007b) han sugerido el uso de la memoria episódica para el diagnóstico diferencial de la DFT y la EA, ya que ayuda a ver de manera más clara la separación entre ambas. Hodges y sus colaboradores (1999) evidenciaron que los pacientes con demencia semántica y EA tienen deteriorado tanto la memoria semántica como la episódica, mientras en la DFT la memoria semántica debiera permanecer a priori inalterada, existiendo menor déficit a nivel de memoria episódica en DFT, que en la EA y en la demencia semántica (Rogers, Ivanoiu, Patterson, y Hodges, 2006), pudiéndose utilizar incluso índices semánticos (diferencia entre la fluidez de categorías semánticas y de letras) para diferenciar DFT y EA (Rascovsky, Salmon, Hansen, Thal, y Galasko, 2007a y Rascovsky et al., 2007b), dado que aunque se aparecen las muestras en edad,

educación y la severidad de la demencia, estas diferencias siguen existiendo. No obstante, también debemos tener presente que la demencia semántica (integrada como subtipo de la DFT) rinde peor en este tipo de tareas (por ejemplo, de memoria autobiográfica y denominación), por lo que debe tenerse especial cuidado en la discriminación de las tres patologías descritas (Hou, Miller, y Kramer, 2005; Kramer et al., 2003).

La memoria verbal en la EA y la demencia semántica se encuentra significativamente deteriorada, pero sólo la EA ve dañada la memoria visual, lo que sugiere que es muy útil medir la memoria tanto a nivel verbal como espacial para diferenciar las tres patologías, además de utilizar los patrones relativos de deterioro a nivel ejecutivo, lingüístico y mnésico más que ningún test a nivel individual (Kramer et al., 2003).

Como muestra de la poca claridad en la afectación o no de la memoria semántica y la complejidad de su génesis, algunos estudios sugieren un carácter multicomponente y complejo de esta capacidad, de forma que se ve afectada la memoria semántica tanto en la DFT como en la EA, pero por diferentes motivos (Bozeat, Lambon- Ralph, Patterson, y Hodges, 2002; Lambon- Ralph, McClelland, Patterson, Galton, y Hodges, 2001; Koenig, Smith, y Grossman, 2006; Koenig, Smith, Moore, Glosser, y Grossman, 2007). Libon y sus colaboradores (2007) sugieren que la memoria verbal no se ve alterada en algunos análisis dadas las diferentes formas de afectación que pueden darse en esta capacidad, a saber de el deterioro de la modalidad verbal, de la representación de la información dada por la memoria episódica, o de los recursos a nivel ejecutivo que posibilitan la recuperación y el recuerdo de la información almacenada (Lepage, Ghaffar, Nyberg, y Tulving, 2000; Wagner et al., 1998).

La relativa preservación de la memoria también se ha evidenciado en análisis post- mortem mediante autopsias (Rascovsky et al., 2002). Aún y todo, la amnesia severa puede darse en los primeros estadios de la enfermedad, como confirmaron Graham y sus colaboradores (2005) en un estudio donde se analizaron ocho casos de DFT confirmados patológicamente en los que el síntoma inicial fue el deterioro de la memoria. Se ha hipotetizado con una posible superposición de la demencia con la esclerosis hipocampal en el caso de la DFT, lo que podría explicar los déficits mnésicos tempranos en esta patología (Hatanpaa et al., 2004).

En cuanto a los análisis con medidas basadas en procesos visuoespaciales, no se observan diferencias entre la DFT y las demás demencias, a saber del pobre control ejecutivo que se les supone a todas las demencias en cuanto a la planificación, capacidad imprescindible en estas tareas (Freeman, Giovanetti, y Lamar, 2000; Grossman et al., 1993). Dentro de la DFT, tanto los pacientes con APNF como los que padecen DCB puntúan bajo en las tareas visuoespaciales/memoria de trabajo (Libon et al., 2007), aunque la explicación causal desde ambas patologías es meridianamente diferente. Los pacientes con APNF, las bajas puntuaciones en span de dígitos y fluencia de letras podría venir asociado a la dificultad que tienen en el habla (Ash et al., 2006) y a la baja capacidad de comprensión de las frases (Grossman, Rhee, y Moore, 2005), todo esto apoyado por los hallazgos habituales en la neuroimagen en áreas frontales (Grossman et al., 2004; Nestor et al., 2003). Dentro del grupo de pacientes con APNF el punto fuerte que se observa es su rendimiento en tareas de memoria declarativa (Libon et al., 2007).

En el caso de los pacientes que padecen DCB, su bajo rendimiento en tareas de capacidades visuoespaciales/memoria de trabajo son consistentes con la patología frontoparietal derecha que suelen presentar (Grossman et al., 2004). Por esta misma causa, estos pacientes son lentos en el procesamiento y poco flexibles a nivel cognitivo, lo que tenidas ambas cosas en cuenta puede sugerir que exista un problema específico relacionado con la guía visual de operaciones que requieren justamente las funciones ejecutivas (Libon et al., 2007). Esto sucede a diferencia de las DFT de tipo conductuales, quienes operan con más rapidez que los pacientes con EA y aquellas DFT con demencia semántica, aunque cometen mayores errores (Libon et al., 2007). Además, los pacientes con más consciencia de sus déficits habitualmente suelen rendir de manera más lenta en pos de conseguir una mayor precisión en las respuestas, cosa que no sucede con las DFT de tipo conductual que presentan precisamente el patrón contrario (Libon et al., 2007). Estos mismos autores explican esto como un síntoma de la anosognosia social que padecen (Eslinger et al., 2005). De hecho cuando el rendimiento de los test neuropsicológicos se centra únicamente en el grupo con DFT conductual, la velocidad de procesamiento y la flexibilidad cognitiva están deteriorados en comparación con otros dominios del funcionamiento cognitivo (Libon et al., 2007).

Empero, la medición de síntomas típicamente relacionados con daños frontales, los cuales cabría esperar más que nunca en pacientes con DFT (Elderkin- Thompson,

Boone, Hwang, y Kumar, 2004), es sorprendentemente difícil (Nedjam, Devouche, y Dalla- Barba, 2004), dado que tanto la DFT como EA pueden provocar daños a nivel frontal y a que los pacientes con DFT en estadios iniciales a menudo puntúan de manera normal en test que implican funciones fronto- ejecutivas (memoria de trabajo, inhibición, flexibilidad cognitiva).

Collette y sus colaboradores (2007) no vieron diferencias entre ambas patologías en el test Stroop y en tareas Go/ No- go. No obstante, mediante un paradigma flanker se observó que las personas con DFT fueron desproporcionalmente más lentos en estímulos incongruentes en relación al grupo control, lo que sugiere un ligero deterioro en la inhibición atencional o en la respuesta a estímulos irrelevantes (Wittenberg et al., 2008a). La auto- monitorización también parece verse deteriorado dentro de los déficits ejecutivos, ya que en un estudio llevado a cabo con personas con DFT, EA y controles se vio que los primeros cometían más errores en la violación de las normas que los restantes grupos (Carey et al., 2008). Por si esto fuera poco, en este mismo estudio se vio que el número de errores mencionados correlacionaban con el decrecimiento en el volumen frontal a nivel bilateral, constituyéndose en un predictor significativo. Sea como fuere, la mayoría de estudios parecen evidenciar similares resultados en funciones ejecutivas tanto en pacientes con EA como con DFT, posiblemente provocado porque el déficit en estas capacidades está presente en ambas demencias (Frisoni et al., 1995; Hodges et al., 1999; Miller et al., 1991; Pachana, Boone, Miller, Cummings, y Berman, 1996; Pasquier et al., 2001), al igual que los pacientes con EA frontal pueden presentar trastornos sociales (Johnson, Head, Kim, Starr, y Cotman, 1999). Por esto, pacientes con diagnósticos patológicamente confirmados de DFT y de EA de tipo frontal se deterioran en ambos casos en funciones lingüísticas, ejecutivas y visuales aunque en diferente forma si atendemos al rasgo neuropatológico (Grossman et al., 2008). De hecho, según este mismo estudio, pacientes con demencias lobares frontotemporales y tau positivos, soportan una mayor dificultad en la construcción visual, mientras los que presentan el tau negativo presentan mayores dificultades en el aspecto lingüístico, como por ejemplo la denominación por confrontación, lo que se ve apoyado por otros estudios (Forman et al., 2006; Rascovsky et al., 2002). Para hacer aún más difícil el diagnóstico, algunos estudios han demostrado que pacientes diagnosticados en la autopsia de EA han llevado a mostrar formas “logopénicas” de afasias progresivas primarias (Gorno-Tempini et al., 2004; Grossman y Ash, 2004).

Avances recientes parecen determinar con suficiente solidez que algunos biomarcadores del líquido cerebroespinal ampliamente usados pudieran discriminar entre la EA y la DFT (Hu, Trojanowski, y Shaw, 2011; Toledo et al., 2012). Parece evidente que técnicas neurofisiológicas pudieran resultar fundamentales para descartar otras patologías orgánicas y para reforzar el diagnóstico de la DFT, como es el caso de la neuroimagen y del electroencefalograma (Kvickstrom et al., 2011). De hecho, algunos autores entienden que el diagnóstico puede estar basado en técnicas de imagen nuclear que puedan detectar los típicos patrones de hipoperfusión o hipometabolismo en las áreas cerebrales afectadas, aunque hallazgos negativos en éstas u otros métodos diagnósticos no debieran llevar a excluir la DFT, ya que el único diagnóstico totalmente certero a día de hoy sigue siendo el neuropatológico (Hu et al., 2011).

Thompson y sus colaboradores (2005) clasificaron el 71 % de los 38 casos de DFT y el 93 % de los 73 pacientes de EA por medio de las puntuaciones de repetición de frases, interpretación de metáforas, construcción visual, recuerdo de personas famosas y el recuerdo inmediato y demorado de historias. Cuando le sumaron a estos factores variables de tipo cualitativo a un modelo de regresión, el porcentaje de sujetos bien clasificados se incrementó hasta el 96 %, siendo las variables más sugerentes de un mayor deterioro los errores perseverativos en un test de denominación, los errores perseverativos en la organización en tareas de construcción visual y copias sobre elaboradas, y las respuestas concretas en la interpretación de metáforas.

El hecho de que los estudios no muestren una clara diferencia entre la DFT y la EA se debe a varios factores: Los reducidos grupos experimentales con los que se llevan a cabo los estudios (Miller et al., 1991; Pasquier et al., 1995; Starkstein et al., 1994); el uso de protocolos cognitivos breves (Mendez et al., 1996; Pasquier et al., 1995; Perri et al., 2005; Starkstein et al., 1994) y, sobre todo, el uso de grupos de DFT con síntomas y subtipos mezclados y no diferenciados (Glosser, et al., 2002; Jagust, Reed, Seab, Kramer y Budinger, 1989; Knopman et al., 1989; Mendez et al., 1996; Perri et al., 2005; Starkstein et al., 1994; Thomas- Anterion, Jacquin, y Laurent, 2000). Pese a esto, algunos estudios han evidenciado mayores deterioros en funciones ejecutivas en pacientes con DFT que en aquellos con EA (Jagust et al., 1989; Knopman et al., 1989). Otros sin embargo han mostrado una distinción relativa, de forma que los que padecían EA parecían presentar peores puntuaciones en memoria declarativa (Kramer et al., 2003; Perry y Hodges, 2000; Rascovsky et al., 2002).

También se han llevado a cabo estudios longitudinales con el fin de ver el cambio temporal en la DFT, aunque es en los últimos años cuando están empezando a caracterizar este cambio (Chow, Hynan, y Lipton, 2006), de forma que se ha visto una supervivencia más corta en DFT que en EA, así como ratios de deterioro mayor a nivel de cognición general (Rascovsky et al., 2005). En la memoria de trabajo se ha visto un ratio de deterioro mayor en la DFT que en la EA, aunque en el deterioro observado tanto en la memoria verbal episódica y en la función espacial no se hallan diferencias significativas (Wittenberg, Racine, Rascovsky, Miller, y Kramer, 2008b).

Puesto que la DFT es más una demencia que causa disfunciones más a nivel de los trastornos conductuales que de los cognitivos, por lo que autores como Levy y sus colaboradores (1996) han usado el Inventario Neuropsiquiátrico (NPI) para analizar las diferencias de esta patología con respecto a la EA en este área. Así, se ha objetivado que los pacientes con DFT presentan una mayor apatía, desinhibición, euforia y conducta motora aberrante, con niveles de depresión relativamente menores que en el caso de los que padecen EA. Rankin y sus colaboradores (2008) analizaron, a la vez que llevaban a cabo un estudio a nivel neuropsicológico, la conducta social espontánea de los pacientes, de forma que exhibían una inusual tranquilidad ante éstos y un grupo de ellos mostraban conductas desinhibidas, como traspasar los límites personales. Además, se mostraban más propensos a perseverar y quedarse estancados en un determinado tópico o estímulo que impedía proseguir con la evaluación. Los pacientes con EA, en cambio, puntuaban igual a como lo hacían los sujetos control en los síntomas, posibilitando al clínico la diferenciación entre pacientes con DFT y aquellos con componente psiquiátrico.

En cuanto a variables relacionadas con la personalidad, se ha observado que los pacientes con DFT muestran un mayor incremento en puntuaciones de patología interpersonal (Rankin et al., 2003) y un mínimo conocimiento de sus cambios de personalidad (Salmon et al., 2008), de forma que exageran sus cualidad positivas y minimizan las negativas. Las personas con DFT sufren un radical incremento de la introversión comparándolo con personas con EA, en lo que parece tener efecto la pérdida del control social en el caso de la variante frontal (como los pacientes son más sumisos y pasivos, no comienzan interacciones sociales), al tiempo que en la variante temporal parece ser provocado por la pérdida de afiliación y vínculo (puesto que no encuentran refuerzo o placer alguno de las interacciones sociales, éstas cobran un

sentido neutral o incluso negativo, rehuendo del contacto social) (Rankin et al., 2003). Los pacientes con EA, sin embargo, presentan una conciencia de sí mismos más precisa en todas las dimensiones de la personalidad, excepto en la sumisión y en la extraversión (Rankin et al., 2005a). El cuestionario de personalidad Interpersonal Adjectives Scales –IAS– (Wiggins, 1995) puede incluso distinguir las variantes de la DFT (variante frontal y variante temporal), de manera que la temporal tiende a adquirir un carácter más frío en cuanto a funciones interpersonales, con una leve pérdida del control en cuanto a rasgos de personalidad, mientras que la frontal asume un papel diametralmente opuesto. Al mismo tiempo, esta escala también distingue las EA de las DFT (Rankin et al., 2003). La pérdida de la afiliación hacia las personas y el sentido de cuidado o crianza hacia las personas en el caso de personas que sufren la variante temporal de la DFT puede deberse al extenso daño que sufren estas personas de manera precoz en la amígdala (Rosen et al., 2002a). De hecho, se ha visto la presencia de déficits en el procesamiento de las emociones de este tipo de personas con DFT, especialmente cuando presentan daños en la estructura amigdalina ipsolateral al no- dominante de la función lingüística (Perry et al., 2001). Todo esto teniendo en cuenta que la amígdala no sólo es la culpable del reconocimiento de las emociones en los demás, sino que también se ocupa de investir de significado emocional las acciones de otros (Adolphs, 1999; Allison, Puce, y McCarthy, 2000; Damasio, Tranel, y Damasio, 1990). El PET ha hallado activaciones en áreas temporales anteriores para tareas que requieren que el sujeto confiera información sensorial con respecto a la significancia emocional (Reiman, 1997).

A la luz de la evidencia acumulada, los estudios donde se comparan la afectación del hemisferio izquierdo contrapuesto al derecho sugieren que los déficits sociales y emocionales son especialmente más severos cuando predomina el daño en el derecho (Edwards- Lee et al., 1997; Perry et al., 2001).

Estos déficits a nivel personal no sólo los refieren los cuidadores principales, sino que también son mencionados por los propios pacientes con DFT que los padecen (Salmon et al., 2008). No obstante, éstos tienden a carecer del insight de sus propios comportamientos (Ruby et al., 2007), teniendo dificultades para juzgar adecuadamente sus actuaciones cognitivas (Eslinger et al., 2005). Sea como fuere, el déficit en el insight es más importante en las personas con DFT en comparación con aquellas con

EA (Kertesz, Nadkami, Davidson, y Thomas, 2000; Rankin et al., 2005b), lo que contribuye al diagnóstico diferencial entre ambas patologías (Miller et al., 1997).

Por todo esto, usar instrumentos neurocognitivos con el objetivo de diferenciar entre la EA y la DFT muchas veces resulta difícil, en parte porque la DFT es una demencia con una afectación conductual a nivel primario (Wittenberg et al., 2008a). Además, los déficits a nivel neuropsicológicos son impulsados por aspectos neuroanatómicos más que patológicos, y existe cierto solapamiento en los patrones de atrofia entre los diferentes síndromes demenciales neurodegenerativos. De esta forma, la DFT puede venir asociada a daños hipocampales (Grossman et al., 2007; Hatanpaa et al., 2004), además de haberse descubierto variantes frontales de la EA (Johnson et al., 1999).

Hutchinson y Mathias (2007) llevaron a cabo un metanálisis de 94 estudios y en torno a 4600 pacientes de DFT y EA, observando que las variables que más discriminaban entre ambas patologías eran las medidas de orientación, la memoria, el lenguaje, la función visuoespacial y la habilidad cognitiva general, aunque cabe decir que las muestras no estaban apareadas en cuanto a edad y cognición global (MMSE) y muchos de los estudios analizados combinaban sin discriminación alguna las variantes conductuales y lingüísticas de la DFT. Kramer y sus colaboradores (2003) testaron la habilidad de una breve batería neuropsicológica a pie de cama para discernir los grupos de DFT, EA y demencia semántica con edades, nivel educativo y puntuación MMSE comparables. La batería contenía medidas de memoria episódica, memoria de trabajo, funciones ejecutivas, denominación, habilidad espacial, razonamiento abstracto y cálculo. El grupo con DFT consiguió las mejores puntuaciones en memoria verbal, pero las peores en memoria de trabajo (dígitos inversos) y cometían mayores errores disejecutivos. Mientras tanto, el grupo con EA presentaba un mayor deterioro en memoria verbal, al igual que el de demencia semántica, que además presentaba un deterioro adicional en la denominación. El análisis de la función discriminante identificó que las variables más discriminantes fueron el test de denominación de Boston, el recuerdo de la figura de rey modificada, el Test de Aprendizaje Verbal de California en su versión abreviada y en su subíndice de memoria retardada, la fluidez categorial y los errores a nivel ejecutivo (violación de reglas y perseveraciones), los cuales clasificaban el 89,2 % de los casos.

En el mismo año, Libon y sus colaboradores (2007) estudiaron una muestra de 100 pacientes con una batería neuropsicológica que incluía medidas de memoria declarativa, memoria de trabajo/ visuoespacial, velocidad de procesamiento combinada con flexibilidad mental, recuperación léxica y la memoria semántica. Los errores más notorios se daban en la memoria declarativa en el caso de las personas con EA, mientras las personas con demencia semántica presentaban menores puntuaciones generales en memoria semántica y el grupo DFT (al cual denominaron como pacientes “disecutivos/ con comportamiento social”) rindieron incluso más rápido en test que procesaban velocidad y flexibilidad mental, pero cometían más errores. Rascovsky y sus colaboradores (2007a; 2007b) observaron que la fluidez verbal de por sí podía discriminar acertadamente entre pacientes con DFT y EA confirmados patológicamente. En sus análisis utilizaron ratios semánticos (proporción de la fluidez total que deviene de los ítems provenientes de la fluidez categorial) que resultaron más bajos en pacientes con EA que en aquellos con DFT, pero sin embargo la producción de palabras resultó menor en estos últimos. Este índice, según los mismos estudios, discriminaba de media el 89,7 % de los casos entre ambas patologías.

No obstante, se ha demostrado que las medidas neuropsicológicas restan precisión y sensibilidad al diagnóstico precoz de la DFT en sus estadios iniciales (Mendez, Saphira, McMurtry, Licht, y Miller, 2007). Por otro lado, este tipo de medidas resultan excepcionalmente válidas en el análisis de los patrones de progresión de la patología a lo largo del tiempo, ya que empeora las capacidades de denominación y de funciones ejecutivas, preservándose al tiempo las visuoespaciales. Algunas otras baterías neuropsicológicas breves han resultado tener relativo éxito discriminando en estadios tempranos la degeneración lobar frontotemporal y la EA centrando su foco principalmente en el deterioro a nivel lingüístico, aunque si atendemos a los criterios clínicos de la DFT éstos sólo tienen lugar en uno de los subtipos de ésta, pero no en la variante conductual, por lo que pierden mucha especificidad (Gregory et al., 1997; Liscic, Storandt, Cairns, y Morris, 2007; Mathuranath et al., 2000).

Puesto que los cambios comportamentales y conductuales definen la patología de la DFT y suelen ser los primeros síntomas en aparecer, algunos estudios han intentado analizar si éstos sirven como variables discriminatorias con respecto a la EA. De esta forma, algunos autores han demostrado que el informe del cuidador (medido a menudo por cuestionarios como el NPI o el Clinical Dementia Rating Scale) acerca del

cambio conductual del paciente suele ser a menudo el mejor indicativo para diferenciar entre ambas demencias (Binetti et al., 2000; Gregory et al., 1997). Bozeat y sus colaboradores (2000) observaron que las estereotipias, la conducta alimentaria alterada y la pérdida de conciencia social en los pacientes podían diferenciar acertadamente entre ambas, con independencia del efecto que ejerce la severidad del trastorno, mientras la disejecución, el pobre autocuidado y trastornos del sueño en forma de insomnio mostraban efecto sólo sobre la severidad de la patología, con cambios en el humor igualmente prevalente en los tres grupos analizados. El análisis discriminante obtenía un buen valor al ser capaz de clasificar el 71,4 % de todos los pacientes.

Aunque las patologías subyacentes de la DFT y de la Demencia por Cuerpos de Lewy (DCL) son diferentes, el diagnóstico suele estar basado en la clínica sintomatológica, lo que hace difícil distinguir estas patologías dado que la disfunción ejecutiva se da en ambas (Johns et al., 2009). Esto sucede porque el control ejecutivo no está localizado de manera exclusiva en el lóbulo frontal, sino también influyen las conexiones que se deriven al prefrontal (Royall et al., 2002), y tanto el córtex como las conexiones que recibe están afectadas en la DFT y en la DCL (Grossman, 2002; Simard, van Reekum, y Cohen, 2000). Aún es más, ya que estos déficits a nivel ejecutivo también pueden solaparse con los de la EA (Attix y Welsh- Bohmer, 2006; Heilman y Valenstein, 2003). No obstante, se ha evidenciado un mayor deterioro de estas funciones en pacientes con DFT (Harciarek y Jodzio, 2005; Walker, Meares, Sachdev, y Brodaty, 2005), observándose este déficit en diferentes tareas: Memoria de trabajo (Kramer et al., 2003; Perry y Hodges, 2000), control inhibitorio (Pachana et al., 1996; Perry y Hodges, 2000), fluencia fonémica (Hodges et al., 1999; Lindau, Almkvist, Johansson, y Wahlund, 1998; Pachana et al., 1996; Wicklund et al., 2007) y flexibilidad cognitiva (Heidler- Gary et al., 2007; Perry y Hodges, 2000). Pero por otro lado, numerosos estudios siguen sin hallar diferencias en funciones ejecutivas entre la DFT y la EA en estas funciones (Diehl y Kurz, 2002; Hodges et al., 1999; Kramer et al., 2003; Nedjam et al., 2004; Pachana et al., 1996; Pasquier et al., 1995; Perry y Hodges, 2000; Rosen et al., 2004a).

La neuroimagen, no obstante, se constituye como una herramienta hoy en día fundamental a la hora de diagnosticar la DFT y de discriminar esta patología de otras demencias, lo que puede verse en un trabajo de Mendez y sus colaboradores (2007). Éstos vieron que estudios de función cerebral incrementaban notablemente la

sensibilidad diagnóstica en la DFT por encima de lo que era capaz ninguna evaluación neuropsicológica. No obstante, los patrones de neuroimagen no constituyen el foco principal de atención del presente trabajo, por lo que no desglosaremos en mayor medida. Para una mayor información acerca de la neurociencia en la DFT se pueden consultar artículos como el de Wittenberg y sus colaboradores (2008a; 2008b) o el propio de Mendez y sus colaboradores (2007), entre muchos otros que se citan en éstos.

3.2. Demencias subcorticales

Como su propio nombre indica, en estas demencias el deterioro cognitivo se manifiesta en regiones subcorticales del cerebro, como el núcleo estriado, tálamo, sustancia blanca subcortical, cerebelo, entre otras estructuras. En cierta manera, es una denominación algo paradójica, ya que a toda disfunción subcortical le acompaña algún tipo de anormalidad a nivel cortical, generalmente de tipo frontal. Entre los síntomas más habituales de estas disfunciones subcorticales se encuentran la bradipsiquia, la apatía, alteraciones de tipo frontal, amnesia leve y las disfunciones motoras. Síntomas que suelen ser excluyentes de este tipo de demencias son la afasia, apraxia o agnosia, que están generalmente más presentes en demencias de tipo cortical (Pascual, 2002).

Aquellas demencias subcorticales que afectan patológicamente de forma inicial a tálamo, ganglios basales, regiones superiores del tronco encefálico y a las proyecciones frontales de éste, vienen solapados en sintomatología con las demencias frontales, aunque suelen también implicar sintomatología motórica y del habla. Los síntomas más conspicuos son la lentificación global del movimiento y de la capacidad cognitiva, pérdida de conocimiento de las reglas sociales y trastornos de la esfera afectiva (Cummings, 1990).

Aunque algunos síntomas parecen estar compartidos entre las demencias corticales y aquellas subcorticales, algunas afectaciones como el de la memoria también se da en alteraciones subcorticales, pero en diferente sentido, ya que en este caso sucede más tarde en la evolución patológica y nunca en intensidad tan severa como en las corticales (Pascual, 2002).

Las demencias que más comúnmente se ven asociadas a las disfunciones subcorticales son la enfermedad de Huntington y las demencias que se dan dentro de la

enfermedad de Parkinson o la encefalopatía de Binswanger (Gustafson, 1992; Manubens y Lacruz, 1993).

Dentro de estas demencias subcorticales debemos destacar aquellas debidas a afectación del córtex cerebeloso, que según se ha podido observar mediante la técnica de tomografía por emisión de positrones, se activa cuando se ejecutan tareas relacionadas con el lenguaje, los cambios del foco atencional, la memoria y la planificación. De igual forma, éste se activa en mayor intensidad cuando el estímulo que se presenta es novedoso y en menor cuando la tarea ya está bien aprendida (Raichle, 1998). Por tanto, en consecuencia podemos inferir que el cerebelo toma parte activa en los procesos cognitivos, sobre todo en aquellos relacionados con el aprendizaje en el más amplio sentido (tanto implícito como explícito). Igualmente, vemos entonces que el cerebelo puede estar implicado en el procesamiento de múltiples procesos cognitivos de diferentes tipos, porque recibe aferencias de casi todas las áreas corticales, aunque parece que tiene preferencia por mandar eferencias hacia zonas frontales (Mesulam, 2000). Algunos autores, de hecho, han llegado a describir algunos casos en los que lesiones cerebelosas unilaterales provocan trastornos y deficiencias en el rendimiento atencional, de fluidez verbal y razonamiento (Botez, 1992).

Existen otro tipo de demencias subcorticales que incapacitan sobremanera a la persona que lo padece, ya que provoca déficits tanto subcorticales como corticales de forma generalizada e intensa. Se da más habitualmente cuando las demencias tanto de uno u otro tipo se ven avanzadas y el paciente se sume en un estado de déficit cerebral profundo, desconectado del mundo en estado vegetativo, y con incontinencia de esfínteres, en lo que se ha venido a llamar una demencia global (Relkin y Caporaso, 2004).

Otras demencias, en cambio, comienzan por presentar disfunciones discretas a nivel cognitivo, que muchas veces vienen relacionadas con atrofas locales o localizadas. Así, en períodos iniciales puede considerarse que no hay una demencia, aunque pudiera haberla posteriormente, cuando los síntomas hubieran avanzado o agravado (De Renzi, 1986).

3.2.1. Demencia por Cuerpos de Lewy (DCL)

Demencia por cuerpos de Lewy es el término preferiblemente usado para referirse a un síndrome clinicopatológico que ha sido denominado hasta ahora como trastorno de cuerpo de Lewy difuso –DLBD-, demencia asociada con cuerpos de Lewy corticales –DCLB-, variante de Enfermedad de Alzheimer con cuerpos de Lewy –LBVAD-, demencia senil de tipo cuerpo de Lewy –SDLT- y demencia por cuerpo de Lewy –LBD- (McKeith, 2007). Inicialmente, estaba considerada poco común, aunque a día de hoy se ha objetivado que constituye el 15- 20 % de casos de demencias en la vejez confirmados por autopsia (Holmes, Cairns, y Lantos, 1999; Jellinger, 1996), la más frecuente después de la EA. En estudios prospectivos se observa en hasta un 30 % de los casos de demencia (Kövari, Horvath, y Bouras, 2009). Autores españoles estiman en torno al 10- 15 % de todas las demencias el porcentaje de casos de DCL (Molinuevo y Peña- Casanova, 2009) y Otros autores fuera de España obtienen también tasas similares (Rahkonen et al., 2003; Shergill, Mullan, D’ath, y Katona, 1994; Stevens et al., 2002).

Aún y todo, no existen muchos estudios sistemáticos que analizan la prevalencia, incidencia y los factores del riesgo de la DCL (McKeith et al., 2004) que se ha cifrado en el 5 % de las personas mayores de 85 años de Finlandia (Rahkonen et al., 2003) y en el 5 % de la población general (Kövari et al., 2009). La edad de inicio habitual también varía según los estudios, de forma que McKeith (2002) sitúa la horquilla entre los 53 y 83 años, mostrando una esperanza de vida menor (78 años) que la EA (84,6 años). Además, ser hombre parece ser un factor de riesgo para padecer esta demencia (McKeith, 2007), de forma que se ceba especialmente con este sexo a los 70- 75 años (Jurado et al., 2013).

En 1913 Heinrich Fritz Lewy identificaba unos agregados proteicos, que pocos años después se descubrirían acumulados en la sustancia negra y serían conocidos como “cuerpos de Lewy”. Más tarde, en la década de 1990, se descubriría el principal componente de estos cuerpos y se vería que tanto la DCL como la enfermedad de Parkinson (EP) suponen distintas manifestaciones del mismo espectro (Jurado et al., 2013; Kaufer y Tröster, 2008). Muchos clínicos ven la necesidad de distinguir la DCL y la EP, ya que a día de hoy se entiende que la DCL es un trastorno de parkinsonismo atípico y que ambos comparten iguales rasgos neuropatológicos y clínicos (Jurado et al.,

2013; McKeith, 2007). El único rasgo distintivo y recogido en los criterios diagnósticos tiene que ver con la aparición temporal de ambas patologías, ya que debe diagnosticarse como DCL cuando la demencia se da de manera simultánea o previa a la EP (McKeith et al., 2005). En investigación se recomienda el uso de la “regla del año” que establece el límite temporal de un año entre el inicio de los síntomas motores respecto a los cognitivos, precediendo los primeros a los segundos y diagnosticándose DCL en estos casos en los que coinciden temporalmente ambos en un lapso de 12 meses (que es el criterio que nosotros usamos también como criterio de inclusión en nuestro estudio). No obstante, cabe destacar que en el 25 % de casos se diagnostica la DCL sin existir historia clínica de parkinsonismo (McKeith, 2007) y que esta distinción carece de fundamentación en forma de evidencia patológica alguna, dejando la enfermedad de Parkinson con demencia al arbitrio de factores tales como el tiempo (Aarsland, Ballard, y Halliday, 2004), y siendo un área en el que se requieren análisis adicionales. Además, este diagnóstico también se basa en las fluctuaciones que los pacientes acusan en la función cognitiva, las alucinaciones que padecen y el parkinsonismo leve (McKeith et al., 1996). Una distribución predominante de cuerpos de Lewy en el tronco cerebral define la EP, mientras que cuerpos de Lewy adicionales en zonas límbicas y corticales determinan la variante de la EA con cuerpos de Lewy y la demencia senil de tipo cuerpos de Lewy (definido por Perry et al. en 1990). Además, la variabilidad en cuanto a la aparición de placas amiloides suponen la base en la distinción de dos subtipos patológicos: La primera, y forma más común (75 %), existe una mezcla entre cuerpos de Lewy y patología amiloide; en la segunda, una forma más “pura”, sólo se observa la patología por cuerpos de Lewy. Esto podemos observarlo en la siguiente figura:

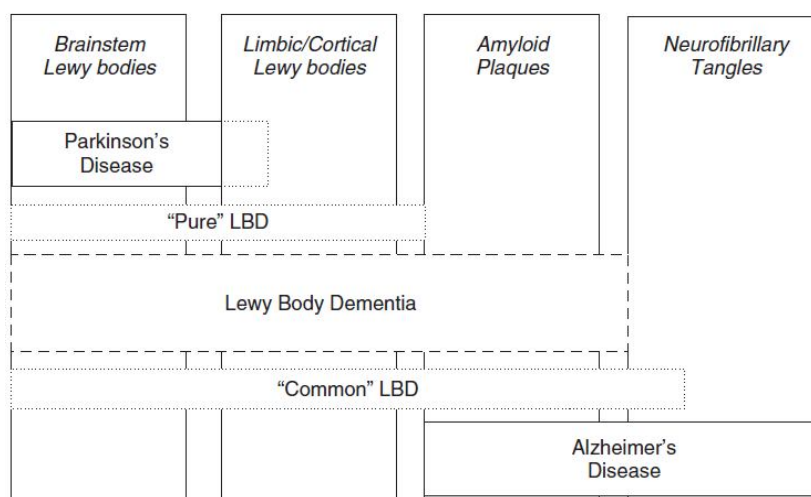


Figura 15. Relación clinicopatológica entre los cuerpos de Lewy, la EA y la enfermedad de Parkinson

Fuente: Kaufer, D.I., Tröster, A.I. (2008). Neuropsychology of dementia with Lewy bodies (p. 551). *Handbook of clinical neurology*, 88, 549- 566. doi:10.1016/j.eurpsy.2004.09.031

Los depósitos neuronales anormales fueron descritos por primera vez, tal y como hemos visto, por el autor que da nombre a estos cuerpos (Lewy, 1912), aunque no fue hasta más tarde, en 1919, cuando Tretiakoff propone la nomenclatura utilizada hoy en día: Cuerpos de Lewy. En 1990, Hansen y su equipo (1990) son los primeros en proponer la distinción entre la DCL y la EA, dándole entidad nosológica propia, siendo en 1996 cuando se determina finalmente la denominación actual de DCL (McKeith et al., 1996), con posteriores revisiones diagnósticas en los años 1999 y 2005 por el mismo grupo (Kosaka, 2000; McKeith, Perry, y Perry, 1999; McKeith et al., 2005). No obstante, se han hallado cuerpos de Lewy en personas con EA e incluso con envejecimientos aparentemente normales (Jurado et al., 2013), llegándose a plantear la idea de que éstos no sean más que una medida indirecta de los mecanismos neurodegenerativos que subyacen a la enfermedad de Parkinson y a la DCL (Jurado et al., 2013).

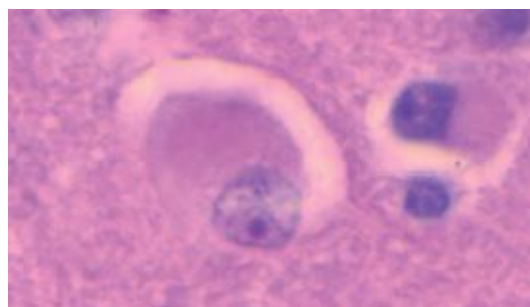


Figura 16. Cuerpo de Lewy en el tronco cerebral.

Fuente: Kaufer, D.I., Tröster, A.I. (2008). Neuropsychology of dementia with Lewy bodies (p. 550). *Handbook of clinical neurology*, 88, 549- 566. doi:10.1016/j.eurpsy.2004.09.031

Existen tres tipos de DCL: La enfermedad asociada a la enfermedad de Parkinson (en cuyo caso los cuerpos de Lewy se instalan en las neuronas del neocórtex y en la sustancia negra además de otras disfunciones), DCL neocortical sin el desarrollo de una enfermedad de Parkinson completa (en la que puede existir o no patología en la sustancia negra) y la Enfermedad de Alzheimer (ovillos neurofibrilares y placas amiloideas) acompañada de cuerpos de Lewy neocorticales (que suponen aproximadamente el 30 % de los casos de EA diagnosticados por autopsia –Hansen et al., 1990-). En todas ellas, la característica común consiste en que en todas existen cuerpos de Lewy neocorticales (Lipton y Weiner, 2005), de ahí el nombre de Demencia por Cuerpos de Lewy.

Weiner et al. (1996) llevaron a cabo un interesante estudio en el que analizaban a 58 pacientes con EA y 24 con EA con variante de cuerpos de Lewy (VCL), examinados post mortem. Así, la proporción de personas con VCL es notablemente mayor (2/3 frente a 1/3). Además, hallaron altas prevalencias de alucinaciones, delirios y depresión en VCL en comparación con los EA (sin existir diferencias educacionales, historia familiar, edad de inicio, duración de la enfermedad, deterioro cognitivo, gravedad global de la patología o hallazgos neuropsicológicos). Por si todo esto fuera poco, los pacientes con VLC sufrieron más síntomas extrapiramidales expuestos a neurolépticos, hallándose una diferencia pequeña en la frecuencia de éstos sin la exposición a dichos fármacos.

Los criterios diagnósticos más actuales y más usados en la práctica clínica vienen dados por McKeith et al., (2005) según el tercer informe del consorcio DLB, y los recogemos en la siguiente tabla número 4.

McKeith et al. (2000) apreciaron una sensibilidad del 83 % y una especificidad diagnóstica del 95 %. No obstante, no es una cifra rotunda, ya que otros grupos han obtenido porcentajes inferiores, como Hohl, Tiraboschi, Hansen, Thal, y Corey- Bloom (2000) que obtuvieron una tasa de precisión diagnóstica del 50 %. Hemos de observar que estos estudios se llevaron a cabo dentro del contexto de los criterios diagnósticos dictados por McKeith en el primer consorcio de la DCL (1996), ya que los postulados en el segundo consorcio (McKeith, 1999) no pudieron tener efecto para entonces. Es obvio que la estandarización del criterio diagnóstico necesita aún de mucho esfuerzo de investigación, porque incluso los criterios del segundo consorcio resultaron de manera pobre, probablemente dados los casos donde la patología de cuerpos de Lewy se acompañan de evidencias patológicas de EA y hacen descender la sensibilidad de éstos hasta el 30,7 % (López et al., 2002).

Tabla 4.

Criterios diagnósticos para DCL probable y posible, y rasgos de soporte

Tipo de rasgo	Nº necesario	Síntomas
Rasgo esencial		- Demencia definida como deterioro cognitivo progresivo de magnitud suficiente para interferir con la función social o laboral normal. - Alteración de la memoria prominente o persistente, que puede no ocurrir necesariamente en los estadios tempranos, pero suele ser evidente con la progresión. - Los déficits de atención, función ejecutiva y capacidad visuoespacial pueden ser especialmente marcados.
Rasgos centrales	2 son suficientes para DCL probable; 1 para DCL posible	- Fluctuaciones de la función cognitiva con variaciones pronunciadas en atención y alerta. - Alucinaciones visuales recurrentes, típicamente bien formadas y detalladas. - Rasgos espontáneos de parkinsonismo.
Rasgos Sugestivos	1 o más en presencia de 1 o más rasgos centrales: DCL probable. En ausencia de rasgos centrales, 1 o más: DCL posible. No se puede diagnosticar DCL probable sólo con rasgos sugestivos	- Trastorno de la conducta del sueño REM. - Fuerte sensibilidad a neurolépticos. - Reducción de la recaptación del transportador de dopamina en ganglios basales demostrada por SPECT o PET.
Rasgos de soporte	Suelen estar presentes, pero no se ha demostrado su especificidad diagnóstica	- Caídas y síncope de repetición. - Pérdidas de conocimiento transitorias e inexplicadas. - Disfunción autonómica importante. - Alucinaciones en otras modalidades. - Delirios sistematizados. - Depresión. - Preservación relativa de estructuras temporales mediales en TAC o RMN. - Hipoperfusión generalizada en SPECT o PET de perfusión con actividad occipital reducida. - Hipocaptación en SPECT de miocardio con MIBG. - Actividad de ondas lentas prominente en EEG con ondas agudas transitorias temporales. El diagnóstico de demencia con cuerpos de Lewy es menos probable: En presencia de enfermedad vascular cerebral evidente, como signos neurológicos focales o en neuroimagen; en presencia de otra enfermedad sistémica o neurológica suficiente para justificar en parte o en su totalidad el cuadro clínico o Si el parkinsonismo sólo aparece por primera vez en un estadio de demencia avanzada.

Nota. Fuente: McKeith, I.G., Dickson, D.W., Lowe, J., Emre, M., O'Brien, J.T., Feldman, H.,... Consortium on DLB. (2005). Diagnosis and management of dementia with
423 Lewy Bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*, 65, 1863-1872. doi:10.1212/01.wnl.0000187889.17253.b1.).

Esta patología comienza por causar deterioro cognitivo en quien la padece que conduce hacia la demencia, que en una gran mayoría de casos (un 75 %, aproximadamente) se acompaña de sintomatología motora extrapiramidal y rasgos neuropsiquiátricos adicionales (McKeith, 2007). Igualmente, los síntomas extrapiramidales que se han podido observar en la DCL son similares a los observados en la DFT, aunque típicamente se muestran de manera más severa (Heilman y Valenstein, 2003). Viene caracterizada especialmente por el trastorno motor parkinsoniano, las alucinaciones, los problemas de arousal y sueño, y una serie de síntomas cognitivos fluctuantes (Johns et al., 2009). El inicio suele ser insidioso, pese a que el incremento de los periodos de confusión y alucinaciones prominentes puedan hacer pensar que es repentino (McKeith, 2007). Además, años antes de la aparición del cuadro de demencia puede aparecer un trastorno conductual del sueño REM, con sueños vívidos a menudo aterradores, vocalizados, gesticulados y en ocasiones llegando a ser representados (McKeith, 2007). La DCL constituye una entidad patológica con una alta variabilidad de presentación inicial, pudiendo iniciarse mediante síntomas cognitivos o con alguno de los síntomas esenciales mencionados con anterioridad, de manera aislada o también en conjunción con síntomas de deterioro cognitivo (Kaufer y Tröster, 2008). Atendiendo a estos déficits a nivel cognitivo, objeto de estudio y atención en el presente estudio, observamos que padecen este tipo de demencias tienden a mostrar mayores grados de deterioro en áreas atencionales, ejecutivas y visuoespaciales (Calderón et al., 2001; Hansen et al., 1990; Sahgal et al., 1992), aunque también se dan alteraciones de la memoria anterógrada similares a como se dan en la EA pero en grado más severo, que usualmente se muestran en etapas tardías de la patología (Calderón et al., 2001; Knopman, Boeve, y Petersen, 2003a). Al igual que hemos visto que suceden en la DFT, se ha sugerido que los déficits subyacentes en la atención y las funciones ejecutivas son como consecuencia de los déficits cognitivos hallados en otras áreas como la memoria y el habla (Attix y Welsh- Bohmer, 2006; Knopman et al., 2003a).

En el caso de la DCL, no es necesario que el déficit mnésico sea destacado o persistente en estadios iniciales, aunque suele hacerse más notable a medida que la patología evoluciona (McKeith et al., 2005). No obstante, aún no existen datos suficientemente sólidos respecto al tipo de deterioro cognitivo leve que pudiera preceder al diagnóstico de DCL (Tröster, 2008). La relativa preservación para almacenar

información verbal puede suponer un criterio para el diagnóstico diferencial con la EA (Metzler- Baddeley, 2007), a saber de la preservación del hipocampo (Ferman y Boeve, 2007). No obstante, en pruebas en las que se requiere el recuerdo de material visual, los pacientes con DCL presentan déficits similares a los observados en aquellos con EA, lo que sugiere la mediación de la afectación visuoperceptiva, lo que aún no ha sido probado suficientemente (Metzler- Baddeley, 2007; Tröster, 2008). Sea como fuere, no queda claro si la alteración de la memoria episódica de estos pacientes se debe al propio tiempo de evolución de la patología o a la alteración de la atención y otras funciones ejecutivas (Metzler- Baddeley, 2007).

Se observan habitualmente en esta patología daños a nivel anterior frontal y temporal, en el área cingulada, en la ínsula, la sustancia negra, el núcleo basalis de Meynert, el locus ceruleus, el núcleo de raphe dorsal y la amígdala (Simard et al., 2000). El tipo de afectación que se da en la DCL, donde se ven afectadas tanto áreas frontales como los circuitos que conectan el córtex frontal con estructuras subcorticales, provoca que la disejecución esté presente en esta patología (Dubois, Pillon, y McKeith, 2007b). No son muchos los estudios que se han centrado en analizar esta disfunción en la DCL, al igual que no lo son el número de estudios que han centrado su foco en ver las diferencias en la afectación de esta área con respecto a la demencia típica a la hora de hablar de estos déficits, pero los que lo han hecho han visto la afectación de varios dominios de las funciones ejecutivas (Simard et al., 2000). Se han evidenciado déficits principalmente en la memoria de trabajo (Calderón et al., 2001; Crowell, Luis, Cox, y Mullan, 2007), el control inhibitorio (Bradshaw et al., 2006; Calderón et al., 2001; Guidi, Paciaroni, Paolini, de Padova, y Scarpino, 2006), el control y cambio sobre las respuestas inhibidas (Bradshaw et al., 2006; Crowell et al., 2007; Ferman et al., 2006; Kraybill et al., 2005; Preobrazhenskaya, Mkhitarian, y Yakhno, 2006; Salmon et al., 1996) y la fluidez fonémica (Calderón et al., 2001; Crowell et al., 2007; Ferman et al., 2006; Galasko, Katzman, Salmon, y Hansen, 1996). Además, se han evidenciado déficits a nivel lingüístico tanto en la fluidez fonémica como semántica (Calderón et al., 2001; Crowell et al., 2007; Ferman et al., 2006). Quedan aún por analizar los déficits en la planificación en la DCL (Johns et al., 2009). Un metanálisis llevado a cabo por Collerton, Burn, McKeith, y O'Brien (2003) en el que se combinaron varias medidas de funciones ejecutivas usando el tamaño del efecto para la comparativa, halló que los pacientes con DCL presentaban un mayor deterioro en éstas que los propios pacientes

con EA o que los controles. No obstante, muchos otros estudios no han evidenciado diferencias entre la DCL y la EA, tal y como sucede en el caso de la DFT y la EA, ni en la memoria de trabajo (Gnanalingham, Byrne, Thornton, Sambrook, y Bannister 1997; Johnson, Morris, y Galvin, 2005b; Salmon et al., 1996), ni en el control inhibitorio (Calderón et al., 2001), fluidez fonémica y semántica (Crowell et al., 2007; Galasko et al., 1996; Gnanalingham et al., 1997; Guidi et al., 2006; Noe et al., 2004; Salmon et al., 1996), ni siquiera en medidas de flexibilidad cognitiva (Gnanalingham et al., 1997). Cuando se han analizado grupos con DFT y DCL con respecto a la EA, se ve que los primeros padecen un igual o mayor deterioro de las funciones ejecutivas (Johns et al., 2009).

Sea como fuere, los déficits ejecutivos hallados en la DCL no quedan tan bien explicitados y replicados como lo han sido en la DFT. En todo caso, quedan aún por generar suficiente evidencia científica acerca de las diferencias entre la DCL y la DFT (Johns et al., 2009). Lo que sí se sabe es que estas dos patologías comparten rasgos neuropatológicos subyacentes, y es por eso que se da en ambas una disfunción ejecutiva y unos déficits cognitivos similares, además de que pueden existir también en ambas alteraciones motoras (Chertkow et al., 2001). Johns y sus colaboradores (2009) llevaron a cabo un estudio en el que analizaron a 17 pacientes con DFT y 15 con DCL, y en el que concluyeron que ambos grupos obtenían similares resultados en medidas de función ejecutiva (en ambas patologías se presentaban déficits en casi todas las pruebas con una ocurrencia del 75 % de los participantes), aunque la media de todas las medidas era consistentemente menor en la DCL. El Stroop resultó ser el único test capaz de discriminar entre ambas demencias. Ambas patologías presentaban mayores deterioros en el control inhibitorio, más que en la memoria de trabajo y la fluidez verbal. No obstante, los hallazgos del estudio de Johns y colaboradores requieren de replicaciones y más estudios, dadas sus carencias metodológicas.

Si nos centramos en aspectos atencionales, es de sobra sabido que los pacientes con DCL acostumbran a distraerse durante la exploración neuropsicológica, les cuesta centrarse en las tareas y cambiar de una a otra. Así, se observan dificultades en una multitarea habitual y tardan en completar tareas simples que anteriormente solían realizar sin problemas (Jurado et al., 2013). El criterio de alerta o atención es básico en esta enfermedad, ya que se supone el sustento del criterio diagnóstico de fluctuación

cognitiva y debe ser tomada en cuenta en la evaluación dado el infradiagnóstico que provocan. Se consideraba que estos pacientes tenían problemas en las tareas de atención visual como consecuencia, probablemente, de déficits a nivel visuoperceptivos, pero se ha evidenciado que estos déficits no se limitan exclusivamente al área visual (Metzler-Baddeley, 2007). El déficit atencional hallado en la DCL está presente en tareas visuales y verbales, así como para los diferentes tipos de atención: Selectiva, dividida y sostenida, y parecen estar basados en la disfunción colinérgica del cerebro basal anterior (Tröster, 2008). La velocidad de ejecución resulta altamente variable en cuanto al tiempo de reacción (Ferman y Boeve, 2007), al parecer mediado por la dopamina dada la no remisión mediante la administración de inhibidores colinesterásicos (McKeith, 2007).

En cuanto a aspectos perceptivos, estos pacientes pueden presentar alteraciones en el rastreo visual o la discriminación de formas y tamaños, pudiendo incluso mostrar rasgos agnósicos a la hora de reconocer personajes famosos o identificando figuras superpuestas, además de la propia alteración visoespacial (Metzler- Baddeley, 2007; Tröster, 2008). Ésta se exacerba con la existencia de alucinaciones visuales (Tröster, 2008), de forma que en los que predominan los síntomas parkinsonianos motores se observan más errores de atención (Metzler- Baddeley, 2007). De hecho, el déficit visuoespacial es un elemento clave para el diagnóstico diferencial respecto al envejecimiento normal, de forma que junto con el rendimiento atencional y mnésico permitieron diagnosticar de forma correcta el 88,6 % de los casos en un estudio de Ferman y Boeve (2007), sin cometer falsos negativos en prácticamente el 100 % de los casos (96,1 % de especificidad). Además, se ha explicitado como un rasgo clave en el diagnóstico diferencial con la EA en sus fases iniciales, incluso en tareas simples (Tröster, 2008), de forma que cuando los pacientes con EA fallan en esta área no es por un déficit visuoespacial, sino por una merma general de las capacidades cognitivas. Los pacientes con DCL cometen más errores de planificación y conceptuales (Metzler-Baddeley, 2007). Se ha de tener en cuenta que los déficits en esta área pueden ser debido a una alteración perceptiva, pero también motora, usando para ello test que no requieran rendimiento a nivel motor (Ferman y Boeve, 2007). Los déficits en esta área pueden ser debidos a la disrupción de las áreas de asociación cortical, sobre todo la vía ventral occipitotemporal pero también la dorsal occipitoparietal (Ferman y Boeve, 2007; Metzler- Baddeley, 2007; Tröster, 2008), pudiéndola haber también en las vías

aferentes, quizás por los mecanismos regulatorios de los movimientos sacádicos, antes de arribar el estímulo al córtex visual primario (Ferman y Boeve, 2007). El déficit colinérgico también puede estar jugando un papel importante en este déficit, así como la presencia de los cuerpos de Lewy en el córtex visual o los posibles cambios en la retina relacionados con la disrupción de procesos dopaminérgicos. No obstante, el déficit perceptivo no sólo se ha descrito a nivel visual, sino también a nivel olfatorio (Metzlder- Baddeley, 2007) en comparación a las personas con EA, incluso en tareas de memoria remota de estímulos olfatorios, lo que pudiera servir como un rasgo diferencial entre la DCL y la EA y servir como criterio para el diagnóstico diferencial.

En cuanto a los aspectos lingüísticos, los pacientes con DCL suelen quejarse de dificultades para encontrar las palabras que buscan cuando están en una conversación, aunque no se suelen objetivar déficits en la exploración neuropsicológica. No obstante, Tröster (2008) postula que debido a los déficits de atención y de las funciones ejecutivas pueda haber una mayor dificultad a la hora de buscar y evocar las palabras. Los déficits a nivel de comprensión y expresión de algunos de estos pacientes han de entenderse dentro del contexto de la disejecución y en relación a medidas de atrofia cortical prefrontal, más que como un déficit semántico o gramatical (Ash et al., 2012).

A nivel neuropsiquiátrico, se ha hallado que las personas con DCL muestran más síntomas depresivos, en forma de falta de motivación y pérdida de energía, así como delirios (paranoicos, de abandono o de identificación de personas) que aquellas con EA (Kaufer y Tröster, 2008). Los delirios en personas con DCL suelen ser como consecuencia de los recuerdos de las alucinaciones y las alteraciones perceptivas, siendo por ello más complejos y extraños que las que padecen las personas con EA, cuyos delirios vienen basados en el olvido (Jurado et al., 2013). Además, el 40 % de pacientes refieren síntomas de ansiedad (Kaufer y Tröster, 2008), que junto con la agitación y los trastornos de conducta pueden ser secundarios a los períodos de confusión y las alucinaciones, mejorando con el tratamiento (McKeith, 2007).

Es importante diferenciar la DCL de otros tipos de demencia, ya que el tratamiento necesario para esta demencia puede llegar a ser complicado de ajustar, con una mala respuesta a los inhibidores de la colinesterasa, una alta sensibilidad a los efectos secundarios derivados del tratamiento con neurolépticos y contraindicaciones para algunos antiparkinsonianos (McKeith, 2007). Así, aunque la DCL y la EA son

similares porque comienzan de manera insidiosa y tienen un curso progresivo (siendo muchos pacientes con DCL antes de la autopsia diagnosticados de EA), confundir ambos puede ser peligroso para los primeros, teniendo en cuenta que padecen efectos secundarios severos y una exacerbación del parkinsonismo cuando, habiendo sido confundidos con pacientes con EA, se les prescriben antipsicóticos para tratar las alucinaciones (Metzler- Baddeley, 2007). De esta manera, la resonancia magnética parece distinguir la DCL de la EA, ya que esta última suele presentar atrofia en el lóbulo temporal medial y en la primera no (Sinha, Firbank, y O'Brien, 2012), presentando un hipocampo más atrofiado. De igual manera, este mismo autor, mediante el metaanálisis que llevó a cabo, observó que en la DCL existe hipometabolismo occipital, a diferencia de en la EA donde éste se da en el área parietotemporal del córtex cingulado posterior y del hipocampo, lo que de tenerse en cuenta provoca una sensibilidad en ambas demencias del 92 % y una especificidad del 95 %. Los tractos de la sustancia blanca medidos mediante imágenes DTI ha encontrado más afectación parietoccipital en la DCL que en la EA (Watson et al., 2012). En definitiva, la atrofia predominante de estructuras subcorticales es un rasgo característico de la DCL (Sinha et al., 2012). Sea como fuere, a día de hoy no se tiene suficiente evidencia científica a favor de ningún biomarcador que permita avanzar el diagnóstico, la mejora de la precisión actual, la pervisión del progreso de la enfermedad o la determinación de las respuestas a los tratamientos (Henchcliffe, Dodel, y Beal, 2011).

A la hora de realizar un buen diagnóstico de esta patología, (también a nivel diferencial) se han de tener en cuenta también valoraciones formales del estado funcional del paciente, de la carga del cuidador y de la calidad de vida de ambos (Jurado et al., 2013).

Si algo diferencia a la DCL de la EA y de la EP (aunque se haya evidenciado que con éste último presenta muchos más rasgos clínicos y neuropatológicos en común) son las destacadas fluctuaciones en la alteración de las funciones cognitivas, además de la alta prevalencia de alucinaciones de tipo visual (Aarsland, Londos, y Ballard, 2009). En cuanto a las fluctuaciones, son similares al delirium, aunque no puedan determinarse las causas precipitantes, con diferentes formas de manifestación: Períodos de confusión-lucidez, notable disminución del *arousal* o incluso periodos de somnolencia diurna extensos. Ferman y Boeve (2007) identificaron cuatro rasgos distintivos en las

fluctuaciones de la DCL: Somnolencia durante el día y letargo, siestas durante el día de dos o más horas, mirar al vacío durante largos períodos y episodios de ideas desorganizadas, poco claras o ilógicas. Así, la presencia de tres o cuatro rasgos presentaban un valor predictivo positivo del 83 % para el diagnóstico clínico de la DCL respecto a la EA (Ferman y Boeve, 2007; Kaufer y Tröster, 2008). Las variaciones pueden darse de minuto a minuto o de semana en semana, aunque no todos los pacientes las padecen y pueden darse también en el curso de otras demencias, pese a erigirse en uno de los criterios básicos en el diagnóstico de la DCL.

En cuanto a las alucinaciones visuales, entre el 60 y el 85 % de los pacientes con DCL las presenta, el 54 % de los casos con EP con demencia, el 14 % de casos de EP sin demencia y entre el 11 y el 28 % de los casos de EA (Caballol, Martí, y Tolosa, 2007; Ferman y Boeve, 2007). De hecho, la presencia temprana de estas alteraciones es un rasgo característico de la DCL, ya que en el caso de la EA éstas hacen acto de aparición de manera más tardía (Ferman y Boeve, 2007; Kaufer y Tröster, 2008). La presencia de éstas, se ha asociado con un peor rendimiento a nivel cognitivo y funcional (Jurado et al., 2013). Estas alucinaciones suelen ser imágenes en 3-D completamente formadas y detalladas, generalmente en referencia a personas (habitualmente niños y gente pequeña) y animales, apareciendo también menos frecuentemente objetos inanimados. Algunos pacientes las viven como algo divertido, aunque otros sienten verdadero miedo, en un claro signo del diferente grado de insight que puede cada paciente presentar. Éstas no pueden ser atribuibles a un déficit perceptivo, habiéndose asociado al déficit colinérgico que estos pacientes padecen. Igualmente, se ha postulado que estas imágenes puedan ser, en personas con trastorno del sueño REM, imágenes de los sueños que aparecen durante el día (Ferman y Boeve, 2007; Kaufer y Tröster, 2008).

4. Envejecimiento normal y Deterioro Cognitivo Ligero (MCI).

Hoy en día existe numeroso trabajo en pos de conseguir trazar las líneas divisorias entre el envejecimiento normal y el deterioro cognitivo ligero, suponiendo el primero un envejecimiento normal y el segundo patológico. Por eso, es importante hacer reflejo de ese ingente esfuerzo en la presente Tesis Doctoral, todo y cuando aún queda mucho trabajo por delante de cara a conseguir una acertada capacidad de distinción entre ambas entidades o fenómenos.

4.1. Envejecimiento

La línea que separa los cambios cognitivos normales de aquellos considerados anormales es difusa (Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, 2008). El envejecimiento sano o normal se debe a los procesos fisiológicos propios del curso de la vida, donde el reloj biológico controla el desarrollo de las células nerviosas. No obstante, existe un contínuum entre envejecimiento sano y el patológico, donde encontramos por un lado personas con un “envejecimiento exitoso” –*successful aging*- (McHugh y Folstein, 1979) que Jurado y sus colaboradores datan en torno al 1 % de personas. Por el otro lado, encontramos personas frágiles, propensas a descompensarse, donde de acuerdo a la “hipótesis del umbral” del envejecimiento normal, la reserva decrece de manera lenta, pudiendo alcanzar niveles críticos. Por otro lado, otras personas pueden partir de una reserva relativamente baja y alcanzar el umbral de la manifestación clínica de forma más rápida y fácil (Arendt y Bigl, 1987; Roth, 1981). Sea como fuere, queda claro que una trayectoria de envejecimiento se caracteriza por una merma de las funciones cognitivas superior al esperado por el típico proceso del envejecimiento, que se suele ver reconocido por el propio paciente y por las personas que le rodean, entidad que ha recibido mucha atención en la práctica clínica y en la investigación (Petersen, 2011).

El cerebro progresa en peso hasta los 19 años de edad, cuando alcanza su máximo y permanece estable hasta los 45- 50 años. Desde ese momento, comienza un lento declinar, y para los 86 años ya se ha reducido en torno al 11 % de su peso máximo, incrementándose al tiempo los ventrículos y los surcos corticales. Igualmente, la sustancia gris y la blanca van reduciéndose en volumen a ritmos diferentes, siendo la proporción de sustancia gris/blanca de 1,28/1 a los 20 años, 1,13/1 a los 50 y pudiéndose incrementar hasta 1,55/1 a los 100 años, mostrándose una reducción proporcional de la sustancia blanca con la edad. Las diferentes regiones también se reducen de manera diferente, perdiéndose volumen sobre todo en la cabeza del hipocampo y el subículo, mayormente en forma de sustancia gris en los hombres (Romanowsky y Wilkinson, 2011).

Son muchos los términos que se han venido utilizando para denominar el normal decline cognitivo debido a la edad: Discapacidad de la memoria asociada a la edad - *Age- associated memory impairment*, AAMI- (Crook et al. 1986), declinar cognitivo

asociado a la edad –age- related cognitive decline- (Crook et al. 1986) y declinar cognitivo asociado al envejecimiento (Levy, 1994). Los términos Deterioro cognitivo Ligero –*Mild Cognitive Impairment*, MCI- (Petersen y Negash, 2008) y deterioro cognitivo no demencial –*cognitive impairment no dementia*, CIND- (Elby, Hogan, y Parhad, 1995) están considerados términos a caballo entre el normal declinar cognitivo debido a la edad y la demencia, donde los ancianos experimentan déficits cognitivos más severos de los esperados para su edad, pero que no cumplen todos los criterios diagnósticos del diagnóstico de demencia. Ambos términos, CIND y MCI, vienen asociados a una mayor probabilidad de progresión a demencia (Petersen et al., 2001; Hsiung et al., 2006). No obstante, como veremos posteriormente, hoy en día existe un candente debate acerca de si estos dos términos representan estadios previos al desarrollo de una demencia o si deben considerarse como demencias incipientes, más que factores o estados de riesgo (Morris et al., 2001)

Hasta el momento se han reconocido tres tipos de cambios en las funciones cognitivas en la adultez tardía: Las normativas para la edad cognitiva, el deterioro cognitivo y la demencia (Fillit et al., 2002).

En el momento en el que el deterioro en las funciones cognitivas es una parte inevitable de la edad, la mayoría de los ancianos experimentan un leve enlentecimiento en la velocidad de procesamiento (Salthouse, 1996). Capacidades como la memoria, la habilidad espacial y el razonamiento también suelen declinar en estas edades, aunque otras como las habilidades verbales, información y la comprensión suelen tender a presentar patrones de estabilidad (Kramer, Bherer, Colcomber, Dong, y Greenough, 2004). Del mismo modo, en los casos de tareas de resolución de problemas, adultos jóvenes y ancianos no tienen el mismo rendimiento. Cuando se trata de identificar conceptos se trata, los ancianos usan estrategias menos eficaces, tienen menos éxito a la hora de encontrar soluciones, caen en más errores y, aún y todo, existe una menor probabilidad de que cambien de estrategia a pesar de estos errores. Para categorizar y clasificar tareas, éstos usan parámetros menos sofisticados (Reese y Rodeheaver, 1985). En este sentido, reconocen igual de bien que los jóvenes lo básico de una tarea, pero no reconocen los detalles de ésta tan bien (Ulatowska, Chapman, Highley, y Prince, 1998). Según este mismo estudio, los ancianos tienden en mayor medida a errar en el

reconocimiento, puesto que se fían en mayor medida de su conocimiento general del mundo.

Históricamente ha sido asumido que envejecer en sí mismo entraña el declinar cognitivo en los ancianos, de manera que Folsom en 1886 postuló que “la demencia senil es simplemente un exceso de la debilidad mental natural de la edad avanzada” (citado en Weiner y Lipton, 2009, p.4). Más tarde, Wechsler reafirmó en 1958 este postulado aseverando que “casi todos los estudios (...) han demostrado que la mayoría de capacidades humanas declinan progresivamente después (...) de los 18 y 25 años” (Wechsler, 1958, p.135). Aquello que no podía ser achacado a un envejecimiento “normal”, se le atribuía a la arteriosclerosis cerebrovascular o a pequeños infartos asociados. Corselis en 1962, no obstante, observó que algunos pacientes que morían en hospitales psiquiátricos presentaban un cambio degenerativo cerebral mucho más grave que podía ser asociado a un diagnóstico. Y es que, de todos los pacientes que ingresaban con un trastorno mental orgánico, el 75 % presentaban una degeneración moderada o grave, mientras que el 25 % de los trastornos funcionales presentaban similar grado de atrofia cerebral (Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, 2008). Más adelante, Tomlinson, Blessed, y Roth (1970) evidenciaron que la mitad de cerebros de ancianos que presentaban diagnóstico clínico de demencia presentaban trazas microscópicas (placas neuríticas y ovillos neurofibrilares) de una enfermedad que fue descrita por primera vez por Alois Alzheimer (1911), un patólogo y alienista, en una mujer de aproximadamente 51 años (Alzheimer, Stelzmann, Schnitzlein, y Murtagh, 1995).

Además, históricamente también se ha pensado que envejecer cursaba con una drástica pérdida neuronal, visión que se ha ido matizando (Jurado et al., 2013).

Las quejas en problemas de memoria en los ancianos es frecuente: El 83 % dice que se olvida con frecuencia de nombres, el 60 % que pierde objetos importantes (por ejemplo las llaves), y el 57 % números de teléfono que acaban de manejar (Bolla, Lindgren, Bonaccorsy, y Bleecker, 1991). Se ha comprobado que los ancianos sufren un mayor deterioro de la memoria episódica que de la semántica (en mayor medida de aspectos que requieren esfuerzo más que los que se hacen de manera automática y son familiares para el anciano), y de la evocación más que de la consolidación (Jurado et al., 2013). Así, el envejecimiento parece afectar en mayor medida a la codificación de la

nueva información, sobre todo cuando se necesita de cierta estrategia o esfuerzo y graduado precisamente por esto. La memoria semántica, por el contrario, parece incluso incrementarse con la edad (Drag y Bieliauskas, 2010). La memoria del contexto también parece deteriorarse más con la edad que la memoria del contenido o hecho en sí. Si se presenta esta nueva información más lentamente, éstos la recordarán mejor; las pistas también son un buen facilitador (Derouesne y Lacomblez, 2000). La memoria prospectiva también parece verse más afectada con el proceso de envejecimiento (Drag y Bieliauskas, 2010).

Un estudio recientemente publicado objetiva que la pérdida de la memoria no sólo no es un síndrome diferente al de la demencia, sino que además pudiera ser reversible y prevenible (Pavlopoulos et al., 2013), ya que vienen causados por defectos moleculares influidos por la alimentación, la conducta o los medicamentos. De esta forma, si esta molécula hallada en el hipocampo que se va perdiendo a medida que se envejece se ve restaurada, se ve también recuperada la capacidad mnésica. Esto apoya la idea de que la pérdida de memoria es un síndrome independiente a la demencia.

Por otro lado, a nivel ejecutivo, el envejecimiento no afecta de manera igual a todas las funciones, aunque la dificultad de iniciar autónomamente una tarea con las estrategias apropiadas sí se ha visto deteriorada y, por consiguiente, afecta al resto de capacidades cognitivas (Jurado et al., 2013). La fluidez verbal, la inhibición, planificación, autorregulación, la ya mencionada memoria prospectiva y la operativa, así como otras funciones ejecutivas parecen deteriorarse por efecto de la edad. Pero si algo se ve deteriorado con ésta es la memoria de trabajo más que en la memoria corto plazo. Además, aunque la atención sostenida no se ve afectada, sí la dividida, la selectiva y la inhibición (Drag y Bieliauskas, 2010). El aspecto integrativo de estas funciones en forma de atención, memoria y orientación visoespacial, rotación mental, construcción y copia de figuras complejas se ve deteriorado (Drag y Bieliauskas, 2010).

El aspecto lingüístico parece ser la función menos afectada por la edad, pudiendo incluso mejorarse el vocabulario tal y como hemos visto anteriormente. Tal sólo se aprecia el aumento del síndrome de la punta de la lengua, relacionada más con un problema de recuperación fonológica que de acceso lexical (Barroso, Correia, y Nieto, 2011; Drag y Bieliauskas, 2010).

Los aspectos visuoespaciales también parecen verse afectados por la edad, teniendo que controlarse aspectos como la velocidad de procesamiento de la información que se ve reducida naturalmente por la edad, la familiaridad con las tareas y la afectación a nivel sensorial (Barroso et al., 2011). De hecho el enlentecimiento en la velocidad de procesamiento es uno de los hallazgos más corroborados en la literatura científica, hasta el punto de que se cree que pueda ser la génesis de toda disfunción en el envejecimiento afectando de dos formas: Los procesos limitados en el tiempo no podrían ejecutarse de forma eficiente y los resultados de procesos anteriores se perderían en el tiempo perjudicando el rendimiento posterior (Drag y Bieliauskas, 2010; Fabiani, 2012).

A nivel emocional se da la paradoja de que los ancianos salen mejor parados que los jóvenes, ya que se ha visto que con la edad también cambian las estrategias de regulación emocional a favor de formas más positivas. Así, las personas de más edad tienden a fijarse en los estímulos positivos en mayor medida y son mejores ignorando los negativos, suprimiendo las estrategias de rumiación del pensamiento. Además, los ancianos activan más el área prefrontal. Lo que no se ha descrito aún es el mecanismo de funcionamiento de este cambio, que pudieran estar relacionados con el hecho de que las estructuras prefrontales ventromediales (las que sustentan estas estrategias de procesamiento emocional) declinan estructuralmente en menor medida que las prefrontales laterales y dorsales. Además, los ancianos focalizan más sus recursos hacia la meta y usando estrategias más favorables para su edad, como la atención (Mather, 2012).

El modelo CRUNCH (*Compensation- related utilization of neural circuits hypothesis*) ha objetivado recientemente que cuando se aumenta la carga de una tarea, se incrementa las regiones corticales que se activan, pero que los ancianos requieren implicar más regiones incluso a niveles inferiores de carga que los adultos jóvenes (Drag y Bieliauskas, 2010; Fabiani, 2012). Para intentar dar una explicación a los cambios funcionales que suceden con la edad se ha propuesto la teoría de la compensación funcional por la que se observa un patrón de implicación de regiones cerebrales alternativas con el fin de compensar el declinar cognitivo, necesitando el anciano activar más áreas cerebrales para llevar a cabo una misma tarea (Jurado et al., 2013). Pero esta compensación no siempre es eficiente, porque los patrones funcionales también tienden a ser menos específicos y se da una desdiferenciación de las diferentes

regiones. Otra hipótesis sería la GOLDEN (*Growth of lifelong differences explains normal aging*) por la que se cree que los procesos madurativos provocan cambios progresivos en la distribución cerebral de las capacidades a lo largo de la vida. Esta teoría permitiría explicar la reducción en la capacidad de la memoria de trabajo, las alteraciones de los procesos inhibitorios, el aumento de la actividad en el lóbulo frontal y la falta de supresión de las respuestas en base a la repetición (Drag y Bieliauskas, 2010; Fabiani, 2012).

Los cambios debidos al envejecimiento presentan una gran variabilidad, tanto a nivel interindividual como intraindividual, variando en función de la región cerebral afectada y de si se da en la sustancia gris o en la blanca. Igualmente, existen numerosos factores que determinan la heterogeneidad del envejecimiento, a saber de la salud general, los factores hereditarios, el nivel de actividad física y cognitiva, el nivel educativo y/o social, los factores económicos o los sociales y familiares (Jurado et al., 2013).

El estudio *Health ABC* (Yaffe et al., 2009) ha sido uno de los más admirados en el área del envejecimiento dada su gran muestra, reclutando a 2509 ancianos con un buen funcionamiento a nivel cognitivo en el inicio del mismo, de entre 70 y 79 años de edad, como por su tipología prospectiva. Se les midió la función cognitiva mediante el MMSE modificado en la línea base, y en seguimiento a los 3, 5 y 8 años, de forma que el 30 % de los participantes mantenían poco altera la cognición después de los 8 años, el 53 % presentaban un declinar leve y el 16 % uno mayor. El análisis multivariado arrojó que las variables medidas en la línea base que más se relacionaban con preservar la cognición eran la edad, tener una educación secundaria o superior, conseguir un alto grado de capacidad lectora, practicar ejercicio físico semanal moderado o vigoroso y no fumar. Los que preservaron la cognición fueron considerados como envejecimiento de éxito. Existen factores conductuales que, aplicados en la vejez, pueden ayudar a mantener la función cognitiva, a saber de hacer ejercicio, no fumar y llevar a cabo actividades como voluntario, que se ha visto que presenta mayores tasas entre las personas que mantienen la cognición y puede beneficiar mediante la creación de redes sociales, la disponibilidad de recursos y la gratificación emocional.

Otro estudio reciente (Harrison, Weintraub, Mesulam, y Rogalski, 2012) describió los “superancianos”: Personas con 80 o más años que rinden en memoria episódica de

manera equivalente a las de 50- 65 años. Éstos, mostraron una corteza cerebral más gruesa que los demás ancianos de igual edad, así como una ausencia de atrofia comparándolo con el grupo de entre 50 y 65 años. Pero no sólo eso, ya que la corteza cingulada anterior izquierda se objetivó como más gruesa que en personas sanas más jóvenes. No obstante, este grupo de superancianos no había conseguido niveles académicos excepcionalmente altos cuando eran jóvenes, ni parecían tener en aquella época un rendimiento mnésico especialmente alto.

4.2. Demencia vs. deterioro cognitivo ligero (*Mild cognitive impairment, MCI*)

En los años 80 surgió un término para denominar a las personas que el declive normal de la memoria con efecto de la edad les suponía un trastorno. Éste fue denominado como Deterioro de la Memoria Asociado a la Edad (DMAE). No obstante, no consiguió suficiente aceptación (Blackford y LaRue, 1989). Los criterios de este síndrome empezaban con una queja subjetiva de pérdida gradual de memoria en personas mayores de 50 años. Así mismo, se completaban con pruebas objetivas y estandarizadas de memoria (en las que había una cierta alteración), una certificación de preservación en niveles adecuados de la función intelectual y la ausencia de patología orgánica (incluida la demencia) que explicase mejor el proceso de deterioro.

Conforme fueron desarrollándose los estudios y el conocimiento en los tratamientos sobre la Enfermedad de Alzheimer, se ha ido haciendo más esfuerzo en identificar e intervenir sobre las personas con más riesgo de desarrollar esta demencia, e incluso sobre personas que aún no cumplen los criterios propios de esta demencia pero están en camino de padecerla. Por esto, se desarrolló el concepto de Deterioro Cognitivo Leve o Ligero (Petersen et al., 1997) -que a pesar de que en castellano el acrónimo más común es DCL, en este estudio usaremos MCI para no confundirlo con la Demencia por Cuerpos de Lewy-. Estas personas son capaces de desarrollar una vida normal aun presentando quejas de memoria, ya que la función cognitiva en general se encuentra en niveles normales. Aún se ahonda en la duda de si estas alteraciones neurológicas representan una manifestación de una determinada enfermedad que se desarrolla en la vejez, o si por el contrario es un fenómeno degenerativo que se relaciona única y exclusivamente con el envejecimiento, el cual se considera una alteración morfofuncional y molecular como consecuencia del paso del tiempo. Hoy en día existen grandes evidencias que apuntalan la primera hipótesis (Coria, 1994).

Coria describe perfectamente la vulnerabilidad que posee el cerebro sobre el paso de los años:

“En principio, el sistema nervioso debe ser tan susceptible al paso del tiempo como cualquier otro órgano o sistema, y aún más si tenemos en cuenta que los principales elementos celulares del tejido nervioso son células postmitóticas y que su capacidad de regeneración, aunque presente, es limitada. Tanto el ser humano como en los animales de laboratorio, se aprecia una disminución de las funciones cognitivas en edades avanzadas, sobre todo, aquellas relacionadas con las capacidades ejecutivas, los procesos de atención y el aprendizaje y almacenamiento de informaciones nuevas. El sustrato anatómico y funcional de estas alteraciones no se conoce con detalle, en parte debido a que los efectos específicos del envejecimiento sobre el cerebro están sujetos a factores de confusión, como la variabilidad interindividual del proceso de envejecimiento, la coexistencia de enfermedades específicas de comienzo tardío en un número elevado de casos de ancianos y la capacidad de compensación de defectos funcionales que posee el sistema nervioso central, incluso en edades avanzadas” (Coria, 2006, p. 6-7).

Partiendo de esta base, existen dos tipos de pensamientos en torno a la expresión neuropsicológica de los cambios de estructura y función en el sistema nervioso central del anciano. La primera achaca a un enlentecimiento cognitivo general todas las manifestaciones clínicas del envejecimiento. Por otra parte, se cree que la mayoría de esos síntomas son debidos a un déficit en las funciones ejecutivas. Algunos estudios han avalado este último discurso, evidenciando mediante neuroimagen funcional disfunciones en la corteza prefrontal lateral, que efectivamente modifican capacidades ejecutivas, atención y concentración (Small, Stern, Tang, y Mayeux, 1999). Igualmente, estos mismos estudios han demostrado que estas deficiencias pueden paliarse reclutando otras áreas cerebrales que están distribuidas a lo largo de ambos hemisferios (Reuter-Lorenz, 2002).

Estudios recientes, han evidenciado conceptos importantes para el entendimiento de este proceso de envejecimiento en el cerebro, a saber de que éste no se ve afectado de manera global, sino a determinadas estructuras del lóbulo frontal y temporal (participantes en las funciones ejecutivas y almacenamiento de nuevas informaciones) y que las estrategias compensatorias tan manidas en la actualidad, también tienen lugar en

el cerebro del anciano, de forma que pueden funcionalmente y/o estructuralmente subsanar déficits. Éstos fenómenos pueden ser los culpables del enmascaramiento del complejo proceso de envejecimiento cerebral (Reuter- Lorenz, 2002).

Hoy en día, a la hora de analizar una población anciana, vemos cómo un tercio de ésta carecen de alteraciones a nivel cognitivo; otro tercio padece una demencia y, en el último tercio, encontramos personas que sufren alguna alteración cognitiva leve (Elby, Hogan, y Parhad, 1995; Unverzagt et al., 2001), que suele venir relacionada con patologías de tipo médico o neurológico, aunque en un porcentaje pequeño de casos carecen de causa (Alberca, 2006).

Si tenemos en cuenta la prevalencia del deterioro cognitivo, sea éste en forma de MCI o de demencia, vemos en estudios recientes que ésta se sitúa en población mayor de 65 años en el 19 % (14,7 deterioro cognitivo no- demencia y 4,3 % de demencias), por lo que podríamos decir que una de cada cuatro personas por encima de la edad de jubilación padecen algún tipo de deterioro cognitivo (Rodríguez- Sánchez et al., 2011).

Estudios realizados en ancianos que manifestaban síntomas de algún tipo de deterioro cognitivo, aunque no padecían ninguna enfermedad específica que se conociera, objetivaron cambios estructurales parecidos a los que se dan en la EA, aunque con menor frecuencia y extensión (Coria, Gómez- Caso, Mínguez, Rodríguez- Artalejo, y Clavería, 1993; Morris et al., 1991; Silver, Newell, Brady, Hedley- White, y Perls, 2002). Sea como fuere, un porcentaje variable de ancianos con MCI no muestran cambios estructurales específicos (Silver et al., 2002).

La evidencia científica deja meridianamente claro que el deterioro cognitivo leve, cuando es por causa de trastornos metabólicos y/o farmacológicos, suele ser reversible, cosa que no suele suceder en un cuadro de demencia florida (Weiner, 2005). En este sentido, Katzman (1992) determinaba en un 10,5 % los casos en los que las causas de la demencia eran potencialmente tratables (tumores, abuso de tóxicos, hematomas subdurales, hidrocefalia normotensiva, epilepsia, neurosífilis...), mientras las consideradas como reversibles (por toxicidad de fármacos, trastornos metabólicos, hiponatremia, déficit de vitamina B₁₂, hipotiroidismo e hipoglucemia) suponían un 4,7 % del total de casos de demencias.

4.3. Envejecimiento normal y el Deterioro Cognitivo Ligero (MCI)

El MCI fue descrito por primera vez por Reisberg y sus colaboradores (1982) con el fin de describir a las personas en un grado tres de la escala de deterior global (*Global Deterioration Scale*, GDS), y puede definirse como “la alteración de una o varias funciones o grupos de funciones intelectuales, que no llega a distorsionar de manera importante o notable la capacidad de relación social, familiar, laboral o las actividades de la vida diaria” (Coria, 2006, p.12). Históricamente este término ha venido siendo utilizado para referirse a una “afectación cognitiva de baja intensidad” (Alberca, 2006; p.19), con independencia de que viniera ligada a al envejecimiento o a una patología (demencia o no), y sin tener en cuenta la naturaleza o los criterios diagnósticos. Además, parecía corresponder a las personas destinadas a desarrollar la EA. Actualmente, este concepto supone algo más concreto y viene referido a un proceso esencial, que se encuentra en medio entre la vejez normal y la demencia (Alberca, 2006), ampliándose el concepto al observar que no todos los afectados por alteración de la memoria progresa a la EA, y que otros fenotipos sí que pueden hacerlo. Por todo ello, en el congreso internacional de 2003, los criterios del MCI se ampliaron a dos subtipos: Amnésico (que incluye alteración de la memoria) y no amnésico (alteración de otros dominios cognitivos), cosa que fue recogida por Petersen (2007), y que puede verse en la siguiente figura.

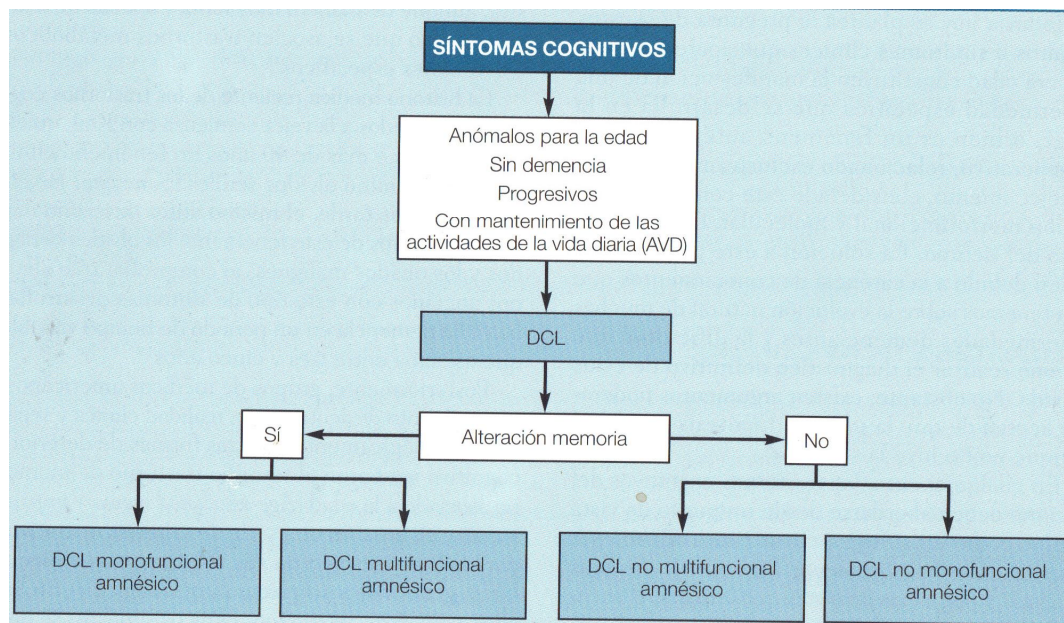


Figura 17. **Formas clínicas del MCI**

Coria, F. (2006). Deterioro cognitivo durante el envejecimiento. En Alberca, R., López- Pousa, S. (Eds.) *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. (p.14). Madrid: Médica Panamericana.

Dependiendo de la etiología, el MCI de tipo amnésico puede evolucionar a la EA o a una demencia de tipo vascular, o puede tener su origen en una depresión. El DCL no amnésico puede evolucionar a una DFT si es monofuncional o de dominio único, o a DCL o demencia vascular si es multifuncional o de dominio múltiple. El MCI no amnésico es probablemente menos común que el tipo amnésico, y si evoluciona lo hace a demencias no EA. En ensayos clínicos, los pacientes con MCI de tipo amnésico que progresaban hacia la demencia, en un 90 % tenían signos clínicos de EA (Petersen, 2011).

Según Coria (2006), dentro de este trastorno, los ancianos que lo padecen refieren la sensación de que no pueden recordar cosas con la misma rapidez y eficacia con que lo hacían recientemente y que les cuesta concentrarse. Dicen de ellas que son dificultades transitorias para traer a la mente sucesos recientes, nombres, cosas, listas, cierta ralentización del pensamiento, menos capacidad atencional, desinterés y mayor dificultad para resolver problemas o tomar decisiones. La intensidad de estas disfunciones varía en un amplio intervalo, desde lo transitorio (evocar un nombre o cosa), hasta llegar a rayar el límite de una demencia (Flicker et al., 1991).

Estos trastornos no tienen ninguna causa biológica subyacente, y aún tras un exhaustivo examen, no se hallan respaldos orgánicos (DeCarli, 2003). Entre estos casos, nos encontramos con dos tipos clínicos. El primero, viene caracterizado por intensos y repetidos fallos en la memoria a la hora de recordar algunos datos como pueden ser nombres, objetos, listas o sucesos, pero que aparecen de forma fluctuante subyugados a los cambios de humor del anciano (Boone et al., 1992). Además, en estos casos los estudios prospectivos han visto que rara vez evolucionan hacia una demencia, se mantienen más o menos estables y responden de manera positiva con antidepresivos (Reding et al., 1985). Al parecer, estos síntomas no son exclusivos de la vejez, ya que también aparecen en otros sujetos más jóvenes, por lo que parecen ser la expresión de leves trastornos de corte más psicoafectivo. Prueba de ello es que estas personas suelen puntuar alto en depresión y ansiedad e hipocondría y suelen presentar una alta discordancia entre sintomatología y repercusión objetiva en pruebas de nivel neuropsicológico (Reed et al., 2004). Según Coria (1994), el aumento de síntomas en estos ancianos con relación a los demás, puede ser reflejo de factores sociales y administrativos, más que orgánicos, ya que se aparta a éstos de la actividad productiva,

se les limita los estímulos vitales, y eso hace que aumente la desmotivación y aparezcan mayores preocupaciones por problemas asociados a la salud.

El segundo tipo de pacientes con disfunciones viene determinado por problemas de memoria más severos, progresivos y permanentes, los cuales limitan la actividad social y laboral del anciano (Reisberg, Ferris, Franssen, Kluger, y Borenstein, 1986). En el plano evolutivo y longitudinal, algunos desarrollan demencias (tipo Alzheimer, vascular y/o de tipo mixto) aunque otros, en cambio, permanecen estables o incluso pueden llegar a mejorar, no llegan a desarrollar ninguna demencia y son respondedores, a veces de manera muy ostensible, a tratamientos con antidepresivos. De hecho, estos últimos pueden categorizarse en base a dos cuadros psiquiátricos: La depresión crónica, y los trastornos adaptativos mixtos de ansiedad- depresión y pueden presentar características de demencias (llamadas pseudodemencias) en algún momento evolutivo de la patología (Reding, Haycox, y Blass, 1985). Los porcentajes de cada grupo se representan en la siguiente figura 18.

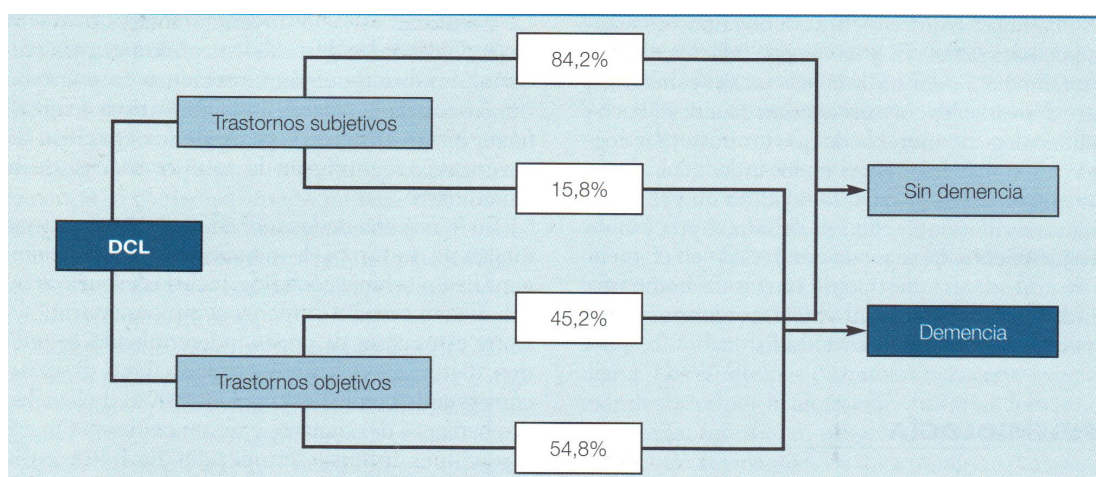


Figura 18. Evolución del MCI. Porcentajes de evolución

Coria, F. (2006). Deterioro cognitivo durante el envejecimiento. En Alberca, R., López- Pousa, S. (Eds.) *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. (p.14). Madrid: Médica Panamericana.

Algunos estudios evidencian un riesgo elevado de desarrollo de demencia si se padece este deterioro, y las quejas pueden estar asociadas a enfermedades sistémicas y depresión (Ritchie, Ledesrt, y Touchon, 2000).

La incidencia y prevalencia de los trastornos cognitivos asociados al envejecimiento sólo se conocen de forma parcial, ya que habitualmente los estudios se centran en alteraciones de capacidades mnésicas, dejando de lado otras disfunciones

que se relacionan de forma específica con la vejez. Así, las cifras de prevalencia también difieren significativamente, dependiendo de la definición de MCI asimilada. Si tenemos en cuenta manifestaciones cognitivas simples en ancianos, las cifras oscilan entre un 20 y un 40 %. Cuando miramos estudios que asimilan el MCI con sus criterios diagnósticos, esta prevalencia se encuentra en la horquilla del 2,8 y 7,1% de la población anciana (Coria et al., 1993; DeCarli, 2003; Ganguli, Dodge, Shen, y Dekosky, 2004). La incidencia, por su parte, se ha estimado en torno a los 10 casos cada 1000 habitantes al año (Larrieu et al., 2002). En el estudio llevado a cabo por Petersen (2011), de tipo prospectivo tomando la población diana aquella de entre 70 y 89 años y sin demencia conocida, y en el que se pretendía arrojar resultados de prevalencia de MCI, se constató que el índice en los casos del MCI de tipo amnésico se cifraba en el 11,1 %, y del 4,9 % en el caso de no- amnésico. Pese a todo, la prevalencia estimada de esta patología en la base poblacional va del 10 al 20 % (Jurado et al., 2013). Mientras la incidencia de demencia en la población general es del 1- 2 % al año, la proporción anual de MCI es notablemente superior, con una tasa del 5- 10 % en estudios poblacionales y del 10- 15 % en estudios de tipo clínico, lo que evidencia una mayor afectación cognitiva en el momento en el que la persona acude a consulta (Jurado et al., 2013). Algunos datos sugieren una tasa de reversión de entre el 25- 30 %, aunque últimamente los resultados que se constatan sugieren índices menores, no suponiendo la reversión una posterior conversión. Las formas reversibles de la MCI pudieran estar relacionadas con la depresión y con los efectos secundarios de ciertos tratamientos farmacológicos (Petersen, 2011).

En cuanto a las tasas de desarrollo de demencias de personas que padecen MCI, vemos que en el primer año y medio de seguimiento un 18,6 % convierten sus síntomas en tal patología, generalmente a una demencia de tipo Alzheimer (Unverzagt et al., 2001). La mayoría de los estudios muestran una heterogeneidad del MCI. El 50% de los casos derivan en una demencia *per se* en un lapso de tiempo de aproximadamente tres años (10- 15 % al año), mientras que un 40 % regresa al estado comórbido, evidenciando una mejoría, y el 10 % permanece “estabilizado”. Los pacientes con MCI tienen diez veces más riesgo de sufrir demencia que los “sanos” (Wolf et al., 1998). Varios factores predicen una progresión más rápida, a saber del grado de deterioro cognitivo en el momento de la presentación, donde una mayor disfunción en la línea base provoca un más rápido deterioro, quizás porque estos

pacientes están más cercanos al umbral de diagnóstico de la demencia. Igualmente, portar el alelo $\epsilon 4$ (APOE) se ha visto que provoca una progresión a demencia más rápida (Jurado et al., 2013).

Las técnicas de imagen funcional han intentado describir los factores de riesgo a nivel neurofuncional. Así, mediante la Tomografía por emisión de Positrones (la cual reporta un valor de integridad sináptica), se ha observado que aquellos pacientes con MCI y con hipometabolismo en regiones parietales y temporales del cerebro (sugere de EA), el riesgo de progresar a demencia en un lapso de dos años se multiplica por once. En el caso de la imagen molecular (sobre todo en cuanto al estudio de placas amiloides en el cerebro), los pacientes con amiloide en este TEP progresan de manera más rápida a una EA, pero también se han detectado estas placas en personas clínicamente normales. El líquido cefalorraquídeo también ofrece algunos marcadores, aunque no son sensibles a la progresión de la enfermedad y no sirven para controlar la gravedad de la misma (Drago et al., 2011; Petersen, 2011). La atrofia a nivel del hipocampo, el volumen ventricular y la atrofia cerebral global constituyen los marcadores de la RM funcional con mayor evidencia (Drago et al., 2011), aunque existen otros en estudio que parecen prometedores, como la conectividad y el estudio de reposo, así como los marcadores de RM por difusión en la sustancia blanca temporal medial. La velocidad con la que se atrofia el hipocampo, la corteza entorrinal y el cerebro global es mayor en personas con MCI que derivan a la EA (3,7 % por año), que en los que permanecen estables (entre el 2,5 y el 2,8 %). Igualmente, los pacientes con EA que progresan más rápidamente también muestran mayor velocidad de degeneración de estas estructuras. El incremento en el ritmo de atrofia en todas las áreas neocorticales coincide con la alteración clínica. No obstante, al principio las alteraciones se dan en mayor medida en la corteza temporomedial, mientras que posteriormente se traslada a la lateral media e inferior, parietal inferior y giro cingulado posterior (Drago et al., 2011). Según esta misma revisión, la mayoría de los estudios evidencian un ritmo de atrofia hipocámpica anual relativamente bajo (1- 2,2 %) en sujetos sanos, algo más elevado (2,5- 4,3 %) en personas con MCI y similares en personas con EA leve (2,8- 4 %).

La actividad reducida que se da en la red neuronal por defecto (*Default mode network*, DMN) se ha erigido en el marcador más consistente entre aquellos de RM

funcional, viéndose reducida la actividad de reposo en el hipocampo, la circunvolución cingulada posterior, la percuña y el córtex prefrontal en el caso del MCI (Drago et al., 2011).

Los hallazgos mediante el estudio de la atrofia a nivel temporal también correlacionan con la progresión del deterioro cognitivo en el MCI, incluyendo un descenso en las puntuaciones en el *Clinical Dementia Rating* (CDR), MMSE, y en la memoria inmediata del *Wechsler Memory Scale* (WMS). Una puntuación en la memoria lógica demorada también viene asociada a una mayor rapidez en la atrofia a nivel temporal (Drago et al., 2011).

La neuropsicología se ha constituido como una disciplina que también ha generado cuerpo de conocimiento en este aspecto, de manera que según la revisión de Drago y sus colaboradores (2011) la memoria episódica y la fluidez semántica pudieran ser los marcadores de esta área más seguros a la hora de preveer la progresión del MCI a la EA. Igualmente, el subtest Clave de Números del WMS es muy sensible y específico para detectar la presencia de demencia, siendo de los primeros test en mostrar deterioro y mostrando poco solapamiento con personas sanas.

Si nos referimos a personas con trastornos cognitivos subjetivos (que presentan quejas subjetivas de memoria) que llegan a desarrollar una demencia en un periodo de tiempo similar, el porcentaje es mucho menor y, en todo caso, no supera la tasa del 20 % al cabo de cinco años (DeCarli, 2003; Larrieu et al., 2002; Petersen, Smith, Waring, Ivnik, Tangalos, y Kokmen, 1999). Esta progresión suele verse y corroborarse mediante el seguimiento neurológico y neuropsicológico, que al mismo tiempo nos objetiva la progresión del trastorno. Para ello, normalmente se pauta una visita semestral a estos profesionales ya que es la herramienta clínica de más poder predictivo, y si en el plazo de los mencionados tres años no se evidencia una progresión a una demencia, se espacian estas citas a una periodicidad anual (Coria, 2006).

No obstante, deben desarrollarse instrumentos más sensibles y específicos a este tipo de patologías, que evalúen la adquisición, el almacenamiento y la capacidad de traer a la memoria la información almacenada, ya que el dibujo de los perfiles neuropsicológicos que se resultan de estas variables son capaces de establecer un valor

predictivo útil. De facto, los pacientes con olvidos benignos acostumbran a tener puntuaciones normales en estos estudios de corte neuropsicológicos, aunque muestran síntomas que hacen intuir cierto déficit en la concentración y un trastorno psicoafectivo leve (ansioso- depresivo) que pueden encuadrarse dentro de trastornos crónicos o englobarse dentro de un cuadro de distimia, tal y como hemos podido comprobar anteriormente. Por el contrario, aquellos pacientes que muestran una grave alteración a nivel cognitivo y que se comportan de forma evidentemente progresiva, suelen presentar déficits perentorios para acontecimientos recientes, así como en test de fluidez verbal. El quid de esta capacidad está en el hecho de que un número variable de pacientes muestran perfiles mixtos de déficits neuropsicológicos y psicoafectivos. En estos últimos casos, ni siquiera la administración de fármacos antidepresivos puede predecirnos el diagnóstico y/o la evolución del paciente, ya que muchas personas con demencias orgánicas también son respondedoras a este tipo de neurolépticos. Por ello, igualmente importante es tener en cuenta otros datos sociodemográficos y clínicos que puedan orientarnos ante el diagnóstico, a saber de la edad, el sexo, la variante 4 de la ApoE, el nivel educativo y si sufre algún tipo de sintomatología extrapiramidal o en la marcha (DeCarli, 2003).

Los MCI que más atención han recibido son aquellos que desembocan en la EA, que se ha dado en llamar MCI debido a la EA o fase sintomática predominante de la EA (Albert et al., 2011), y cuyos criterios diagnósticos ha descrito el *National Institute on Aging* (NIA) de la siguiente manera:

Los biomarcadores de la EA han sido aplicados en personas con MCI, aunque su uso a nivel clínico aún hoy sigue estando en tela de juicio. A juicio de Jurado y sus colaboradores, desde el punto de vista clínico estos pacientes no deberían ser etiquetados de EA precoz, EA prodrómica ni de MCI de tipo Alzheimer, ya que el paciente y su entorno pueden recibir únicamente “enfermedad de Alzheimer” y no apreciar el matiz de falta de certeza en cuanto a la asociación con la EA. Así, se ha de dejar claro que la MCI es una condición anormal del estado cognitivo, pero que su evolución concreta queda aún poco clara (Petersen, 2011).

Tabla 5

Criterios diagnósticos del MCI.

Criterios cognitivos y clínicos	- Queja cognitiva que refleja un cambio cognitivo determinado por el paciente, informante o clínico. - Alteración objetiva de uno o más dominios cognitivos (habitualmente memoria). - Preservación de capacidad funcional. - Sin demencia
Etiología de MCI consistente con patofisiología de EA	Descartar causas vasculares, traumáticas o médicas. Evidencias de disminución longitudinal de la cognición. Historia consistente con factores genéticos de la EA.

Nota. Fuente: Petersen, R.C. (2011). Mild Cognitive Impairment. *New England Journal of Medicine*, 364, 2227- 2234. doi:10.1056/NEJMcp0910237.

4.4. Diagnóstico diferencial

Aunque existen otros criterios y diagnósticos operativos, el concepto y desarrollo que se sigue hoy con más asiduidad es el propuesto por el grupo de la Clínica Mayo (Petersen et al., 2001; Petersen, 2003), que interpretan el MCI como “una situación patológica de naturaleza esencial que no se debe al simple envejecimiento, ya que el deterioro cognitivo se establece frente a controles de su misma edad” (Alberca, 2006, p.21). Aunque históricamente al principio todos los autores resaltaban únicamente una pérdida de memoria en sujetos con MCI, más tarde se fue advirtiendo que otras funciones cognitivas también podían verse afectadas como consecuencia de esta patología, de forma combinada o simple, por lo que comenzaron a trabajar en el establecimiento de diferentes tipos de MCI en consonancia con la función cognitiva que se veía afectada, tal y como podemos observar en la Tabla 6, donde Petersen et al. (2001) y Petersen (2003) explicitan los tipos de MCI, su posible evolución y las capacidades cognitivas que se afectaban y el grado en que se veían mermadas en función de cada tipo de MCI.

Tabla 6.

Tipos de MCI y afectación

Tipo de MCI		Evolución posible a		
Amnésico (aMCI)		EA		
Simple, no amnésico –sMCI- (se afecta una función distinta a la memoria)		Demencia frontal		
		Afasia progresiva primaria		
		DCL		
		Demencia vascular		
Múltiple –mMCI- (alteradas varias funciones cerebrales)		EA		
		Demencia vascular		
		Envejecimiento normal		
Tipo	Memoria	Otra función	Test generales	AVD
aMCI	Afect. $\geq 1,5$ DE	Afect. $\leq 0,5$ DE	Afect. $\leq 0,5$ DE	N.E.
sMCI	Afect. $\leq 0,5$ DE	Afect. $\geq 1,5$ DE	Afect. $\leq 0,5$ DE	N.E.
mMCI	Afect. $\leq 0,5$ DE	Afect. $\leq 0,5$ DE	Afect. $\leq 0,5$ DE	N.E.

Nota. Fuentes: Petersen, R.C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R.C., Morris, J.C., Rabins, P.V.,...Winblad, B. (2001) Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 58, 1985- 1992. doi:10-1001/pubs.Arch Neurol.

Petersen, R.C. (2003). *Mild Cognitive Impairment*. Oxford: Oxford University Press.

Aún y con todo, dentro de las subclasificaciones del MCI el trastorno más trillado y descrito es el relacionado con la merma en funciones mnésicas, lo que han venido a denominar Petersen et al. (2001) y Petersen, (2003) como “Deterioro cognitivo leve amnésico” (*amnestic Mild Cognitive Impairment –aMCI-*). Éste se caracteriza principalmente por quejas de pérdida de memoria (es preferible que se vean corroboradas por un informador), pérdida objetivada por test de memoria (en comparación con la población de su edad y nivel de escolaridad), funcionamiento global intacto (medido, por ejemplo, por el WAIS y/o MMSE), ausencia de alteración en las Actividades de la Vida Diaria (AVD) y, por supuesto, por una ausencia de criterios suficientes para el establecimiento diagnóstico de una demencia (Petersen, 2003). Este trastorno tiene una incidencia sobre la población de 9,9/1000 personas/años (Larrieu et al., 2002) y la prevalencia varía entre el 1 % y el 3 % (Fisk, Merry, y Rocwood, 2003; Larrieu et al., 2002; Ritchie, Artero, y Touchon, 2001). Padecer aMCI aumenta el riesgo de muerte (Bennett, Schneider, Bienias, Evans, y Wilson, 2005; Fisk et al., 2003). Por otro lado, estos pacientes tienen más riesgos de caídas y consecuentes daños, dadas sus dificultades en el equilibrio y la coordinación de las extremidades (Franssen, Souren,

Torossian, y Reisberg, 1999) y debe distinguirse de patologías secundarias (médicas y/o neurológicas) que también afectan en forma de pérdida de memoria, como por ejemplo, ingesta de sustancias patologías tiroideas, procesos cerebrales (Alberca, 2006). Aunque existe mucha literatura científica al respecto, no entraremos más en profundidad dentro del subtipo aMCI, ya que no es ese el objetivo del presente estudio y que además es una entidad nosológica discutida y que algunos autores (Ritchie, Artero, y Touchon, 2001) entienden que no cumplen suficientemente los criterios para poder ser objetivado como un síndrome clínico homogéneo, ya que carece de estabilidad temporal no tiene unos límites claros y estables respecto a los sujetos “sanos” y tiene una muy baja capacidad de predicción de la demencia.

Existen muchas más deficiencias en la objetivación de esta entidad nosológica que no analizaremos. Para mayor información acerca de ésta, así como de la discusión sobre ella, pueden consultarse las referencias bibliográficas anteriormente citadas, donde se puede profundizar más en este subtipo de MCI.

Cuando nos encontramos a un paciente con MCI en la consulta, se deben plantear diversas cuestiones, pero una por encima de todo: ¿Los síntomas manifiestos pueden ser debidos a un inicio incipiente de una patología de demencia (por ejemplo, la EA), es un síntoma de otra patología médica o psicológica, o simplemente un cambio en la fisiología de la historia del rendimiento mental del paciente que tenemos delante? Para resolver esta paradoja el clínico debe basarse en pruebas neuropsicológicas y neurológicas, incluso en pruebas complementarias que puedan llevarse a cabo. Dentro de la elaboración de la historia clínica, sería transcendental contar con un informador fiable y cercano (Coria, 2006). El examen neuropsicológico también es un elemento fundamental cuando se lleva a cabo un diagnóstico de este tipo. De hecho ya existen baterías neuropsicológicas normalizadas con el objetivo de medir, de manera global o concreta, las funciones cognitivas (Span, Ridderinkhof, y Van der Molen, 2004).

5. Neuropsicología y deterioro cognitivo

El diagnóstico de cualquiera de las demencias corre a cargo hoy en día del neurólogo, quien lleva a cabo una historia pormenorizada y se ayuda de las evidencias de laboratorio, a nivel neuropsicológico y de neuroimagen para poder llevar a cabo el diagnóstico diferencial. Al tiempo, el tratamiento farmacológico y la necesidad o no de

institucionalización del paciente corre a cargo tanto del psiquiatra como del propio neurólogo también. Y tanto dentro de esa evaluación, como dentro del seguimiento del paciente, entra a formar parte el neuropsicólogo clínico, quien dentro del equipo multidisciplinar necesario, se debe encargar de objetivar mediante la historia clínica y las evaluaciones neuropsicológicas la existencia o no de la demencia, así como su grado. Igualmente, puede llegar a describir y determinar el perfil de la demencia que el paciente padece, diferenciándolo de síntomas presentes en procesos de envejecimiento normal o de patologías de corte psiquiátrico (por ejemplo, la depresión), llegando a distinguir patrones de déficits más típicamente corticales, frontosubcorticales o límbicos. En cuanto al seguimiento, puede cuantificar la involución que se vaya dando, determinar las posibilidades a nivel funcional a saber de los déficits que el paciente presenta o incluso ejercer funciones forenses y periciales de cara a procesos legales. De igual manera, aunque hasta ahora es una de las funciones exclusivas que parecen ocupar al neuropsicólogo, éste puede ser el profesional idóneo a la hora de orientar e implementar terapias neurocognitivas individualizadas (Junqué y Jurado, 2009).

El campo de la psicología, y sobre todo la disciplina de la neuropsicología que se integra dentro de ésta, suponen áreas que se han visto imprescindibles a la hora de describir las demencias, así como para diseñar programas y herramientas de intervención eficaces para luchar contra esta patología (Maestú, 2011). Pero no sólo esto, ya que ésta va cobrando especial importancia por el aporte que está llevando a cabo a la medicina, y más concretamente a la neurociencia. Buen ejemplo de esto es el premio Nobel de 2014 en esta disciplina, compartido por O'Keefe, Moser y Moser gracias a sus múltiples y novedosos artículos en los que se describe el sistema de posicionamiento espacial en el cerebro humano (Fyhn, Molden, Witter, Moser, y Moser, 2004; Hafting, Fyhn, Molden, Moser, y Moser, 2005; O'Keefe y Dostrovsky, 1971; O'Keefe, 1976; Sargolini et al., 2006).

5.1. Cuantificación del deterioro cognitivo

La reversibilidad de algunas demencias ha estimulado el estudio y desarrollo de múltiples herramientas de medición de los fenómenos relacionados con las demencias, así como de cara a tratar la sintomatología que ésta produce (Weiner, 2005).

5.1.1. Medidas de la función global

Estas medidas son las más utilizadas, dada la escasez de tiempo con la que se suele contar a la hora de evaluar en las demencias. Para ello, una de las medidas que más se tienen en cuenta son las actividades de la vida diaria (AVD), que dicho de otra manera supone medir la funcional del paciente. Entre las escalas y cuestionarios que evalúan estas limitaciones y se utilizan con más frecuencia encontramos la Blessed Dementia Rating Scale –BDRS- (Blessed et al., 1968), una escala de 17 puntos que abarca múltiples comportamientos y que debe ser administrado a un informador con un contacto con el paciente de unas, al menos, 20 horas por semana. Esta escala supone un complemento útil a la hora de complementar la entrevista personal con el propio paciente, quien rara vez mencionará conductas inapropiadas en algunos de los ítems del mismo al clínico (incontinencia, dificultades para vestirse o comer...). La limitación de la que adolece es el hecho de que es demasiado subjetiva y debe ser aplicado por un entrevistador entrenado (Weiner, 2005), ya que de lo contrario pierde fiabilidad hasta niveles inferiores al MMSE (Folstein, Folstein, y McHugh, 1975) o la Escala de Evaluación de la Enfermedad de Alzheimer –ADAS- (Rosen, Mohs, y Davis, 1984). No obstante, el BDRS correlaciona fuertemente con estas dos escalas (Weiner, 2005).

Otra de las escalas utilizadas para la medición de la función global es el *Clinical Dementia Rating* –CDR- (Hughes, Berg, Danziger, Coben, y Martin, 1982; Morris, 1993), que requiere de una entrevista larga (30- 40 minutos) y semi- estructurada, con participación tanto del paciente como del informador. Aunque de ella se obtiene una puntuación que presenta siete posibles niveles, en la clínica solo se suelen usar las primeras cinco (las otras dos se refieren a demencias avanzadas), basándose en ello de un complejo algoritmo de corrección basado en seis áreas vitales: orientación, memoria, juicio y solución de problemas, actividades sociales, asuntos domésticos y hobbies, y el cuidado personal (Bermejo-Pareja, Porta- Etessam, Díaz, y Martínez-Martín, 2008b).

5.1.2. Medidas generales de la función cognitiva

En cuanto a la función cognitiva, cuando hablamos de generalidad, debemos pensar que estos instrumentos deben ser usados por los neurólogos, que son quienes hoy en día atienden a los pacientes que requieren este tipo de evaluaciones. Así, los instrumentos en esta área deben disponer de dos características difícilmente fusionables:

Una buena validez de constructo, pero a su vez una rápida, simple y eficiente administración.

De esta manera, el MMSE (Folstein et al., 1975) al que antes hemos aludido, es el cuestionario que, administrado al paciente, más se usa de entre los instrumentos de uso breve en el establecimiento de puntuaciones de función cognitiva. Administrado en 10 ó 15 minutos, valora orientación, atención, memoria reciente, denominación, repetición, comprensión, praxis ideomotora y constructiva y la capacidad para escribir una frase, con una puntuación máxima de 30 puntos. No requiere gran entrenamiento previo. Pese a la gran utilidad que este instrumento ofrece, existe un riesgo de sesgo dada la inteligencia premórbida: Cuanto mayor sea ésta, mayor rendimiento se obtiene en el cuestionario (Weiner, 2005). Además, un estudio de población (Crum, Anthony, Bassett, y Folstein, 1993) vio que existe una relación inversa entre la edad y el resultado de este test. Este test dispone de adaptaciones idiomáticas a las lenguas más importantes a nivel mundial, y distintas versiones para formas de pasación diferentes (como las elaboradas para entrevistas por teléfono, las versiones cortas y las ampliadas).

El ADAS (Rosen, Mohs, y Davis, 1984) descrito anteriormente como medida de la función global también constituye uno de los cuestionarios utilizados para medir el estado cognitivo del paciente, ya que incorpora ítems de este tipo. Empero, no es cuestionario muy cómodo de usar en la clínica diaria, tal y como hemos podido observar con anterioridad.

5.1.3. Medidas de síntomas conductuales y emocionales (SPC)

Atendiendo a lo anteriormente mencionado, los SPC suponen una característica idiosincrásica de las demencias, para las cuales se utiliza sobre todo el *The Neuropsychiatric Inventory* (Cummings et al., 1994), que fue precisamente creado con el fin de evaluar, en pacientes con algún tipo de deterioro, todo tipo de psicopatología posible. Es un instrumento breve (requiere entre 5 y 10 minutos para ser administrado) y es un buen cuestionario para la detección de este tipo de patologías, así como útil a la hora de realizar el seguimiento en cuanto a la efectividad del tratamiento.

Existen otros cuestionarios que se encargan de medir síntomas psiquiátricos específicos en la demencia, como por ejemplo *The Agitated Behavior in Dementia – ABID-* (Logsdon et al., 1999b).

5.1.4. Medidas de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)

La Organización Mundial de la Salud define la Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) como la percepción personal con respecto a su propia posición vital en relación a sus logros, expectativas, estándares y preocupaciones (Sartorius, 1990). Existen tres niveles de medición de la CVRS: Mediante instrumentos específicos para el trastorno que se quiere estudiar, hallando perfiles de salud genéricos o mediante estudios usados para el cálculo del coste- utilidad (Wlodarczyk, Brodaty, y Hawthorne, 2004). Hasta la fecha, la mayoría de estudios llevados a cabo sobre la materia han centrado sus esfuerzos en analizar a nivel conceptual la CVRS en demencias, así como en estudiar las propiedades psicométricas de los instrumentos desarrollados (Banerjee et al., 2009). Aunque éstos se encuentran en fase incipiente, ya han evidenciado la existente relación entre la CVRS y variables clínicas como la cognición, limitación en las Actividades de la Vida Diaria (AVD), trastornos conductuales, depresión o la carga en el cuidador (Banerjee et al., 2009). Por consiguiente, y debido a la amplitud de síntomas que generan las demencias, cada día existe más consenso en torno a la necesidad de medir variables y constructos tales como la CVRS, que deben ser medidas y tenidas en consideración en igual medida que aquellas relacionadas con la cognición y la conducta (Rabins y Black, 2007; Whitehouse, 2000). La dificultad estriba en medir esta variable estriba en la dependencia de ésta sobre la habilidad comunicativa para transmitir sus impresiones al evaluador, así como en la tendencia a ser complaciente del sujeto que se valora (Wlodarczyk et al., 2004). Las mediciones de la CVRS ayudan no sólo a la hora de analizar el impacto de la enfermedad en los pacientes, sino también con el fin de objetivar los efectos de la intervención. “El impacto de los tratamiento de la calidad de vida del paciente es tan importante como el impacto del tratamiento en los síntomas del paciente o la enfermedad que produce dichos síntomas” (Weiner, 2005; p.43). Por ello, esta medida debe valorarse en todos los protocolos de evaluación de las demencias, a diferencia de la realidad práctica, donde raramente se tienen en cuenta este tipo de variables.

Existen actualmente dudas acerca de la validez de usar medidas genéricas de calidad de vida en demencias, ya que no están específicamente validadas para éstas (Ettema, Dröes, de Lange, Mellenbergh, y Ribbe, 2005; Silberfeld, Ruedan, Krahn, y Naglie, 2002). En los últimos 10 años el conocimiento en esta área ha crecido, de forma

que los estudios muestran que se pueden obtener datos de CVRS usando tanto registros subjetivos como medidas proxy (Brod, Stewart, Sands, y Walton, 1999; Logsdon, Gibbons, McCurry, y Teri, 2002; Smith et al., 2005). Los instrumentos desarrollados hasta la fecha, son rápidos y sencillos de aplicar, habiendo sido usados en una amplia variedad de grupos de casos de muy diferentes características (Banerjee et al., 2009). El *National Institute for Health and Clinical Excellence* demuestra (NICE, 2006) la mejora en la CVRS y su utilidad en la intervención en demencias. Otros autores (Small et al., 1997; Winblad et al., 2001) observaron anteriormente la importancia de redefinir el éxito del tratamiento para poder incorporar otros parámetros del estilo de vida del paciente, siendo añadidos a la medición de la función cognitiva, como las actividades de la vida diaria, la conducta, la sobrecarga del cuidador, la CVRS o el uso de recursos. Schwartz (2013) en su reciente tesis ya enfatizaba no sólo la necesidad de usar este tipo de medidas en el diseño de los servicios que podría requerir una persona con déficit cognitivo en el ingreso en una residencia, sino también su utilidad a la hora de establecer la prioridad en la intervención. Para esto han de cumplirse algunos criterios, como una puntuación del MMSE mayor de 10 puntos, aunque la puntuación de este test no correlacione con la auto-percepción de la CVRS ni con informes de cuidadores (Fuh y Wang, 2006; Logsdon et al., 2002; Vogel, Mortensen, Hasselbalch, Andersen, y Waldemar, 2006). La edad también modifica en demencias esta variable (Banerjee et al., 2006).

La CVRS está influida por la aparición de trastornos conductuales, a saber de test de cuidadores profesionales como familiares, pero no según los de pacientes, lo que evidencia un impacto diferente en estos trastornos o una disminución de la capacidad de *insight* (Banerjee et al., 2006; 2009; Hoe et al., 2006; Logsdon et al., 2002). También ha demostrado ser sensible a trastornos depresivos (Logsdon et al., 2002; Smith et al., 2005) y depresión y ansiedad (Banerjee et al., 2006), de forma que mejorar la CVRS provoca mejorar la depresión y la capacidad de comunicación (Woods, Thorgrimsen, Spector, Royan, y Orrell, 2006). Las puntuaciones del autoinforme de pacientes podían predecirse por la depresión y la ansiedad, culpables de un 34% de la varianza, mientras que la opinión que dan los cuidadores profesionales se asocia sólo con trastornos de conducta, provocando el 43% de la varianza (Banerjee et al., 2006; Hoe et al., 2006; Samus et al., 2005; 2006; Thomas et al., 2006). Los efectos de estas variables no son puntuales, manteniéndose en el tiempo y disminuyendo la CVRS. En un longitudinal de

reportes del proxy al cargo del paciente durante largo tiempo, las puntuaciones caían en dos años de seguimiento, con un efecto d de Cohen de 0,36 y la mitad de los sujetos analizados no sufrían variación o mejoraban, evidenciando que aun incrementándose la severidad de la demencia no hay nada que sea inevitable en la CVRS (Lyketsos et al., 2003). El único predictor fue la menor puntuación en la línea base.

La autonomía en las Actividades de la Vida Diaria, básicas o instrumentales, afectan a la CVRS, pudiendo influir más que el propio decline cognitivo, aunque en mayor medida en informes de cuidadores (Karlavish, Lu, Logsdon, Whitehouse, y Aisen, 2004). Cuando se trabaja en la rápida intervención en este área pueden mejorarse mucho más las puntuaciones en personas con niveles basales bajos (Banerjee et al., 2007; Zimmerman et al., 2005). Implementando una terapia de estimulación cognitiva en formato grupal se veían mejoras respecto al grupo control (Spector et al., 2003) y manteniéndolas mejoraron del punto inicial al segundo punto, pero luego bajaban conforme las puntuaciones del MMSE descendían (Orrell, Spector, Thoggrimsen, y Woods, 2005). Las mujeres se benefician más de la intervención, aunque los hombres sin tratamiento rinden peor (Woods et al., 2006).

Cuando se comparan las puntuaciones de Calidad de Vida en patologías crónicas, la demencia obtiene las mejores puntuaciones. No resulta así si se tienen en cuenta variables sociodemográficas, siendo la que más descenso experimenta. Además, la CV es una variable que decae con avanzadas edades, al tiempo que las demencias se desarrollan también en edades tardías (Esteban y Peña et al., 2010).

El tipo de demencia también influye en las puntuaciones de CVRS, provocando diferencias con mayores deterioros en la demencia por Cuerpos de Lewy –DCL- (Banerjee et al., 2009).

Son numerosos los autores que han intentado construir cuestionarios y escalas que pudieran medir fielmente esta variable y también aquella más genérica, la Calidad de Vida (CV), cosa harto complicada debido a que la calidad de vida es sumamente subjetiva y sólo puede ser valorada de forma directa por personas con un deterioro cognitivo leve. Muchos de los cuestionarios que se usan hoy en día están aún en proceso de desarrollo, dada su relativa juventud. Así, la *The Quality of Life in Alzheimer' Disease Scale* –QOL-AD- (Logsdon, Gibbons, McCurry, y Tery, 1999a) suele ser

administrada de forma directa a pacientes con EA u otras formas de deterioro cognitivo. No obstante, requiere una puntuación previa del MMSE de entre 10 y 28 puntos. También puede administrarse al cuidador y valorarse de manera conjunta ambos cuestionarios (o de manera independiente). Esta escala basa sus puntuaciones en una observación que se realiza en el lapso de una semana de observación. La Escala de Calidad de Vida en la Demencia Avanzada –*The Quality of Life in Late-stage Dementia scale*, QUALID- (Weiner et al., 2000) es un cuestionario con once ítems, que requiere de una semana de lapso de observación, y califica conductas como el llanto, la sonrisa y el disfrute en la interacción con los demás, entre otras. Debe administrarse a familiares o a cuidadores profesionales, y sólo tarda en completarse 5 minutos. Aunque no existen evidencias muy consistentes, parece ser sensible al cambio y poder usarse en estudios terapéuticos (Weiner, 2005).

5.1.5. Reserva cognitiva

En el año 1989, Katzman y sus colaboradores (Katzman et al., 1989) observaron y analizaron varios en los que, pese a presentar una normalidad cognitiva rotunda, mostraban a nivel cerebral patología propia de la EA avanzada. Ya en aquel momento, Katzman y su equipo especularon con el hecho de que no presentaran ningún rasgo clínico de EA dado el mayor volumen cerebral que presentaban en comparación con otros sujetos que sí padecían síntomas con lesiones anatomopatológicas similares. DE esta manera, Katzman y sus colaboradores (1988) constataron que aproximadamente el 20 % de las personas ancianas que cognitivamente no presentaban ningún problema evidente antes de morir, sin embargo sí mostraban patología cerebral suficiente postmortem como para cumplir criterios neuropatológicos de EA.

Igualmente, Stern (2002) evidencia la extendida creencia entre los clínicos por la cual un infarto de una determinada magnitud puede causar un deterioro notable en algunas personas, mientras que en otras puede suponer cambios mínimos a nivel clínico. Así, se hace evidente la disyunción entre el grado de daño cerebral y las consecuencias manifiestas de ésta, de donde surge el concepto de reserva.

El intervalo de tiempo entre la aparición de la patología de EA y la emergencia del cuadro clínico puede verse alterado por numerosos factores, especialmente por lo que se ha venido denominando la reserva cognitiva o cerebral. Este término de “reserva” fue

acuñado con el fin de explicar el hecho de que la extensión de los cambios histopatológicos que se hallaban en la autopsia, no coincidieran muchas veces con los cambios y deterioro clínicos que se observaban en vida del paciente (Ramí et al., 2011). Así, se aceptó llamar “reserva cerebral” a la capacidad de tolerar niveles altos de daño cerebral sin exhibir síntoma clínico alguno (Manly, Schupf, Tang, Weissm, y Stern, 2007; Sperling et al., 2011; Stern, 2002; 2003). La evidencia, no obstante, no deja claro que existan diferencias entre ambos constructos, dado que muchos factores pueden contribuir a ambas formas de reserva, como por ejemplo el alto estatus socioeconómico o el hecho de estar involucrado en actividades cognitivas estimulantes. Además, recientes estudios evidencian que la alta reserva influye sobre todo en la capacidad de las personas para tolerar la patología de la EA por períodos de tiempo más prolongados, pero que también se le asocia un rápido declive cuando se alcanza el punto de inflexión y los mecanismos de compensación comienzan a hacer aguas (Sperling et al., 2011). De esta manera, tal y como se ve en la figura 19, dos pacientes con un daño concreto y similar en localización, extensión e intensidad, pueden llegar a mostrar déficits evidentes o no, objetivándose sintomatología clínica diferencial entre ambos, mientras lo único que varía es la experiencia de estimulación previa.

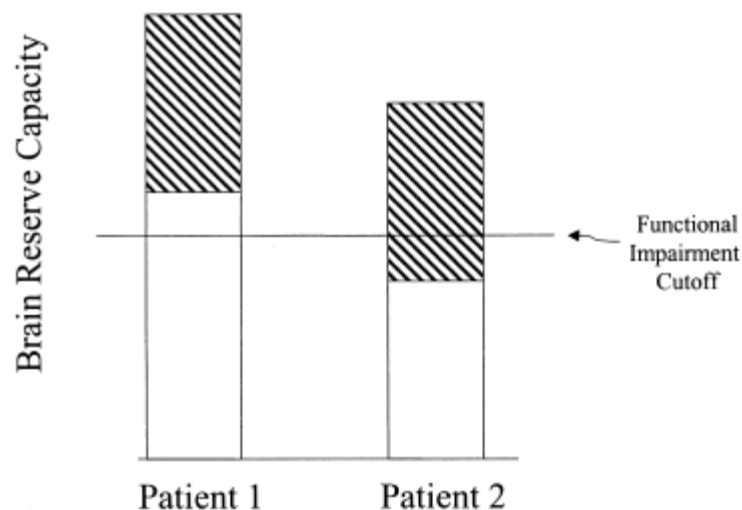


Figura 19. Representación gráfica de las diferencias entre dos pacientes con diferente reserva cerebral.

Fuente: Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept (p. 449). *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8, 448- 460. doi:10.1017.S1355617701020240.

Sea como fuere, los mecanismos compensatorios han demostrado retardar el deterioro cognitivo en pacientes con EA, de manera que los que disfrutan de una mayor educación ven cómo la EA aparece 15- 16 años después de la aparición de los primeros síntomas; mientras tanto, los que gozan de poca educación, ven reducido este lapso a 7 años (Amieva et al., 2014), según se ha observado en un estudio en el que el seguimiento duraba 20 años. Pero esto no es todo, ya que ambos tipos de pacientes muestran diferencias en la evolución de la patología, ya que en los sujetos con una mayor educación, el deterioro parece sucederse en dos etapas: El deterioro comienza de manera sutil 15- 16 años antes de la aparición de facto de la demencia, circunscrito a ciertos test cognitivos, pero sin un impacto considerable en los primeros 7- 8 años en cuanto al deterioro cognitivo global, quejas cognitivas o escalas específicas de las AVDs. Posteriormente, en torno a 7 años antes de la aparición de la demencia, las habilidades cognitivas generales empiezan a deteriorarse, al mismo tiempo que aparecen las dificultades a la hora de enfrentarse a actividades complejas de la vida diaria, el incremento en la consciencia de las dificultades y los síntomas depresivos. Por el contrario, las personas con una baja educación, comienzan a notar los efectos del deterioro aproximadamente 7 años antes de la instauración per se de la demencia, que afecta de manera concomitante a áreas cognitivas específicas al mismo tiempo que afecta sobre la capacidad general a nivel cognitivo. Pero no sólo esto, ya que entre ambos grupos también existe la diferencia en la velocidad en la que se deterioran una vez iniciada estas etapas de deterioro, ya que en el caso de las personas con altos grados de nivel educativo éste se da de manera súbita y relativamente inmediata, o lo que es lo mismo, de manera más severo (Amieva et al., 2014), lo que puede constatararse en la siguiente figura:

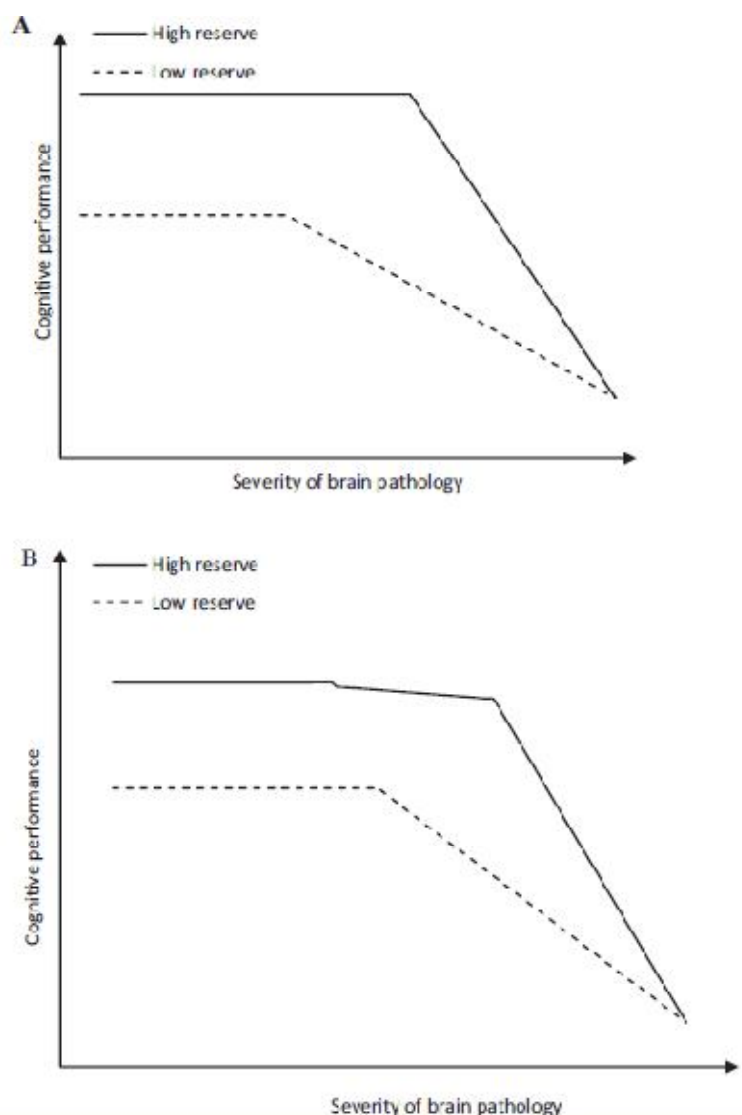


Figura 20.- El modelo de reserva cognitiva, donde el modelo A expresa el propuesto por Stern (2009) y el B deviene de un modelo más actualizado llevado a cabo por Amieva y sus colaboradores (2014).

Fuentes: Amieva, H., Mokri, H., Le Goff, M., Meillon, C., Jacqmin- Gadda, H.,... Dartigues, J.F. (2014). Compensatory mechanisms in higher- educated subjects with Alzheimer's disease: A study of 20 years of cognitive decline (p. 1172). *Brain*, 137, 1167- 1175. doi:10.1093/brain/awu035.

Morbelli y Nobili (2014) aciertan a definir la reserva cognitiva como un actor independiente que actúa como mediador en la relación que se establece entre el daño cerebral y la expresión de la EA, pero que también parece ser el constituyente del sustrato significativo para todos los factores biológicos que contribuyen a la interacción entre esta patología y su resultado evidente. Tanto es así, que estos mismos autores muestran mediante la tomografía por emisión de positrones (PET) la diferencia

metabólica existente entre dos pacientes con igual edad y genotipo ApoE, además de un rendimiento neuropsicológico similar (una evaluación neuropsicológica compatible con la normalidad, a excepción del deterioro cognitivo ligero que padecen por el déficit amnésico en el recuerdo demorado de la prueba de memoria verbal). En la figura 21 podemos observar el PET de estos dos pacientes diagnosticados de MCI de tipo amnésico, en los que las mayores diferencias residen en los años de escolaridad y la ocupación que desempeñaron durante toda su vida.

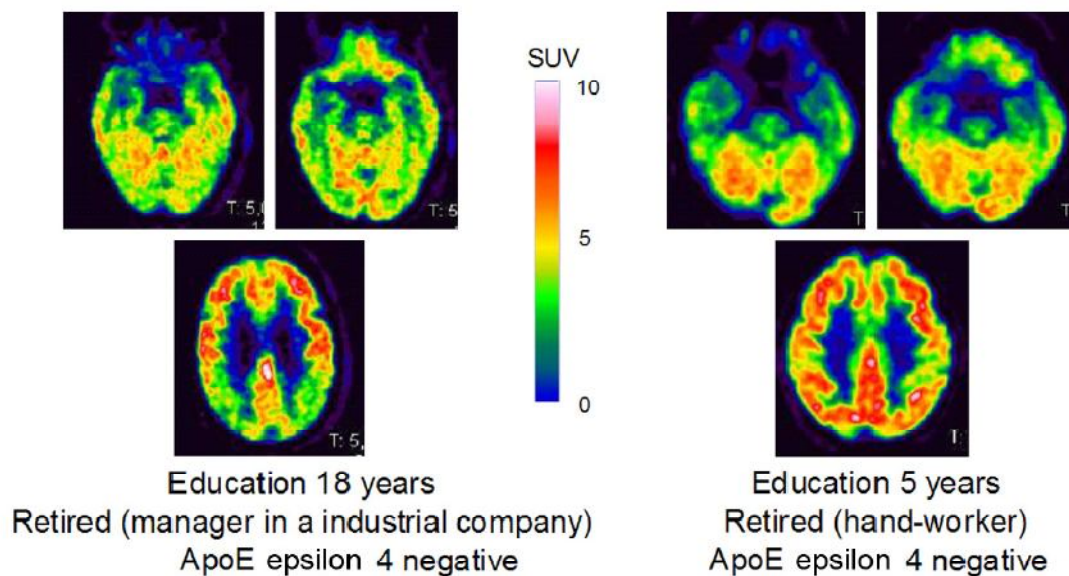


Figura 21. Ejemplo representativo del PET de dos personas diagnosticadas de MCI (amnésico) y con igual afectación clínica, aunque con diferente reserva cognitiva.

Fuente: Morbelli, S., Nobili, F. (2014). Cognitive reserve and clinical expression of Alzheimer's disease: Evidence and implications for brain PET imaging. *American journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 4, 239- 247.

Se han propuesto dos hipótesis sobre la reserva cognitiva, a saber de la activa y de la pasiva, sin ser mutuamente excluyentes y sí complementarias. Según la primera, existe cierta intencionalidad a la hora de minimizar los efectos del deterioro, pudiéndose poner en marcha los procesos de reserva cognitiva y compensación -estrategias o mecanismos que ayudan a superar o mitigar la disminución del funcionamiento de la memoria- (Backman y Dixon, 1992; Frias, Dixon, y Bäckman, 2003), diferenciándose dentro de estos mecanismos las implícitas –estructuras cerebrales- y explícitas –estrategias conductuales y cognitivas- (Díaz- Orueta, Buiza, y Yanguas, 2010; Meléndez, Mayordomo, Sales, Cantero, y Viguer, 2013a). A propósito de la hipótesis pasiva, ha

sido definida como reserva cerebral (Katzman, 1993) o reserva neural (Mortimer, Schuman, y French, 1981) porque se cree que pudiera ser consecuencia de una mayor densidad sináptica o dado a un mayor número de neuronas sanas, de forma que pueda quedar una mayor base libre de patología a la hora de afrontar posibles déficits o daños. Por esta hipótesis pasiva, los sujetos con mayor educación seguirían rindiendo a un nivel más alto que las personas de su edad con menor educación, pero así mismo el declive se daría al mismo ritmo.

A propósito de la complementariedad de ambas hipótesis, una de las teorías más ampliamente aceptadas en este constructo es el modelo del umbral postulado por Stern (2002 y 2003) y que sostiene que cuando la patología asociada a la EA se torna grave ya no hay sustrato alguno para que pueda actuar la reserva cognitiva como factor preventivo de la aparición clínica de la enfermedad. Así, los déficits en forma de sintomatología clínica hacen acto de presencia (Rodríguez- Álvarez y Sánchez-Rodríguez, 2004; Stern, 2002; 2003). Acerca de si el mecanismo para que este umbral no se vea superado es cuestión de capacidad (reserva) o de reorganización cerebral, incluso de ambos fenómenos, es una cuestión que ha suscitado muchas discusiones (Cabeza, Anderson, Locantore, y McIntosh, 2002; Cabeza et al., 2004; Grady, 2007; Stern, 2003; Stern et al., 2005; Scarmeas y Stern, 2003).

Lo que sí se constata, es la diferente conectividad funcional que caracteriza a los ancianos con mayor reserva cognitiva, lo que hace que ésta lo module (López et al., 2014). Además, al parecer la EA supone una enfermedad neurodegenerativa propicia para ver con nitidez la reserva cognitiva, de manera que ésta modula la conectividad funcional del córtex cingulado posterior cuya desconexión neural con lóbulos del área temporal supone un evento crítico para la progresión de MCI a EA. Este efecto modulador se ve más en personas afectadas con EA que en aquellas con MCI o incluso sin deterioro cognitivo alguno (Bozzali et al., 2015).

Un estudio denominado *Victoria longitudinal study* (Zahodne et al., 2011), siguiendo longitudinalmente a más de mil participantes, objetivó que el efecto beneficioso de un alto nivel educativo se mostraba en todos los dominios cognitivos, aunque en mayor medida en la fluidez verbal y en menor en la velocidad de procesamiento. No obstante, en este estudio no se demostró que el grado de declive

estuviera asociado a la educación y presentaba una seria limitación: En la muestra sólo había un 3 % de participantes con menos de 9 años de estudios.

Existen múltiples variables, desde la hipótesis activa de este constructo, que inciden en el desarrollo, mantenimiento y/o potenciación a lo largo de la vida de esta capacidad. No existen a día de hoy evidencias suficientemente concluyentes a la hora de establecer la relevancia de cada una y la mejor combinación de variables, aunque para su operacionalización se han usado algunas como la educación, ocupación, nivel de inteligencia premórbida y actividades de ocio, físicas, mentales y sociales (Bosch et al., 2010; Corral, Rodríguez, Amenedo, Sánchez, y Díaz, 2006; León, García y Roldán-Tapia, 2011; Rami et al., 2011; Solé- Padullés et al., 2009; Stern, 2009; Stern et al., 2005; Valenzuela y Sachdev, 2006).

Numerosos estudios han centrado su foco en analizarla mediante el análisis factorial exploratorio. Así, varios estudios han analizado a partir de las medidas de reserva cognitiva combinadas, la relación de ésta y las diferentes patologías cognitivas (Bosch et al., 2010; León et al., 2011; Solé- Padullés et al., 2009; Stern et al., 2005; Stern, 2009). Así, existe un amplio acuerdo en que los criterios que se deben usar para elaborar medidas de reserva cognitiva deben estar relacionadas con las habilidades cognitivas, la educación, la ocupación laboral, las actividades de ocio mentalmente estimulantes y la inteligencia premórbida, que pueden ser usados con una alta predictibilidad hacia la demencia en niveles de consistencia empírica muy altos (Meléndez, Mayordomo, y Sales, 2013b; Valenzuela y Sachdev, 2006). No obstante, algunos estudios han evidenciado que el mayor predictor suele ser la educación, ya que las personas con un mayor nivel en esta área mantienen una mayor función cognitiva y un menor riesgo de pérdidas y de síntomas de demencia con la edad (Meléndez et al., 2013b; Vance y Crowe, 2006). Ésta, además, parece promover por sí sola la formación de conexiones neuronales y, además, poder suponer una mayor propensión a participar en actividades cognitivamente estimulantes (Meléndez et al., 2013b). De hecho, en relación con la ocupación, cuando se utiliza de manera individual, parece no predecir la aparición de síntomas de demencia y cuando sí lo hace, se asocia a la educación (Stern, 2006).

El mayor nivel de escolaridad ha sido propuesto como un importante contribuidor al retraso del diagnóstico clínico de la demencia (Callahan et al., 1996; Katzman et al., 1989, 2004; Stern et al., 1994; Stern, Albert, Tang, y Tsai, 1999; Qiu, Backman,

Winblad, Agüero- Torres, Fratiglioni, 2001), un modulador de la relación entre los marcadores de la patología cerebral y el estado cognitivo (Knopman et al., 2003b; Landau et al., 2012; O'Brien et al., 2003; Rentz et al., 2010) y retrasa el acelerado proceso de deterioro posterior a la instauración per se de la demencia (Hall et al., 2007), teniendo un leve efecto en la patología de EA que presenta una afectación severa (Koepsell et al., 2008).

Teniendo en cuenta las actividades de ocio cognitivamente estimulantes, se ha visto que éstas ejercen un efecto protector ante el deterioro cognitivo después de haber sido controladas un gran número de variables covariadas (Valenzuela y Sachdev, 2006), lo que se ha confirmado también para el envejecimiento general y el retraso en la aparición de la EA (Scarmeas y Stern, 2003; Vance y Crowe, 2006). Richards, Hardy, y Wadsworth (2003) estudiaron de manera específica las actividades de tiempo libre en relación a la cognición, viendo que la realización de las primeras estaba positivamente relacionada con la función cognitiva a partir de los 43 años. Igualmente, se ha observado una mayor perfusión sanguínea, así como la provocación de una mayor plasticidad cerebral (Richards y Deary, 2005). Small, Hughes, Hultsch, y Dixon (2007) desarrollaron un nuevo enfoque en el que enlazar la relación entre la reserva cognitiva y las actividades de ocio denominada teoría de la complejidad ambiental y por la que la exposición a ambientes complejos afecta positivamente en numerosas estructuras cerebrales, incluyendo células gliales, vasos sanguíneos, neuronas y conexiones sinápticas. Existe, pero, la duda acerca de la direccionalidad causal (Scarmeas, 2007), ya que no queda claro si precisamente los sujetos sanos cognitivamente más hábiles podrían ser los que más propensión tienen a participar de actividades intelectuales, sociales y físicas o, en el sentido de la teoría de la reserva cognitiva, es la participación en estas la que provoca una mayor capacidad cognitiva.

El bilingüismo parece suponer otro factor protector, y puede llegar a retrasar la aparición de la demencia en 4,1 años, pero no así provocar cambios en la tasa de progresión (Bialystok, Craik, y Freedman, 2007). La explicación que se ha sugerido es que el uso de dos lenguas requiere de un mecanismo para controlar la atención enfocado al idioma que queremos expresar, pero ignorando e inhibiendo la interferencia del idioma competidor, lo que provoca una intensa práctica en el control atencional.

A nivel biológico, existen algunas evidencias de que el perímetro craneal pudiera suponer una mayor reserva cerebral y cognitiva (Graves et al., 1996; Mortimer, Snowden, y Markesbery, 2007). Mortimer y sus colaboradores (2007) llevaron a cabo recientemente un famoso estudio con unas monjas de clausura, sobre las que se llevó a cabo una medición de carácter anual de la función cognitiva hasta el mismo momento de morir. Llevaron a cabo estudios necrópsicos del cerebro de aquellas que cumplían con los criterios neuropatológicos para la EA, registraron los datos a nivel educativo y realizaron la medición del perímetro craneal. Así, hallaron que aquellas que se encontraban por encima del percentil 66 en cuanto al perímetro craneal tenían una menor probabilidad de padecer demencia, con independencia del nivel educativo adquirido. Igualmente, en percentiles más bajos la influencia del nivel educativo iba aumentando (Rodríguez- Álvarez y Sánchez- Rodríguez, 2004). No obstante, otros estudios no hallaban relación alguna entre el perímetro craneal y la reserva cognitiva medida en pacientes de EA con respecto a personas sanas (Jenkins, Fox, Rossor, Harvey, y Rossor, 2000). De hecho, Valenzuela (2008) en una revisión que llevó a cabo recientemente, refería los múltiples problemas metodológicos en la estimación del volumen neural y craneal de forma retrospectiva (cuando los pacientes eran jóvenes) a partir de los datos actuales siendo ancianos. Además, afirmaba que el volumen craneal sólo puede resultar explicativo cuando es bajo o muy bajo, y que sólo puede influir presentándose con otros factores explicitados de riesgo, como la *ApoE ε4*. También se requieren mayores mediciones de línea base con los que comparar la función cognitiva en el momento presente, estimando que pudiera ser necesario redirigir la investigación hacia medidas más precisas como el número de sinapsis o el tamaño concreto de estructurales específicas (por ejemplo, el hipocampo).

Por otro lado, ya se han dado los primeros pasos para poder identificar factores genéticos asociados a la reserva cognitiva (Lee, 2007), aunque aún sólo existen algunas pequeñas certezas obtenidas de estudios con animales (Lee, 2003; 2007).

Por último, cabe destacar que este fenómeno no sólo se da en las patologías neurodegenerativas, sino que también parece ser el mediador en los procesos patológicos en los que la función cerebral pudiera verse comprometida, a saber del VIH (Farinpour et al., 2003), los cambios cognitivos asociados a la esquizofrenia, el

trastorno bipolar y la depresión (Barnett, Salmond, Jones, y Sahakian, 2006) y el daño cerebral traumático (Kesler, Adams, Blasey, y Bigler, 2003).

6.- OBJETIVOS E HIPÓTESIS

6.1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Como hemos podido constatar en nuestro exhaustivo análisis del estado del arte en demencias, deterioro cognitivo y envejecimiento, aún hoy en día quedan numerosas lagunas de conocimiento en estas áreas, o al menos conocimientos no suficientemente consolidados y constatados. Esto, unido al hecho de que como hemos podido comprobar, en un futuro cercano el aumento de casos de demencias será notable y alarmante, toda investigación realizada en esta área cobra un especial sentido y valor. La discapacidad es un rasgo que va a quedar evidenciando con el paso de los años de no diseñarse procesos de intervención que reviertan los déficits que provocan estas enfermedades neurodegenerativas tanto a nivel psíquico, motor y cognitivo. Recordemos el pronóstico de Prince y sus colaboradores (2013b) en un metanálisis reciente, proyectando que cada 20 años se doble la población afectada, llegando a los 65,7 millones de personas en 2030 y a 115,4 millones en 2050. Estas cifras representan al número de personas padeciendo tan sólo la Enfermedad de Alzheimer (EA), por lo que si le sumáramos la expectativa de padecimiento de todas las demencias las cifras serían más altas.

La disfunción cognitiva está considerada como uno de los factores que más provocan el descenso en la calidad de vida de la persona que la padecen, pero también provoca el aumento de la supervisión y el cuidado del paciente, lo que lleva a los familiares en primer grado a padecer un mayor estrés (Schrag, Jahanshashi, y Quinn, 2000; Williams- Gray, Foltynie, Lewis, y Barker, 2006). El campo de la neuropsicología, pese a haber demostrado utilidad en otras áreas de manera más enérgica, no ha tenido un eco suficiente en este área, aunque son ya muchos los estudios que muestran una clara ganancia en servicios de neurología que cuentan con estos profesionales (Luna- Lario, Seijas- Gómez, y Carnés- Vendrell, 2014) y su beneficio en este tipo de disfunciones. Así, mientras son los neurólogos los que llevan a cabo evaluaciones neuropsicológicas, medidas como la sobrecarga del cuidador o la calidad de vida relacionada con la salud son frecuentemente ignoradas, despreciando el valor predictivo así como la eficacia de las terapias implementadas sobre los pacientes y sus cuidadores (Delgado et al., 2014; Martín- Carrasco, Domínguez- Pachón, Muñoz- Hermoso, González- Fraile, y Ballesteros- Rodríguez, 2013).

Así, el presente trabajo tiene también como objetivo diseñar o esbozar una propuesta de protocolo diagnóstico, así como remarcar los ámbitos de intervención donde se han de acometer acciones con tal de rehabilitar a la persona con demencia y a su entorno, con el fin de frenar su declinar cognitivo, así como intentar mejorar el bienestar del paciente y sus cuidadores. Queda constatada la importancia de lograr el suficientemente conocimiento empírico que posibilite la distinción entre los diferentes tipos de demencias, así como puedan verificar la existencia de un proceso de este tipo y no uno comórbido o confundible (como, por ejemplo, una pseudodemencia). Para ello, la evaluación e interpretación de las variables neuropsicológicas y psicológicas resultan imprescindibles (Gainotti y Marra, 1994; Karantzoulis y Galvin, 2011).

La amplitud de este protocolo diagnóstico nos permitirá establecer qué pruebas son las que más pueden ayudarnos a distinguir entre las diferentes Demencias Degenerativas Primarias (DDP), así como analizar el estado actual de los criterios diagnósticos a la hora de discernir entre éstas. No olvidemos que la criba diagnóstica viene ya dada por los neurólogos de referencia en el área del Gran Bilbao, y refrendado por uno de los mayores expertos a día de hoy a nivel nacional en la materia.

6.2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Esta Tesis Doctoral tiene como objetivos los siguientes puntos fundamentales:

1. Explorar la posible utilidad de los diferentes índices neuropsicológicos en la caracterización de las diferentes disfunciones cognitivas en las DDP y en trastornos adyacentes.
2. Estudiar y objetivar las diferencias en el rendimiento de estos índices, así como de sus agrupaciones en los diferentes dominios neuropsicológicos conocidos como deficitarios para las diferentes DDP, sobre todo en estadios leves y moderados: Funciones ejecutivas, lenguaje, funciones mnésicas y razonamientos abstractos. Además, se pretende evidenciar la presencia de mayor o menor cantidad e intensidad de síntomas neuropsiquiátricos en unos tipos de demencias en comparación con otros. Con ello, el objetivo consiste en poder identificar qué índices son más efectivos para permitir la identificación de cada tipo de DDP. Esta prueba supone una disyuntiva importante y limitante en este tipo de patologías, ya que la única certeza diagnóstica sólo se haya en las pruebas anatomopatológicas

post- mortem, por lo que calcular sensibilidad y especificidad en la presente Tesis Doctoral es una tarea que escapa a la misma capacidad de obrar, así como al ámbito de aplicación (la neuropsicología y psicología) de la misma.

3. Establecer una comparativa entre los diferentes rendimientos cognitivos y psicológicos de las personas con demencias, las que padecen un deterioro cognitivo ligero (MCI) y aquellas personas sin demencia cognitiva explicitada (SDC). Igualmente, se pretende ofrecer mayores evidencias científicas de la existencia de un grupo intermedio entre aquellas personas SDC y las que padecen MCI, así como mayores datos que nos permitan describir su idiosincrasia.
4. Analizar la utilidad de variables psicológicas habitualmente menos conocidas y usadas en la práctica clínica, como son la Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) y la sobrecarga del cuidador, con el fin de ofrecer datos de utilidad que permitan su promoción y verificación como variables imprescindibles en el diagnóstico y tratamiento tanto del paciente como del cuidador y/o familiares afectados por las DDP. Así, se pretende describir y analizar los datos obtenidos en estas variables con el fin de verificar la riqueza de su contenido y las diferencias que ofrecen entre las diferentes demencias.

6.3. HIPÓTESIS DE TRABAJO

La revisión del estado actual de la literatura científica en torno a las demencias y sus correspondientes perfiles neuropsicológicos y psicológicos, teniendo en cuenta los objetivos del presente trabajo, nos sugiere las siguientes líneas de exploración explicitadas a través de una serie de hipótesis que expongo a continuación:

1. Que existirán diferentes rendimientos neuropsicológicos en base al diagnóstico dado por los neurólogos, de forma que cabe esperar un menor rendimiento en pruebas mnésicas que requieren la memoria anterógrada en personas con EA, así como es posible que se vean en puntuaciones GDS más avanzadas (los de puntuación 4, sobre todo) una mayor afectación en funciones visuoespaciales (y, con ello, en pruebas de razonamiento abstracto), lingüísticas y ejecutivas. En la Demencia Fronto Temporal (DFT), cabría esperar dos perfiles de afectación, en referencia a las áreas principales que se presentan alteradas y por debajo del rendimiento normal esperado. Habiendo excluido por razones obvias a personas

afectadas de esta patología en su variante lingüística con una afectación ya avanzada, pese a no tener una puntuación mayor del GDS 4, las variables analizadas en este área debieran mostrar una afectación incipiente (denominación y fluidez verbal), mientras otras quedan relativamente intactas (pruebas mnésicas, por ejemplo); en el segundo grupo, debieran observarse déficits a nivel ejecutivo, dada la habitual afectación de áreas frontales y prefrontales en la DFT y su subsecuente reflejo en dichas funciones localizadas en esas zonas (incapacidad de inhibición de respuestas, déficits en la memoria de trabajo y un posible descenso en la fluidez verbal). En cuanto a la Demencia por Cuerpos de Lewy (DCL), a saber de la alta variabilidad en la expresión inicial de la patología, cabría encontrar una afectación extra- cognitiva en un grupo de casos, mientras que en el otro la afectación a este nivel tomaría un cariz más global y menos específico hacia ciertas áreas o variables (cabe reseñar la no- presencia de variables práxicas en el presente protocolo, que pudieran, revisada la literatura, objetivarnos la sintomatología extrapiramidal tan característica de esta patología), que podían representarse en un MMSE más bajo de lo hallado en el resto de las patologías neurodegenerativas analizadas.

2. Refiriéndonos al perfil neuropsiquiátrico de las personas con demencia, cabe encontrar mayor sintomatología depresiva y apática en la EA, así como un mayor peso de aquellas más propiamente psicóticas en el grupo con DCL (alucinaciones y delirios, entre otros). Por el contrario, el grupo con DFT, a priori, debiera presentar una mayor prevalencia de sintomatología de tipo conductual. No obstante, no sería extraño observar un pequeño grupo dentro de la EA donde predominaran los síntomas más conductuales (a saber del grupo atípico con inicio de síntomas de componente conductual).
3. Por otro lado, a priori, deberían observarse menores puntuaciones de GDS en el grupo de EA, dado que ésta afecta de manera más severa a la funcionalidad de la persona que la padece, tal y como hemos podido constatar según la revisión bibliográfica llevada a cabo.
4. En otro orden de análisis, las variables que más nos pueden ayudar, a priori, a discernir entre las diferentes DDP, se espera que sean las pruebas mnésicas, las de funciones ejecutivas y las propiamente psiquiátricas o neuropsiquiátricas, a saber de la diferente afectación de todas estas según la demencia padecida. Así, las mnésicas

debieran aportarnos luz a la hora de diferenciar la EA de las restantes DDP, mientras las funciones ejecutivas pudieran en algunos casos generar algo de confusión a causa de la tipología “atípica” de la EA, y la sintomatología psiquiátrica debiera objetivar y “aislar” a las personas que padecen DCL.

5. Los grupos control y MCI debieran diferenciarse de manera significativa en todas y cada una de las variables analizadas en el protocolo diagnóstico confeccionado para esta Tesis Doctoral. Así, mientras el grupo control debiera servir para tener una puntuación basal de cada una de las variables medidas, el grupo que padece MCI debiera mostrar puntuaciones intermedias entre las condiciones patológicas o de demencia, y el citado grupo control.
6. La CVRS es otra de las variables muy poco usada y, por consiguiente, también poco estudiada y analizada en el caso de las demencias. Así, no se han hallado estudios en este ámbito y, por tanto, es difícil de prever el comportamiento de la misma y sus consecuentes hipótesis. No obstante, a la vista de la globalidad de los datos hallados en la revisión bibliográfica, cabría esperar una menor puntuación en esta variable en el caso de la EA, dada la alteración de la funcionalidad que esta patología produce en la persona que la padece. Sea como fuere, los síntomas neuropsiquiátricos que suelen tener lugar en la evolución de la personas con DCL puede ser otro motivo por el que la CVRS se muestre en puntuaciones más bajas de lo esperado. Aunque, sin duda, el análisis más productivo e interesante pudiera venir desde el análisis de la discrepancia en esta variable, donde se comparan la opinión del propio paciente y la de su cuidador principal. En este sentido, posiblemente se constaten mayores grados de disensiones en los casos de personas con EA, a saber de la afectación del insight constatada en este tipo de casos.
7. En referencia a la sobrecarga que este tipo de patologías representan sobre el cuidador principal así como otros posibles dispensadores de cuidado, no se han hallado estudios donde se analice la diferente sobrecarga en base a la DDP padecida. Por tanto, es un dato aún más interesante y útil de analizar, dado que no conocemos su comportamiento en la comparativa que se va a llevar a cabo entre las diferentes demencias.

7.MATERIAL Y MÉTODO

7.1. PARTICIPANTES

Los grupos de participantes del presente estudio constan de un total de 163 personas, subdivididas a su vez en cinco grupos, de los cuales 4 podrían ser los llamados “experimentales” y el restante el grupo control. En base al diagnóstico efectuado por el neurólogo, contamos con (a) 45 personas diagnosticadas de EA; (b) 27 personas diagnosticadas de DCL y (c) 17 personas diagnosticadas de DFT. Además, existen otros dos grupos de referencia, uno integrado por (d) 43 personas diagnosticadas de MCI y el otro por (e) 31 personas sin deterioro cognitivo (grupo control), SDC, apareado este último grupo con el resto de grupos con deterioro cognitivo en base a sexo, edad, años de escolarización y antecedentes familiares de demencias degenerativas primarias. De esta forma, las personas SDC no se diferencian de forma significativa en ninguna de las variables de apareamiento o agrupación. Estas variables, conjuntamente con las variables sociodemográficas de la muestra, son recogidas, pormenorizadas y analizadas en la Tabla 7.

Cabe destacar que la variable edad en el momento de la administración de la batería, según la comparación de medias con métodos no paramétricos, solo difieren en el grupo MCI con respecto a las demencias EA ($\chi^2=7,069$; $p=.008$) y DCL ($\chi^2=8,588$; $p=.003$). Así mismo, la variable años de escolaridad resulta diferencias significativas en la EA con respecto a todos los demás grupos, excepto respecto a la DCL: DFT ($p=.028$), MCI ($p<.001$) y control ($p=.028$). Por tanto, podemos decir que las muestras con deterioro cognitivo son comparables al grupo control (SDC), al estar ambos grupos (demencias versus controles; $t=1,348$; $p=.180$) apareados en variables sociodemográficas.

Igualmente, se observa una distribución normal de la variable “años de escolaridad” ($p=.005$).

En la siguiente tabla podemos observar las características de nuestra muestra en cuando a variables sociodemográficas.

Tabla 7

Características demográficas de los sujetos incluidos en el estudio, tanto de grupos con deterioro cognitivo como del grupo control.

		EA (n=45)	DCL (n=27)	DFT (n=17)	MCI (n=43)	SDC (n=31)	Estadístico	gl	sig. p	Asimetría
Sexo	Masc.	20 (44)	13 (48)	8 (47)	14 (33)	9 (29)				
N (%)	Fem.	25 (56)	14 (52)	9 (53)	29 (67)	22 (71)	$\chi^2 = 4,005$	4	.405	-
Edad media $\pm$ DT (rango)		77,18 $\pm$ 6,27	78,26 $\pm$ 7,26	74,35 $\pm$ 8,32	70,77 $\pm$ 11,49	75 $\pm$ 6,67	χ^2 (KW) = 13,371	4	.010	-1.426
(demencias vs control)		77,18 $\pm$ 6,27	78,26 $\pm$ 7,26	74,35 $\pm$ 8,32	-	75 $\pm$ 6,67	χ^2 (KW) = 6,666	3	.083	-
(demencias)		77,18 $\pm$ 6,27	78,26 $\pm$ 7,26	74,35 $\pm$ 8,32	-	-	χ^2 (KW) = 2,204	2	.332	-
(con deterioro cognitivo)		77,18 $\pm$ 6,27	78,26 $\pm$ 7,26	74,35 $\pm$ 8,32	70,77 $\pm$ 11,49	-	χ^2 (KW) = 11,338	3	.010	-
Años escolar media $\pm$ DT (rango)		6,21 $\pm$ 3,48	7,72 $\pm$ 2,95	8,93 $\pm$ 4,62	9,67 $\pm$ 5,35	8,35 $\pm$ 3,35	χ^2 (KW) = 12,314	4	.015	0.281
(demencias vs control)		6,21 $\pm$ 3,48	7,72 $\pm$ 2,95	8,93 $\pm$ 4,62	-	8,35 $\pm$ 3,35	χ^2 (KW) = 6,179	3	.013	-
(demencias)		6,21 $\pm$ 3,48	7,72 $\pm$ 2,95	8,93 $\pm$ 4,62	-	-	χ^2 (KW) = 4,947	2	.084	-
(con deterioro cognitivo)		6,21 $\pm$ 3,48	7,72 $\pm$ 2,95	8,93 $\pm$ 4,62	9,67 $\pm$ 5,35	-	χ^2 (KW) = 11,932	3	.008	-
Madre con demencia	No	36 (80)	22 (81)	11 (64)	34 (79)	26 (84)				
N (%)	Sí	9 (20)	5 (19)	6 (36)	9 (21)	5 (16)	$\chi^2 = 3,112$	4	.539	-
Padre con demencia	No	43 (96)	26 (96)	16 (94)	36 (83)	29 (93)				
N (%)	Sí	2 (4)	1 (4)	1 (6)	7 (17)	2 (7)	$\chi^2 = 3,112$	4	.539	-
Hermano con demencia	No	38 (84)	23 (85)	15 (88)	36 (83)	28 (90)				
N (%)	Sí	7 (16)	4 (15)	2 (12)	7 (17)	3 (10)	$\chi^2 = 0,911$	4	.923	-
Tío paterno demencia	No	44 (98)	26 (96)	15 (88)	42 (98)	30 (97)				
N (%)	Sí	1 (2)	1 (4)	2 (12)	1 (2)	1 (3)	$\chi^2 = 3,881$	4	.422	-
Tío materno demencia	No	42 (93)	25 (92)	16 (94)	41 (95)	29 (94)				
N (%)	Sí	3 (7)	2 (8)	1 (6)	2 (5)	2 (6)	$\chi^2 = 1,330$	4	.856	-
Abuelo pater. demencia	No	44 (98)	27 (100)	17 (100)	42 (97)	31 (100)				
N (%)	Sí	1 (2)	0	0	1 (3)	0	$\chi^2 = 2,549$	4	.636	-
Abuelo mater. demencia	No	43 (96)	26 (96)	16 (94)	41 (95)	30 (97)				
N (%)	Sí	2 (4)	1 (4)	1 (6)	2 (5)	1 (3)	$\chi^2 = 3,487$	4	.480	-

Cónyuge con demencia	No	42 (93)	26 (96)	16 (94)	41 (95)	30 (97)	$\chi^2= 5,367$	4	.252	-
N (%)	Sí	3 (7)	1 (4)	1 (6)	2 (5)	1 (3)				
Primo mater. demencia	No	45 (100)	27 (100)	17 (100)	42 (97)	31 (100)	$\chi^2= 2,896$	4	.575	-
N (%)	Si	0	0	0	1 (3)	0				
Primo pater. demencia	No	45 (100)	27 (100)	16 (94)	42 (97)	31 (100)	$\chi^2= 4,970$	4	.290	-
N (%)	Sí	0	0	1 (6)	1 (3)	0				

La muestra clínica fue seleccionada en base a los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

- Criterios de inclusión: (1) Padecer un deterioro cognitivo por demencia degenerativo- primaria (EA, DCL, DFT), o por un deterioro cognitivo ligero sin demencia (MCI), siendo éstos últimos pacientes aquellos que padecen un deterioro cognitivo leve o moderado objetivado. Los grupos de demencias debían tener una puntuación moderada en origen (según el neurólogo derivador), correspondientes a las puntuaciones GDS de 3 y 4 puntos (Reisberg et al., 1982), aunque se aceptarían puntuaciones en esta escala mayores (en destino, esto es, según el neurólogo evaluador de la muestra) siempre y cuando éstos no tuvieran defecto funcional alguno que les impidiera llevar a cabo todas y cada una de las pruebas del protocolo diseñado, de forma que constaría el GDS final y no el de origen. Así mismo, también se establecerá un grupo de personas sin deterioro cognitivo (SDC), al que denominaremos como “grupo control” o “Sin Demencia Cognitiva” (SDC), que lo conformarán aquellas personas que están dentro de un rendimiento normal según los test administrados, considerando un rendimiento “normal” aquellas puntuaciones que estén por encima de -2 desviaciones estándar de la media, así como que obtengan 1 ó 2 puntos en la escala GDS (Reisberg et al., 1982). (2) Las personas con EA deben cumplir los criterios diagnósticos de NINCDS-ADRDA (Dubois et al., 2007a); los afectos de DCL los criterios del DLB International Workshop (McKeith et al. 2005); los que padezcan DFT deberán cumplir los criterios diagnósticos del Work Group Frontotemporal Dementia and Pick’s Disease (McKhann et al., 2001). Los sujetos con MCI deben estar dentro de los criterios de la SEN (Robles, Del Ser, Alom, Peña Casanova, y grupo asesor del GNCD de la SEN, 2002) y los del estadio 3 del mencionado GDS. (3) Todos deben haber sido diagnosticados por un neurólogo del centro de salud ambulatorio de la comarca del Gran Bilbao, o en su defecto el diagnóstico debe refrendarse por el neurólogo de referencia en esta comarca, participante en el estudio. (4) Consentimiento informado y autorización expresa escrita del sujeto y de su familiar cuidador.
- Criterios de exclusión: (1) Se excluyen de entrar en el estudio personas que padezcan enfermedades que conlleven deterioro de las funciones intelectuales

como infecciones cerebrales, accidentes vasculares cerebrales (ACV), enfermedades degenerativas encefálicas (salvo las arriba expuestas), trastornos psiquiátricos (esquizofrenia, trastorno depresivo mayor, trastorno por abuso de sustancias), así como a los que presentan una demencia de tipo vascular, ya que aumenta la probabilidad de enmascarar los síntomas y, tal y como recoge la CIE-10 (World Health Organization, 1988), la demencia degenerativa primaria puede no llegar a diagnosticarse. También a los que presenten enfermedades que afecten a la funcionalidad del sujeto que le impidan la realización de los estudios, como sordera y ceguera. Estas disfunciones y patologías se comprueban escrupulosamente mediante la historia clínica del paciente y mediante chequeo de un facultativo. (2) También excluirémos a los que no tengan un acompañante- informador que pueda responder como cuidador habitual.

Los instrumentos GDS y el cumplimiento o no de los diferentes criterios diagnósticos mencionados con anterioridad, fueron llevados a cabo por el mismo facultativo en todos los casos, con intención de reducir al máximo las posibilidades sesgos de criterios diagnósticos y subjetivos.

Igualmente, la existencia o no de patologías neurológicas secundarias o no al padecimiento de procesos neurológicos degenerativos, también fueron analizadas por el mismo facultativo mediante técnicas de Resonancia Magnética nuclear y revisión de su historia clínica, tanto electrónica como en papel.

No se realizaron subclasificaciones de las diferentes patologías analizadas (EA, DFT y DCL), puesto que no era ese el objetivo principal de este estudio. Así, los diferentes subtipos hallados en cada una de éstas, se incluyeron dentro de un mismo diagnóstico, de la siguiente manera: La categoría DCL engloba los subtipos de Demencia por Cuerpos de Lewy, a saber de la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson y la demencia asociada con cuerpos de Lewy neocorticales sin el desarrollo de una enfermedad de Parkinson completa (con o sin patología de sustancia negra). En cuanto a la EA, dentro de esta categoría se han incluido aquellos casos de Enfermedad de Alzheimer de inicio precoz como los de inicio tardío. Finalmente, dentro de los denominados DFT, se han incluido los que se caracterizan por un perfil clínico de

Demencia Frontotemporal o también denominada de variante conductual, las afasias progresivas primarias y la denominada demencia semántica (Neary et al., 1998)

La selección de los participantes con demencia (muestra clínica) se ha realizado entre personas residentes en la Comarca de Bilbao, ciudad de alrededor de 400.000 habitantes, y aquella población que tenga como proveedor sanitario el hospital de Basurto. Éstos tienen el Servicio de Neurología del Hospital de Basurto como centro de referencia para la provisión de asistencia en el área neurológica. Los pacientes que llegaban a las consultas ambulatorias de los diferentes neurólogos de la comarca, fueron informados de la opción de participar en el estudio de cara a medir sus capacidades cognitivas, explicándoseles los objetivos, riesgos y procedimiento del estudio, así como que deberían acudir con el cuidador con el que convivieran o aquel con el que tuvieran un trato diario. Aquellos que consintieran someterse al mismo, serían listados para que el neuropsicólogo consensuara telefónicamente una cita. Todos los pacientes estaban correspondientemente tratados de manera farmacológica, según criterio de su neurólogo de referencia.

En referencia a la selección de los participantes del grupo control o grupo contraste, estos provenían en su totalidad de clubes de jubilados sitos en la misma Comarca de Bilbao (descrita con anterioridad). Algunas de las personas elegidas para el grupo contraste tuvo que ser excluida ya que incurrían en criterios de exclusión. Finalmente, el grupo control quedó conformado por 31 personas, y a este grupo paso a denominársele como “Sin Deterioro Cognitivo” (SDC).

7.2. PROCEDIMIENTO

Las baterías de pruebas fueron aplicadas en ambos casos en el hospital de Basurto, en las consultas que el servicio de Neurología nos facilitaba a tal respecto, o en su defecto en las consultas ambulatorias en el que el hospital atendía los casos ambulatorios (Ambulatorio de Doctor Areilza). Un dato importante a resaltar es que en el momento de la administración de los cuestionarios y test, el psicólogo era completamente ciego a las variables que a posteriori se iban a escoger con objeto experimental, lo que aporta un extra de objetividad al presente estudio.

En cuanto a la muestra clínica, una vez citados y en la consulta del neuropsicólogo, primero de todo se comprobó que el paciente cumpliera con los

criterios de inclusión y que no incurriera en ninguno de exclusión. Posteriormente, se realizó el consentimiento informado de forma escrita al paciente y al cuidador principal, de forma que si estaban de acuerdo debieran firmarlo. Finalmente, se le aplicaron al paciente los cuestionarios que conforman la batería de pruebas, tanto psicológicas como neuropsicológicas, de cara a recoger los datos utilizados para el presente estudio.

Después, se le administraban las pruebas pertinentes al cuidador principal, de forma que mientras uno u otro estaban pasando los cuestionarios estuvieran solos en la consulta, y no en presencia del otro. Esto se realizaba con el fin de mantener y preservar la confidencialidad y la intimidad de cada uno de los dos voluntarios, así como para garantizar al máximo de las posibilidades que las respuestas fueran sinceras y sin ninguna influencia interpersonal.

El orden en el que se administraban las pruebas de la batería era el mismo en ambos grupos, no efectuándose ningún procedimiento de contrabalanceo.

Lo primero que se hacía, después del consentimiento informado y de la comprobación de los criterios de inclusión y exclusión, era recoger todos los datos sociodemográficos: Nombre y apellidos, fecha de nacimiento, número de historia clínica, años de escolaridad, profesión (si estaba actualmente jubilado, su última profesión u ocupación), años desde que empezó con problemas en la esfera cognitiva (no la fecha de diagnóstico), el diagnóstico (que se recogía directamente de la historia clínica o del informe de derivación del facultativo), los teléfonos de contacto y la fecha de evaluación. Igualmente, también se recogían los fármacos que tomaba en ese preciso momento el paciente, completando la lista mediante la referencia del cuidador principal y la historia clínica.

Posteriormente, se midió (y comprobó, puesto que en el informe de derivación el médico ya lo explicitaba) el grado de deterioro global, con la puntuación GDS (Reisberg et al., 1982) y el grado de deterioro cognitivo, mediante el MMSE (Giménez-Roldán, Novillo, Navarro, Dobato, y Giménez- Zucarelli, 1997).

Ya en la parte central del protocolo, se comenzaba con la administración de las pruebas más puramente neuropsicológicas, el estudio cognitivo propiamente dicho, en el orden cronológico en que aquí se describen las pruebas.

Primero, se administraba la subprueba “Lista de palabras” de la tercera versión del Wechsler Memory Scale –WMS-III (Wechsler, 1999). Esta prueba, una vez realizada en su primera parte (Lista de Palabras I), se computaba el tiempo transcurrido desde ésta y, treinta minutos después de la misma se administraba la segunda parte (Lista de Palabras II), intercalada entre las demás pruebas del protocolo.

Posteriormente, se usaba la subprueba dígitos del mismo WMS-III (Wechsler, 1999) para medir la amplitud de la atención (en su forma de dígitos directos) y la memoria de trabajo (en su forma de dígitos inversos).

Después, se midieron las funciones visuoespacial y visuoconstructiva mediante el test de cubos del WAIS-III (Wechsler, 1997). Este mismo cuestionario nos sirve de medida del razonamiento, pero esta vez mediante la subprueba de Matrices del mismo.

Por otro lado, todos los cuestionarios y test descritos de manera cronológica de administración, se midieron las funciones ejecutivas, sobre todo en lo concerniente a inhibición de impulsos. Esto se llevó a cabo mediante el Test de Stroop (Golden, 1978), siempre y cuando, como hemos dicho anteriormente, el sujeto no padeciera alguna disfunción a nivel visual que interfiriera con el normal desarrollo del mismo (una daltonía, por ejemplo).

Ulteriormente, se disponían pruebas con un contenido más marcadamente lingüístico, valiéndonos para ello del Test Boston para Afasia (García- Albea, Sánchez-Bernardos, y del Viso- Pabón, 1986). Mediante éste, se pretendió estudiar más específicamente la fluidez verbal y denominación. Para ello se usaron los subtests de idéntico nombre. Hubiera sido coherente usar otro tipo de instrumentos no tan focalizado en el lenguaje patológico, pero a la hora de escoger este instrumento se creyó conveniente tener en cuenta que en determinadas demencias se ve especialmente afectado el lenguaje. De esta forma, un instrumento estándar podría suponer un hándicap añadido, dado su efecto suelo para este tipo de casos.

De igual manera, tal y como hemos visto en la introducción, la depresión es un síntoma que habitualmente antecede o incluso acompaña a la evolución de la demencia. Es por ello que hemos utilizado un cuestionario específico de depresión que nos ayude a cuantificar la sintomatología depresiva en cada caso, como es en este caso el Geriatric Depression Scale de Yesavage (Yesavage et al., 1982), pero en este caso usaremos su

versión abreviada de 15 ítems (Sheikh y Yesavage, 1986) adaptada al castellano (Izal y Montorio, 1993).

Posteriormente, como la intención de este estudio era hacer una caracterización no solo de los perfiles neuropsicológicos, sino también de factores y variables más psicológicas, se llevó a cabo la medición de la Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS). Ésta se llevó a cabo puesto que en los últimos años este tipo de variables cobran especial importancia y utilidad a la hora de realizar una exhaustiva evaluación del estado de salud del paciente, así como del pronóstico. Así, esta medición se llevó a cabo tanto desde el punto de vista del paciente, como desde la opinión del cuidador principal, a sabiendas de que la capacidad de insight de algunos pacientes con demencia puede verse alterado y perjudicado por el proceso patológico, así como por la afectación cognitiva de la misma. Para esta medición, se utilizó el SF-12 v.2 (Ware, Kosinski, y Keller, 1996), más específicamente en su traducción al castellano (Alonso et al., 1998). Este cuestionario fue el que suponía, dentro de la batería de pruebas, el punto de cambio entre el turno del paciente dentro de la consulta, y el tiempo del cuidador principal. Así, cuando el paciente terminaba de contestar (sólo, sin acompañante, como todo el protocolo anterior, a excepción de los datos sociodemográficos y clínicos), salía de la consulta y entraba el cuidador principal, que comenzaba respondiendo en primer lugar al SF-12 v.2. Éste debía contestar pensando en la persona a la que cuidaba, obviamente, y no en referencia a su propia CVRS, con el fin de que los datos del uno y del otro fueran comparables. Se ha podido comprobar que estos datos, los aportados por el cuidador principal, son útiles y describen con suficiente fidelidad la CVRS del paciente (Andresen, Vahle, y Lollar, 2001).

Por último, se administró al cuidador principal un cuestionario para medir la sobrecarga que suponía cuidar del paciente: El cuestionario de sobrecarga del cuidador de Zarit (Zarit y Zarit, 1982), y adaptada al castellano (Izal y Montorio, 1994).

El total temporal del conjunto de pruebas descritas fue realizado en una única sesión de entre hora y cuarto y hora y media de duración total (paciente y cuidador principal).

La extensión y naturaleza del presente trabajo hace necesario el uso de diseños de investigación no- experimentales, dada la idiosincrasia y naturaleza de la población

objeto de estudio. Así, el tipo principal de diseño será el observacional o de encuestas, dentro de una investigación transversal (pese a que la idea original, truncada por falta de financiación del proyecto, fuera de llevar a cabo una investigación con ambas vertientes: La transversal y la longitudinal) y prospectiva. Esta investigación analítica, responde a un protocolo de recogida de datos marcada con anterioridad y ejecutada durante la aplicación del protocolo diagnóstico propio de una unidad de demencias, que tenía como objetivos no sólo esta Tesis Doctoral en sí, sino ofrecer mayor claridad y eficacia diagnóstica al facultativo con la emisión de un informe neuropsicológico emitido por un profesional cualificado.

7.3. VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS E INSTRUMENTOS

Los datos sociodemográficos recogidas y analizadas fueron: La edad, el sexo, los años de escolaridad, los años desde que se iniciaran los problemas en algún dominio cognitivo que hiciera que, con posterioridad, se le fuera diagnosticada una demencia o un deterioro cognitivo ligero, si la madre, el padre, algún hermano, algún tío paterno o materno, algún abuelo materno o paterno, su cónyuge y/o si algún primo materno o paterno sufría deterioro cognitivo. Éstas últimas variables de antecedentes familiares eran recogidas de manera dicotómica, por lo que sólo cabía “sí” o “no” como respuesta posible a cada una de las categorías familiares descrita anteriormente, pero independientemente del número de familiares de cada categoría que tuviera problemas cognitivos.

En cuanto a las variables clínicas, cabe reseñar que el deterioro funcional global fue medido por la Global Deterioration Scale –GDS- (Reisberg et al., 1982). El GDS es una escala que estratifica la funcionalidad intelectual en 7 grados de alteración creciente, así el primer estadio o GDS-1 no conlleva alteración alguna y en el GDS-7, el deterioro cognitivo es máximo. El GDS-2 se caracteriza por olvidos de importancia sin declive social y/o laboral, aunque se detecta al realizar tests neuropsicológicos específicos de memoria que el rendimiento está por debajo del promedio propio para su edad. El GDS-3 está caracterizado por olvidos como en el estadio anterior y también en situaciones recientes, extravíos en lugares poco familiares, dificultad en el lenguaje y afección social y/o laboral en situaciones exigentes, además en los tests neuropsicológicos específicos de memoria, los pacientes están por debajo de una

desviación estándar de la media. El GDS-4 se caracteriza por un conocimiento disminuido de los acontecimientos actuales y recientes, cierto déficit en el recuerdo de la historia personal, defecto de concentración, capacidad disminuida para viajes, finanzas e incapacidad para realizar tareas complejas. Los estadíos GDS-5, 6 y 7 caracterizan pacientes necesitados de asistencia debido al defecto cognitivo que padecen, aunque en algunas funciones se encuentren relativamente preservados. Véase una descripción más pormenorizada en anexos.

El “*Mini-Mental State Examination*” (MMSE), es un test básico de evaluación intelectual, de amplísima difusión y bien contrastado, que consta de 11 apartados de las siguientes esferas neuropsicológicas: Orientación temporal y espacial, registro mnésico, atención-cálculo, recuerdo, lenguaje y construcción. Este test establece un punto de corte en los 24 puntos, de modo que las personas que obtienen puntuaciones igual o superiores a ésta se consideran con unas capacidades cognitivas generales normales y los que puntúan por debajo son considerados sujetos con estados cognitivos alterados a nivel general. El valor más importante del MMSE es su capacidad de detección (Blesa et al, 2001). Una puntuación inferior a 24, generalmente se considera como indicativo de alteración cognitiva, existiendo además puntos de corte indicativos de la severidad del deterioro cognitivo: 23-18= alteración cognitiva leve; 0-17= alteración cognitiva grave) (Blesa et al, 2001; Chmura-Kraemer, Moritz, y Yesavage, 1997; Manubens et al, 1998; Mungas, Marshall, Welson, Haan, y Reed, 1996; Tombaugh y McIntyre, 1992). Partiendo desde este punto de corte, este instrumento tiene una sensibilidad del 87 % y una especificidad del 82 %, de ahí que suponga el test más usado a nivel mundial de cara a seleccionar casos con demencia (Anthony, LeResche, Niaz, von Korff, y Folstein, 1982).

Cuantificar la sintomatología depresiva en cada caso ha sido otro de los objetivos del presente estudio, usando en este caso el Geriatric Depression Scale de Yesavage (GDS-y; aunque habitualmente su acrónimo es “GDS”, aquí la citaremos como “GDS-y” con el fin de distinguirlo del *Global Deterioration Scale*) en su versión abreviada de 15 ítems (Sheikh y Yesavage, 1986) y adaptada al castellano (Izal y Montorio, 1993). El GDS-y Se trata de una escala autoaplicable (aunque en el presente estudio se han ido leyendo los diferentes ítems y opciones) de 15 preguntas con respuestas dicotómicas (“sí”/“no”). Los sujetos van respondiendo preguntas acerca de su estado de ánimo y la percepción que el mismo sujeto tiene sobre su propia vida. Está

específicamente diseñada para población anciana y con una elevada sensibilidad y especificidad, así como con una buena correlación con otras escalas clásicas utilizadas para el cribado de depresión. Requiere de un espacio corto de tiempo para ser llevada a cabo (5-7 minutos).

La medición de la Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) se llevó a cabo tanto desde el punto de vista del paciente, como desde la opinión del cuidador principal. Para ambas mediciones se utilizó el SF-12 v.2 (Ware et al., 1996), más específicamente en su traducción al castellano (Alonso et al., 1998). Ésta es una versión reducida del Cuestionario de Salud SF-36 diseñada para usos en los que éste sea demasiado largo. Se contesta en una media de dos minutos en los que el paciente ha de responder a 12 preguntas de opción múltiple que representan una escala de tipo Likert graduada de uno a seis. En algunos ítems el sentido de graduación va desde una percepción de poca CVRS a una mayor, mientras que en otros ítems esta progresión es de manera inversa. Así, si recategorizamos aquellos ítems en sentido inverso, obtenemos una puntuación del 0 a 60, que nos indica linealmente una menor o una mayor CVRS.

Por último, se administró al cuidador principal un cuestionario para medir la sobrecarga que suponía cuidar del paciente: El cuestionario de sobrecarga del cuidador de Zarit (Zarit y Zarit, 1982), y adaptada al castellano (Izal y Montorio, 1994). Éste es un instrumento que cuantifica el grado de sobrecarga que padecen los cuidadores de las personas dependientes. Aunque no es el único que se ha empleado para cuantificar el grado de sobrecarga, sí es el más utilizado (Vitaliano, Young, y Russo, 1991), y se dispone de versiones validadas en inglés, francés, alemán, sueco, danés, portugués, español, chino y japonés, entre otras menos habituales. La versión original consta de un listado de 22 afirmaciones que describen cómo se sienten a veces los cuidadores; para cada una de ellas, el cuidador debe indicar la frecuencia con que se siente así, utilizando una escala tipo Likert, que consta de 0 (nunca), 1 (rara vez), 2 (algunas veces), 3 (bastantes veces) y 4 (casi siempre). Las puntuaciones obtenidas en cada ítem se suman, y la puntuación final representa el grado de sobrecarga del cuidador. Por tanto, la puntuación global oscila entre 0 y 88 puntos.

7.4. VARIABLES NEUROPSICOLÓGICAS

El tipo de variables que más caracteriza a los déficits causados por enfermedades neurodegenerativas, y más concretamente las demencias, son las neuropsicológicas. Así, son muchas las áreas a este nivel afectadas en en estos casos, por lo que el abanico de variables de análisis también debe comprender un alto rango de medidas diana.

Los instrumentos utilizados en la presente Tesis Doctoral se encuentran dentro de los más ampliamente utilizados a nivel europeo, tanto en el ámbito clínico como de la investigación (Guerreiro, Mendonça, Hort, y Scheltens, 2011). Este fue uno de los criterios más importantes a la hora de escoger éstos y no otros cuestionarios, con el fin de poder tener posteriormente referencias de cara a posibles comparaciones y puntos de corte que nos ofrecieran los límites patológicos.

Con el fin de medir la memoria a corto y largo plazo, se utilizó el WMS-III (Wechsler, 1999) y su Lista de Palabras (tanto la parte I como la parte II). Esta prueba también concede la oportunidad de medir la influencia de la interferencia en la memoria del sujeto. En ella, al sujeto se le presenta de manera oral una lista de 12 palabras de uso cotidiano pero sin relación semántica (lista A), a razón de una palabra por segundo aproximadamente. Se le da al sujeto la siguiente consigna: *“A continuación voy a leerle una lista de palabras, debe escuchar atentamente para que cuando yo termine me diga todas aquellas que recuerde, y no es necesario que las repita en el mismo orden”*. Esto se realiza durante cuatro veces y se le pide al sujeto que nos recite las palabras de las que se acuerde cada una de las cuatro veces, y se anota y computa las palabras y el número de éstas que recuerda. A continuación, se lee una nueva lista distractora de 12 palabras (lista B o de interferencia) en la que el sujeto ha de repetir nuevamente el mayor número posible y se anotan. Inmediatamente después, se le pregunta al sujeto por las palabras de la lista A de forma espontánea (recuerdo a corto plazo) y, más tarde, pasados entre 20 y 30 minutos, se le vuelve a pedir que las repita (recuerdo a largo plazo). Finalmente, en la prueba de reconocimiento que integra este test, el sujeto debe identificar de entre 24 palabras cuáles eran las 12 que se han ido repitiendo continuamente como parte de la lista A. Entre ambas partes, “recuerdo a corto plazo” y “recuerdo a largo plazo”, se administraron, tal y como podemos observar en el apartado “procedimiento”, pruebas que no tenían nada que ver con aspectos mnésicos verbales, con el objetivo de minimizar la interferencia en estos procesos de memoria.

Con el objeto de medir la amplitud de la atención (en su forma de “dígitos directos”) y la memoria de trabajo (en su forma de “dígitos inversos”), se utilizó la subprueba “dígitos” del mismo WMS-III (Wechsler, 1999). En este subtest el sujeto ha de repetir secuencias crecientes de números en el mismo orden en que fueron dichos (directo) y en orden inverso, de atrás a adelante (inversos).

Después, se midieron las funciones visuoespacial y visuoestructiva mediante el test de cubos del WAIS-III (Wechsler, 1997). Mediante esta prueba se quería testar la capacidad de organización perceptual del paciente, la coordinación visuomotora y la conceptualización. Para esta subprueba, se le pide a la persona en evaluación que reproduzca modelos (que nosotros elaboramos en el mismo momento) o dibujos de diseños de dos colores con los cubos. Los diseños progresan en dificultad desde los simples con dos cubos, a los más complejos con nueve cubos. Cada cubo tiene dos lados blancos, dos lados rojos y dos lados mitad blanco y mitad rojo.

Este mismo cuestionario WAIS-III (Wechsler, 1997) nos sirve de medida del razonamiento y procesamiento visual, pero esta vez mediante la subprueba de Matrices del mismo. Esta subprueba contiene cuatro tipos de tareas de razonamiento no verbal: patrones incompletos, clasificación, analogías y razonamiento en serie. El sujeto observa una matriz a la que le falta una sección y debe identificar, entre una de las cinco opciones de respuesta, la que completa la matriz

Por otro lado, se midieron las funciones ejecutivas, sobre todo en lo concerniente a la inhibición de respuestas automáticas, flexibilidad cognitiva y la velocidad de procesamiento. Esto se llevó a cabo mediante el Test de Stroop (Golden, 1978), siempre y cuando, como hemos dicho anteriormente, el sujeto no padeciera alguna disfunción a nivel visual que interfiriera con el normal desarrollo del mismo (una daltonía, por ejemplo), en cuyo caso se descartaba al paciente como sujeto experimental y era excluido del estudio. Este test consta de tres partes: En la primera el sujeto ha de leer a la mayor velocidad posible una lista de palabras que denominan colores (azul, rojo y verde); en la segunda parte de la prueba se trata de saber con cuánta rapidez puede nombrar los colores de cada uno de los grupos de X que aparecen en la página, para lo que dispone de palabras formadas por tres X y tintadas de un color (azul, rojo o verde) y en la que el sujeto debe denominar ese color en el mínimo tiempo posible, una y otra vez; en la tercera y última prueba, el paciente debe decir el color de la tinta con que está

escrita cada palabra, sin tener en cuenta el significado de esa palabra. Este test exige el aprendizaje de una respuesta nueva, la cual entra directamente en conflicto con una respuesta automática.

Mediante el Test Boston para Afasia (García- Albea et al., 1986) se midieron variables más lingüísticas, más específicamente la fluidez verbal y denominación. Se emplearon los subtests de idéntico nombre. Como antes hemos comentado, en la literatura científica son más utilizados otro tipo de instrumentos no tan focalizados en lo patológico del lenguaje, pero se tuvo en cuenta la afectación del lenguaje en algunas de las demencias estudiadas, por lo que sería de esperar que en ciertos casos se diera el efecto suelo. Esto supondría un evidente sesgo en el análisis de los resultados.

En el caso del subtest de fluidez verbal, el sujeto debe denominar en un lapso de tiempo de 90 segundos el mayor número posible de animales, de forma que se tienen en cuenta y puntúan los 60 segundos más productivos.

En el subtest de denominación del Boston para el diagnóstico de la afasia, se le presenta al paciente una lámina con varios dibujos. Éstos, deben ser denominados y se presentan a veces en forma de objetos (silla, llave, guante, pluma, hamaca y cactus), otros son letras (H, T, R, L, S, G) y números (7, 15, 700, 1956, 42, 7000), de figuras geométricas simples (un cuadrado y un triángulo), otros dibujos suponen una persona o cosa realizando una acción concreta y sencilla (corriendo, durmiendo, bebiendo, fumando, cayendo, goteando) y finalmente hay algunos colores para que el paciente diga el nombre (rojo, marrón, rosa, azul, morado y gris). Dependiendo del tiempo que tarda el paciente en denominar cada ítem, se le conceden entre cero (si el paciente no lo denomina o lo hace en más de 30 segundos) y tres puntos (si el paciente lo denomina en un máximo de tres segundos). De la suma de todas las puntuaciones obtenidas en los diferentes ítems, se obtiene una puntuación directa, índice que mide la capacidad de denominación del paciente.

En muchos casos, tal y como hemos podido comprobar, las variables neuropsicológicas presentan diferentes escalas diferentes, que no pueden ser comprobadas entre si. Por ello, éstas se representaron en puntuaciones Z, que no es más que la conversión de las puntuaciones de cada prueba o test a una misma escala, donde la media tiene un valor de 0 y la desviación estándar de 1. Igualmente, las medidas

compuestas diseñadas se constituyeron mediante el cálculo de la media de las puntuaciones z estandarizadas de las pruebas que tuviesen por objeto evaluar el mismo dominio cognitivo. Posteriormente, se llevó a cabo una comprobación de la consistencia interna de cada medida, de forma que se testó a través del cálculo del α de Cronbach correspondiente.

Cabe decir, por último, que con el fin de no sobrecargar el contenido científico de esta tesis, todos los test utilizados en el presente estudio se encuentran anexados al final de la presente tesis doctoral, en el correspondiente capítulo de anexos.

Los análisis estadísticos representados en la presente tesis fueron llevados a cabo mediante el uso de la versión 17.0 de Windows del paquete informático SPSS.

8.RESULTADOS

8.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

A continuación, describiremos los datos resultados de los análisis estadísticos elaborados. Primeramente, analizaremos aquellos derivados de los datos sociodemográficos recogidos.

La distribución de la edad de la muestra que presentamos en este estudio la podemos encontrar en la siguiente figura. Los descriptivos de esta muestra en cuanto a la variable edad arroja una media de 74,96 años (rango: $\pm 8,73$) a lo largo de nuestra muestra.

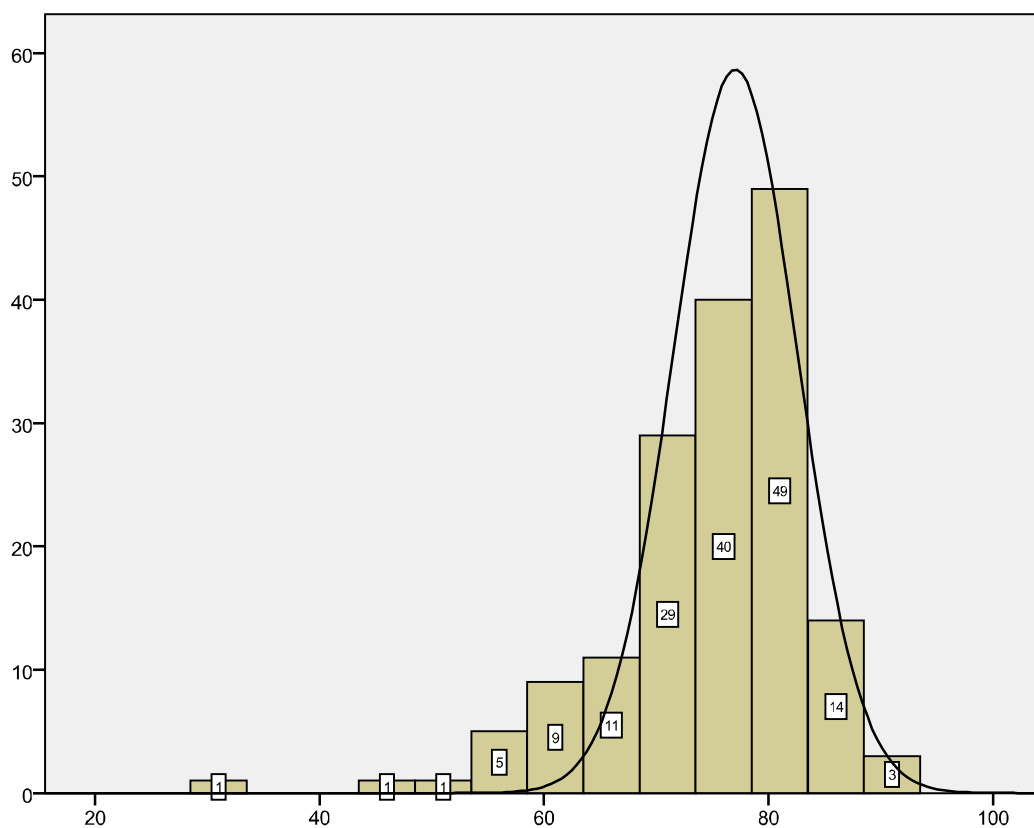


Figura 22. Distribución de la edad en la muestra.

Por ésto, tal y como hemos descrito en el apartado “muestra”, y podemos observar en la Tabla 7, tenemos una muestra apareada en edad. Así, tal y como cabría esperar, los sujetos que padecen de MCI son los más jóvenes (media: $70,77 \pm 11,49$), al tiempo que la media de edad más alta corresponde al grupo con DCL ($78,26 \pm 7,26$), muy cerca de la EA ($77,18 \pm 6,27$). En el intermedio de ambos extremos, posterior a la edad más joven que expresa el grupo MCI y acorde con la literatura (Vilalta- Franch,

Garre-Olmo, López- Pousa, Turon- Estrada y Pericot, 2008), tenemos a los pacientes con DFT ($74,35 \pm 8,32$) y, muy cerca, a los SDC ($75 \pm 6,67$). No obstante, reiteramos, estas diferencias no son significativas, y sólo difieren significativamente en la comparativa de los extremos de edad de los grupos MCI con respecto a los de EA y DCL, cosa que se contempla dentro de la lógica de la literatura científica, ya que como hemos visto en la descripción del MCI en el capítulo “Demencia vs. Deterioro cognitivo ligero”, éste está considerado por muchos autores como una fase prodrómica y/o anterior a ambas demencias (Feldman y Jacova, 2005; Feldman y Kandiah, 2008; Gabryelewicz et al., 2007; Lambon, Patterson, Graham, Dawson, y Hodges, 2003; Petersen et al., 2001).

En cuanto a los años de escolaridad, vemos que los pacientes con EA tienen la menor media ($6,21 \pm 3,48$), seguido de los que padecen DCL ($7,72 \pm 2,95$), los SDC ($8,35 \pm 3,35$), DFT ($8,93 \pm 4,62$) y, finalmente, los que padecen MCI ($9,67 \pm 5,35$). Todo esto, arroja una media global entre los cinco grupos cercana a los ocho años de escolaridad ($8,07 \pm 4,35$), con un mínimo de ningún año de escolaridad y un máximo de 22 años. No obstante, tal y como podemos observar en la figura siguiente, la mayoría de la muestra analizada se encuentra en valores intermedios, entre los seis y doce años de años de escolaridad.

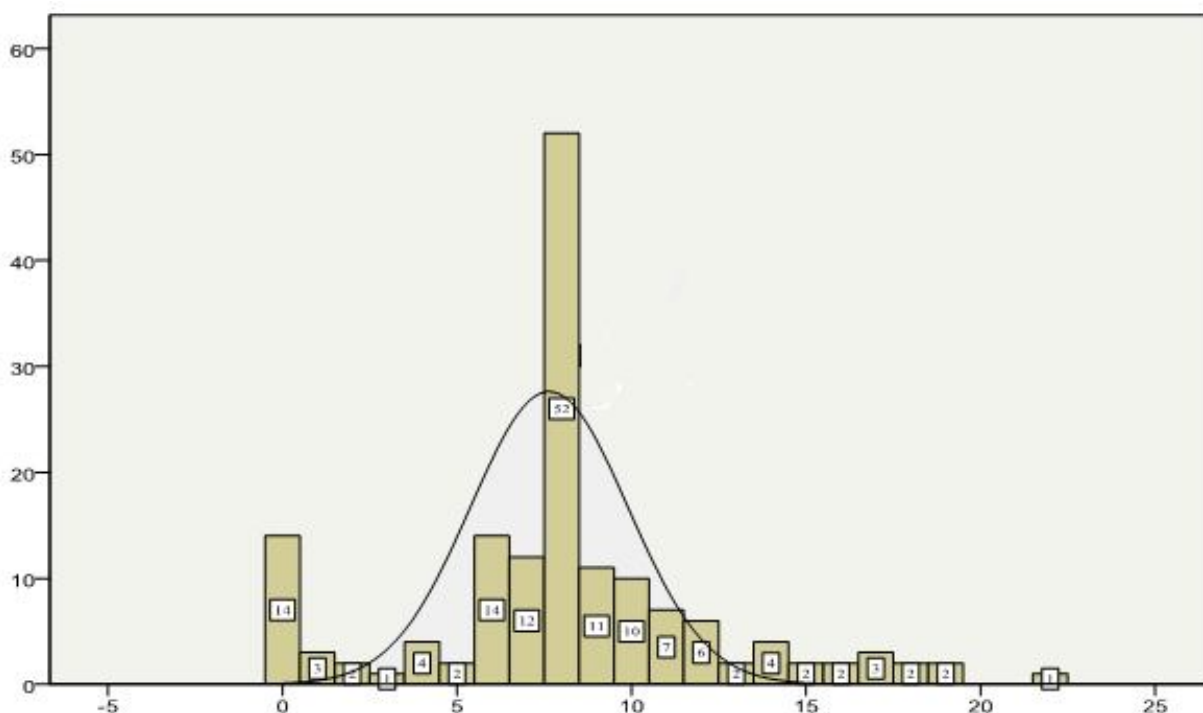


Figura 23. Años de escolaridad y curva de distribución.

Así, en el análisis del contraste de frecuencias entre los grupos de demencias, vemos que no existen diferencias significativas ($\chi^2=4,947$; $p=.084$). No ocurre así cuando las diferencias entre los años de escolaridad que analizamos son las de los 4 grupos con algún tipo y grado de deterioro cognitivo (EA, DCL, DFT y MCI), donde sí se hallan diferencias estadísticamente significativas ($\chi^2=11,932$; $p=.008$), al igual que sucede, como era de esperar, al comparar todos los grupos de análisis en este estudio ($\chi^2=12,314$; $p=.015$). En cuanto al análisis de los grupos uno a uno, observamos cómo el grupo con mayor número de años de educación es el MCI (9,67 años de media y una desviación típica de 5,35 años), al que le sigue el grupo con DFT (7,72 años de media y una desviación típica de 2,95 años), después el grupo control (8,35 años de media y una desviación típica de 3,35 años) y finalmente el DCL (7,72 años de media y una desviación típica de 2,95 años) y abajo del todo el grupo que padece EA (6,21 años de media y una desviación típica de 3,48 años). En la siguiente figura podemos observar la comparativa gráfica de las medias en esta variable.

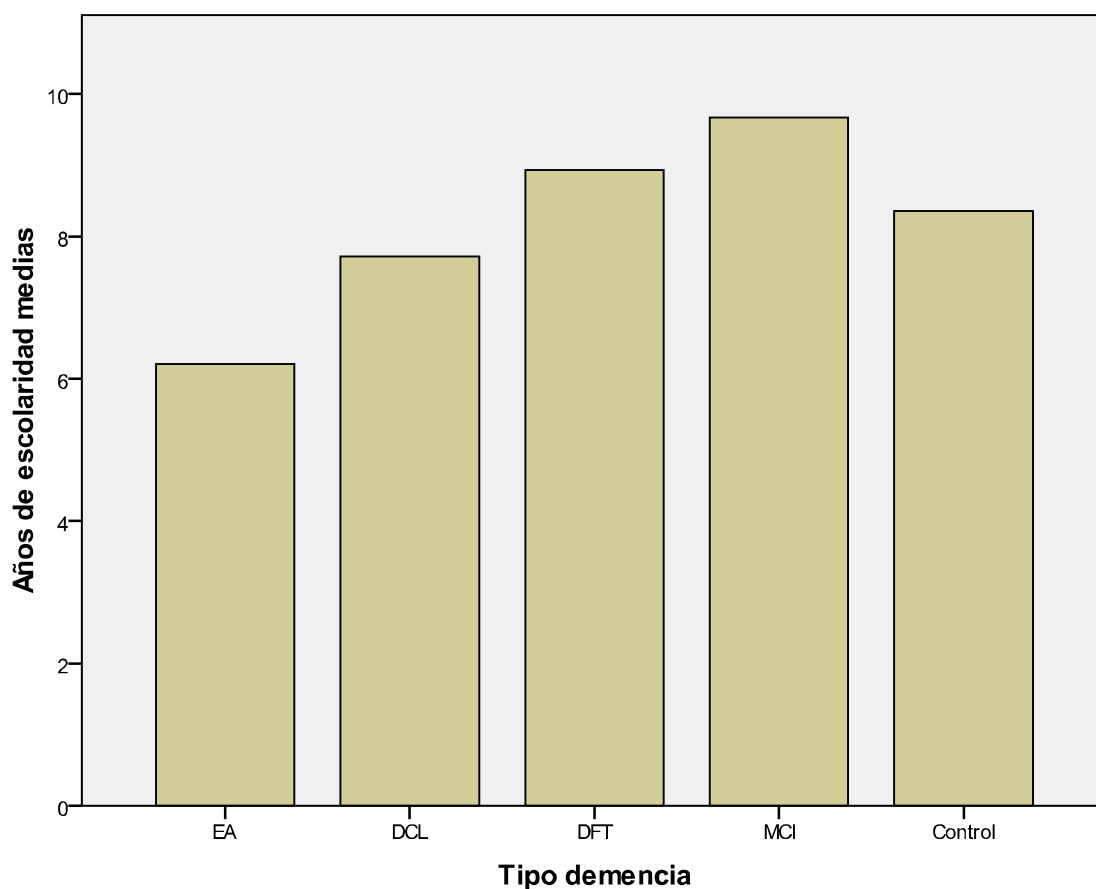


Figura 24. Medias de los años de escolaridad en base al grupo de demencia.

Tal y como hemos visto con anterioridad en el desarrollo del marco teórico, esta variable constituye un indicador de la reserva cognitiva, lo que pudiera sesgar la medida de variables cognitivas. Por esto, más adelante, a la hora de valorar las diferencias existentes dentro de las variables clínicas, la recuperaremos y llevaremos a cabo análisis estadísticos con el fin de neutralizar su efecto en el rendimiento cognitivo, cuando el objeto de análisis sea comparar el grupo control y el MCI respecto a los grupos de demencias.

En cuanto al sexo, no encontramos diferencias significativas en base al criterio del tipo de demencia estudiado ($\chi^2=4,005$; $p=.405$). Por tanto, en este sentido tampoco se puede afirmar que en nuestro estudio el sexo genere un sesgo y haga incomparable los diferentes grupos de la presente tesis, ya que no existen diferencias significativas en cuanto a la distribución intergrupar en base al sexo.

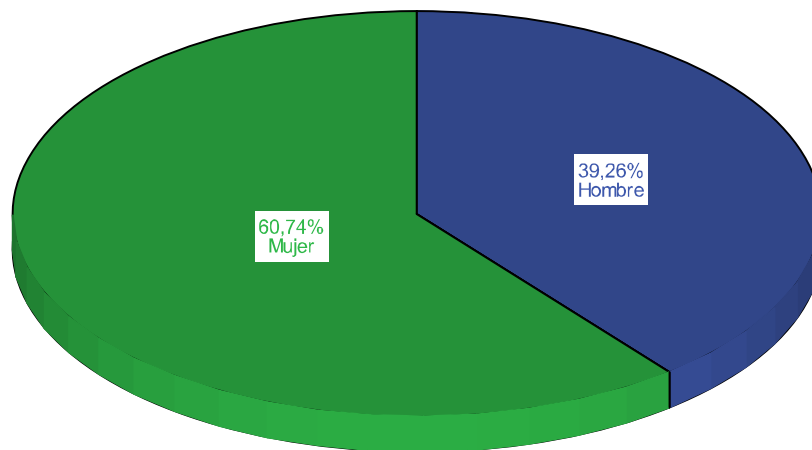


Figura 25. Distribución de la muestra en base al sexo

También se cuantificó el tiempo que había pasado, en años, desde que el paciente sufriera los primeros síntomas, entendiendo que pudiera ser una medida que nos pudiera provocar mayor varianza en cuanto a sintomatología psiquiátrica o incluso en las variables neuropsicológicas. Así, no hallaronse diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos con demencia ($\chi^2=2.238$; $p=.327$), pero tampoco incluyendo en el análisis de las medias al grupo con MCI ($\chi^2=2.347$; $p=.504$). De esta manera, se obtienen las siguientes medias y rangos en relación a esta variable denominada “años de evolución”: EA ($4,44 \pm 2,65$), DCL ($3,59 \pm 2,49$), DFT ($4,31 \pm 2,80$), MCI ($4,31 \pm 2,76$).

Precisamente, uno de los sesgos que esta variable pudiera provocar en nuestros análisis deriva en el sentido de que los años pudieran ser motivo de mayor gravedad de la enfermedad, pese a la ya consabida y constatada irregularidad evolutiva de cada caso particular, como hemos visto en la revisión teórica llevada a cabo en esta tesis. Por esto, llevamos a cabo un análisis de las correlaciones para objetivar la dirección e intensidad de la hipotética relación existente entre ésta y el estado funcional (GDS), y observamos que no existen correlaciones significativas ($r=-.050$; $p=576$), al igual que sucede con el estado cognitivo general (MMSE), con el que tampoco se establece correlación alguna ($r=-.040$; $p=715$).

Por otro lado, atendiendo a razones de predisposición genética ya observada en algunos casos de EA y objeto de estudio actualmente tanto en esta patología como en el resto de enfermedades neurodegenerativas, se han delimitado al máximo las posibles combinaciones de antecedentes de demencia en la familia de la persona evaluada: Madre, padre, hermano, tío paterno, tío materno, abuelo paterno, abuelo materno, cónyuge, primo materno y primo paterno. Aún y todo, no se han hallado diferencias significativas en ninguna de las categorías en cuanto a antecedentes si tenemos en cuenta los cinco grupos que hemos determinado en el presente estudio (EA, DFT, DCL, MCI y SDC): Madre con demencia ($\chi^2=3,112$; $p=.539$); padre ($\chi^2=6,009$; $p=.198$); hermanos ($\chi^2=0,911$; $p=.923$); tío paterno ($\chi^2=3,881$; $p=.422$); tío materno ($\chi^2=1,330$; $p=.856$); abuelo por parte de padre ($\chi^2=2,549$; $p=.636$); abuelo por parte de madre ($\chi^2=3,487$; $p=.480$); cónyuge ($\chi^2=5,367$; $p=.252$); primo materno ($\chi^2=2,896$; $p=.575$) ni primo paterno ($\chi^2=4,970$; $p=.290$).

Igualmente, llevamos a cabo un análisis en base a contingencias entre las personas que tienen antecedentes familiares y los que no, sean en el grado de familiaridad que sea, con el fin de observar si existen diferencias significativas de antecedentes familiares en general entre los diferentes grupos. De esta forma, constatamos que no existen diferencias significativas intergrupales en cuanto a los antecedentes familiares ($\chi^2=1,836$; $p=.766$).

No obstante a todo esto, encontramos porcentajes mayores (sobre todo en el caso de las madres, donde en algunos casos encontramos porcentajes superiores al 30 % de incidencia) reconociendo casos de demencia en familiares de primera línea de consanguineidad (padres, madres y hermanos), y menores porcentajes en familiares

“lejanos”, sobre todo en el tiempo, como abuelos, pero también en consanguinidad, como en el caso de los tíos y primos.

8.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO E INFERENCIAL DE LAS VARIABLES CLÍNICAS

A continuación, pasaremos a describir los resultados obtenidos a partir de las variables más puramente clínicas, valiéndonos para ello de la Tabla 8. Así, analizamos primeramente el estado funcional del paciente (GDS), los años de evolución de la demencia diagnosticada, el estado cognitivo general (medido mediante el MMSE). Posteriormente, analizaremos más profusamente las variables que resultan de las mediciones neuropsicológicas llevadas a cabo en las presente Tesis Doctoral, culminando por aquellas variables de corte más puramente psicológico o basados en la psicología de la salud.

Tal y como está protocolizado en los estudios y trabajos que se llevan a cabo en las áreas relativas al mesuramiento del rendimiento cognitivo, se analizaron en primer lugar las puntuaciones del MMSE respecto a la variable tipo de demencia. De esta manera, observamos cómo las únicas puntuaciones significativamente diferentes son las aportadas por los grupos SDC y MCI al resto de grupos con demencias ($\chi^2=79,996$; $p=,000$), como cabía esperar a priori. Por tanto, no existen diferencias estadísticamente significativas respecto al estado cognitivo general en los grupos de demencias ($\chi^2=3,744$; $p=,154$). No obstante, analizando estas diferencias, pese a no ser significativas, vemos que quienes peores puntuaciones obtienen en el MMSE son los que padecen EA, seguidos de los de DFT y finalmente aquellos con DCL.

Tabla 8.

Características clínicas de los sujetos incluidos en el estudio, tanto de grupos con deterioro cognitivo como del grupo control.

Variables clínicas		EA (n=45)	DCL (n=27)	DFT (n=17)	MCI(n=43)	SDC (n=31)	Estadístico	gl	sig. p
Puntuación GDS <i>Media ± DT (rango)</i>	Solo demencias	3,73 ± 0,75	3,35 ± 0,49	3,76 ± 1,03	-	-	χ^2 (kw) = 5,164	2	p=.076
	Con deterioro cognitivo	3,73 ± 0,75	3,35 ± 0,49	3,76 ± 1,03	3,05 ± 0,58	-	χ^2 (kw) = 23,717	3	p=.000*
	Todos los grupos	3,73 ± 0,75	3,35 ± 0,49	3,76 ± 1,03	3,05 ± 0,58	1,1 ± 0,3	χ^2 (kw) = 97,265	4	p=.000*
GDS cualitativo N (%)	Ausencia defecto funcional (1)	0	0	0	0	28 (90,3)	$\chi^2=187,864$	20	p=.000*
	Defecto funcional muy leve (2)	1 (2,2)	0	1 (5,9)	5 (11,6)	3 (9,7)			
	Defecto funcional leve (3)	16 (35,6)	17 (63)	7 (41,2)	32 (74,4)	0			
	Defecto funcional moderado (4)	23 (51,1)	9 (33,3)	5 (29,4)	5 (11,6)	0			
	Defecto funcional moderado-grave (5)	4 (8,9)	0	3 (17,6)	1 (2,3)	0			
	Defecto funcional grave (6)	1 (2,2)	0	1 (5,9)	0	0			
	Defecto funcional muy grave (7)	0	1 (3,7)	0	0	0			
Años desde inicio síntomas <i>Media ± DT (rango)</i>	Solo demencias	4,44 ± 2,65	3,59 ± 2,49	4,31 ± 2,80	-	-	χ^2 (kw) = 2,238	2	p=.327
	Con deterioro cognitivo	4,44 ± 2,65	3,59 ± 2,49	4,31 ± 2,80	4,31 ± 2,76	-	χ^2 (kw) = 2,347	3	p=.504
Puntuación MMSE <i>Media ± DT (rango)</i>	Solo demencias	19,71 ± 4,20	21,15 ± 5,43	20,71 ± 5,61	-	-	χ^2 (kw) = 3,744	2	p=.154
	Con deterioro cognitivo	19,71 ± 4,20	21,15 ± 5,43	20,71 ± 5,61	25,12 ± 3,41	-	χ^2 (kw) = 33,976	3	p=.000*
	Todos los grupos	19,71 ± 4,20	21,15 ± 5,43	20,71 ± 5,61	25,12 ± 3,41	28,03 ± 1,33	χ^2 (kw) = 79,996	4	p=.000*
MMSE cualitativo N (%)	No deterioro cognitivo (>=24)	10 (22,2)	11 (40,7)	7 (41,2)	32 (74,4)	31 (100)	$\chi^2 = 58,762$	8	p=.000*
	Alteración cognitiva leve (18-23)	20 (44,4)	12 (44,4)	6 (35,3)	9 (20,9)	-			
	Alteración cognitiva grave (0-17)	15 (33,3)	4 (14,8)	4 (23,5)	2 (4,7)	-			

La representación gráfica de la distribución de estas puntuaciones del MMSE a lo largo de todos los grupos queda materializada en la figura 26, donde observamos, tal y como era de esperar, que los grupos MCI y control presentan una mayor puntuación en el estado cognitivo general y nos da cuenta, nuevamente, de la calidad metodológica que la creación de este grupo tiene para poderlo someter a contrastes con los grupos con demencia.



Figura 26. Puntuaciones medias y medianas del MMSE.

A continuación, observamos y analizamos el cuestionario MMSE de manera cualitativa, tras la estratificación realizada con el fin de establecer denominaciones a los rangos de puntuaciones de este cuestionario según lo recomendado por los autores expertos en el estudio de este cuestionario (Blesa et al, 2001; Chmura-Kraemer et al., 1997; Manubens et al, 1998; Mungas et al., 1996; Tombaugh y McIntyre, 1992): A las personas con puntuaciones mayores a 24 puntos, se les determina como casos de

“ausencia de deterioro cognitivo”; cuando esta puntuación disminuye y se sitúa en el intervalo de puntuaciones de entre 18 y 23 puntos, ha de considerarse al paciente como con “deterioro cognitivo ligero”, al tiempo que cualquier puntuación menor a los 18 puntos es sugerente de un “deterioro cognitivo grave”. Así, observamos que el grupo control se encuentra formado de manera estadísticamente fiable, ya que se evidencia un nulo deterioro cognitivo en todos los casos de este grupo, al no observarse ningún participante de éste por debajo de los 23 puntos de corte. Por otro lado, vemos que la demencia con más casos de deterioro cognitivo grave es la EA (33,3 % de todos los casos de EA padecen un deterioro cognitivo grave, a juzgar por las puntuaciones del MMSE), mientras la que menos casos tiene es el DCL (14,8 % de todos los casos con deterioro cognitivo grave). Todo esto pese a que se sustanció el GDS como criterio de exclusión cuando éste arrojaba puntuaciones mayores a 4 puntos (sin incluir 4 como criterio de exclusión). Si ponemos nuestro foco en la alteración cognitiva leve, vemos que en este caso los porcentajes son muy similares en los tres grupos de demencias, siempre teniendo en cuenta la proporción de casos de cada demencia que padece este grado de deterioro. Sin deterioro cognitivo alguno encontramos un grupo mayoritario de MCI, aunque el DCL y DFT tienen un porcentaje significativo de pacientes sin deterioro cognitivo alguno (medido por el MMSE) de en torno al 40 % del total de pacientes recaptados.

Otra de las cosas que llama especialmente la atención, es el hecho de que existan algunos casos aislados que padecen un deterioro cognitivo grave, aun habiendo sido diagnosticados de deterioro cognitivo ligero o aquellas personas que, aún estando clasificadas como “sanas”, tienen algún defecto funcional, aunque sea muy leve. Estos casos serán especial objeto de estudio posteriormente, con el fin de analizar sus particularidades y el por qué de su posible confusión diagnóstica.

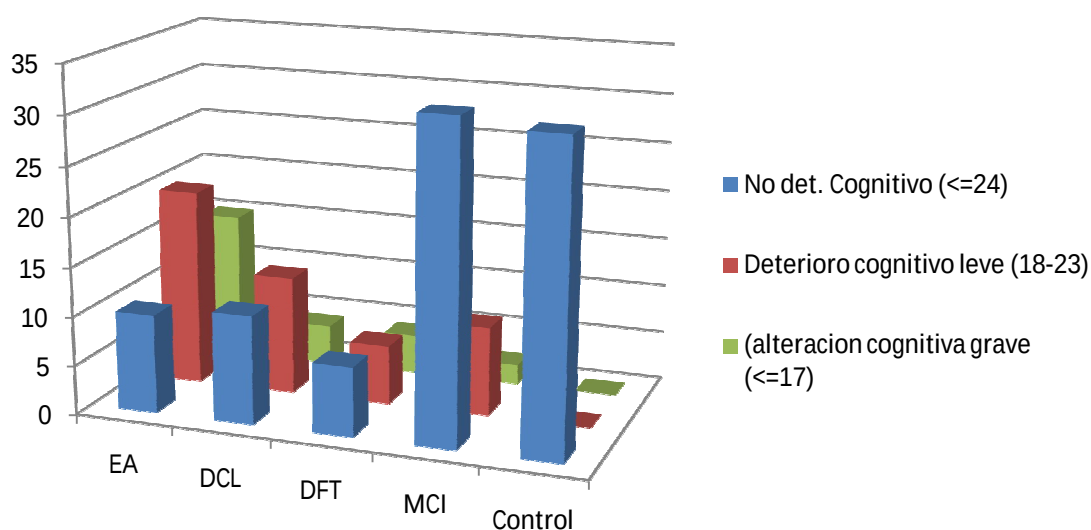


Figura 27. Frecuencias de MMSE con puntos de corte

Observamos puntuaciones diferentes en el MMSE, pero sólo cuando en el análisis de frecuencias se insertan los cinco grupos del estudio ($\chi^2=79,996$; $p=.000$) o incluso con los grupos con algún tipo de deterioro cognitivo ($\chi^2=33,976$; $p=.000$), ya que éstas no se dan entre los tres grupos de demencias ($\chi^2=3,744$; $p=.154$). Cabe destacar, que el grupo con MCI se distingue del SDC ($U=294$; $p=.000$).

En el caso del análisis de puntuaciones cualitativas, sí observamos diferencias entre todos los grupos, a saber de la diferente distribución a lo largo de las diferentes afectaciones a nivel cognitivo ($\chi^2=58,762$; $p=.000$) y con los cuatro grupos con algún tipo y grado de deterioro cognitivo ($\chi^2=27,651$; $p=.000$), pero no así cuando los grupos que analizamos son los tres con demencias ($\chi^2=5,023$; $p=.285$).

Se hizo una comparación entre el grado de deterioro funcional mediante el GDS (Reisberg et al., 1982) y la variable tipo de demencia. Así, se apreciaron diferencias estadísticamente significativas ($\chi^2=187,864$; $p=.000$), en el sentido que los pacientes con EA presentan un mayor porcentaje de pacientes dentro del nivel de deterioro funcional, siendo esta diferencia significativamente mayor que los DCL y DFT (donde se observan la mayoría de pacientes con deterioro funcional leve). Los MCI presentan un deterioro funcional leve en general y los SDC (pacientes sanos) apenas presentan deterioro funcional, a excepción de algún caso puntual. Estos datos se obtienen mediante el análisis cualitativo de los datos.

Dentro de los grupos de demencias, observamos que es la DFT la demencia con mayor deterioro funcional, seguida muy de cerca por la EA y con niveles de deterioro funcional menos acusados la DCL. Los grupos de demencias entre sí no presentan diferencias significativas según la χ^2 de Kruskal- Wallis ($\chi^2=5,164$; $p=.76$). No ocurre así en la comparativa de los cuatro grupos con algún tipo de deterioro cognitivo ($\chi^2=23,717$; $p=.000$). Por último, el SDC aporta diferencias significativas con respecto a todos los demás grupos con deterioro cognitivo ($\chi^2=97,265$; $p=.000$), lo que supone un resultado esperable y una buena muestra de la suficiente calidad del grupo control y de la solidez metodológica que posibilita que los resultados obtenidos por éste puedan ser contrastados con los grupos con deterioro cognitivo. Los grupos MCI y SDC entre sí también se diferencian en cuanto a esta variable ($\chi^2=66,297$; $p=.000$).

La figura 28 recoge gráficamente las puntuaciones medias del GDS a través de los diferentes grupos de la presente Tesis Doctoral. Además, muestra de manera elocuente la alta media que presentan los grupos de demencias, al tiempo que el MCI y el grupo control tienen puntuaciones más comedidas, siendo éstas más cercanas a la normalidad funcional o, lo que es lo mismo, a la existencia de un deterioro leve en la capacidad funcional de las personas que componen estos grupos.

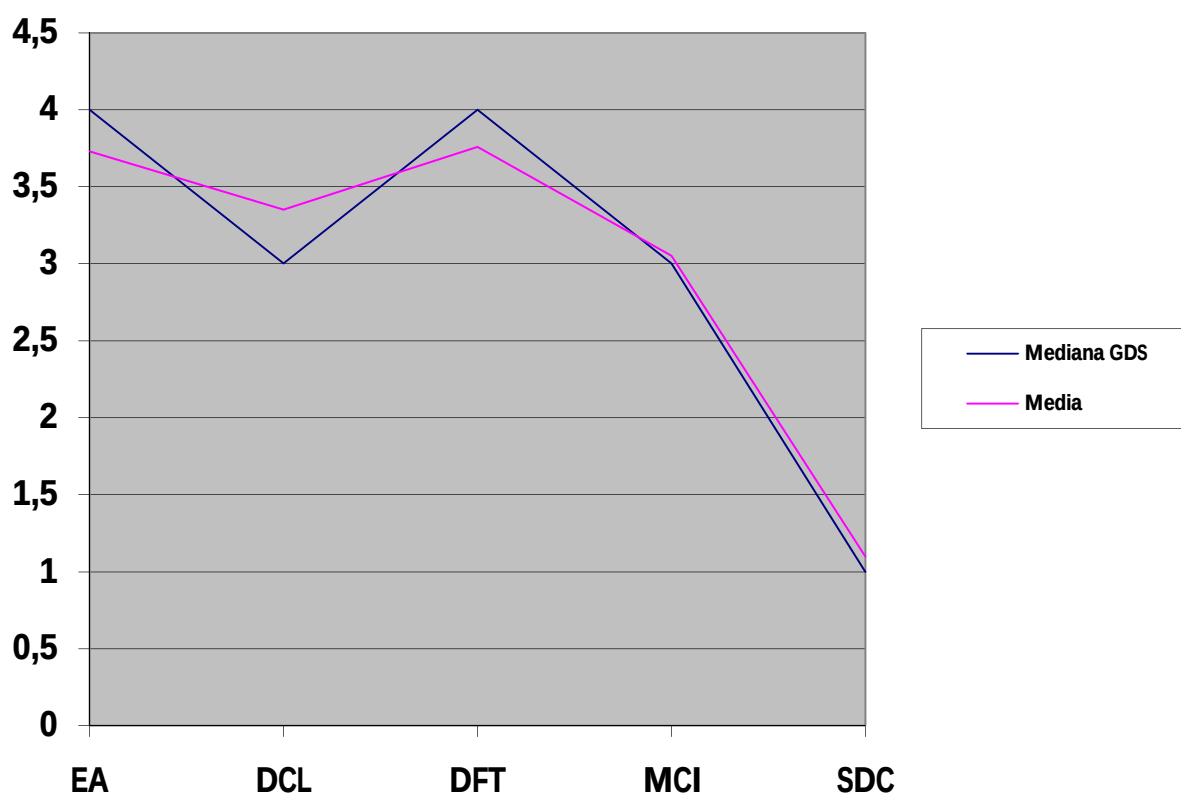


Figura 28. Puntuaciones medias y medianas del GDS.

El GDS es un cuestionario que también puede valorarse de manera cualitativa, de forma que vemos diferencias estadísticamente significativas e intergrupales ($\chi^2=90,957$; $p<.001$). Es interesante observar la diferente distribución de perfiles de puntuaciones del GDS en base a cada demencia, de forma que la EA aglutina más de la mitad de los casos dentro del grupo de defecto funcional moderado (51,1 %), el DCL acumula la mayoría de los casos dentro del defecto funcional leve (63 %) y la DFT distribuye más equitativamente a los pacientes en la horquilla entre el defecto funcional leve, moderado y moderado- grave. Empero, en este último grupo de demencias la mayoría de los pacientes se ven limitados con defectos funcionales leves.

Si entramos a analizar los grupos de no- demencia, esto es MCI y SDC, vemos que el primero acumula la gran mayoría de los casos dentro del grupo con defectos funcionales leves (74,4 %), aunque algunos pacientes padecen defectos algo más moderados (11,6 %) y muy leves (11,6 %). El grupo SDC, en cambio, tiene más de un 90 % de casos en ausencia de defecto funcional alguno, aunque cabe destacar que el casi 10 % restante se encuentra padeciendo defectos funcionales, aun siendo en niveles muy leves, pero que también merecen un estudio más pormenorizado de esos casos, cosa que realizaremos con posterioridad.

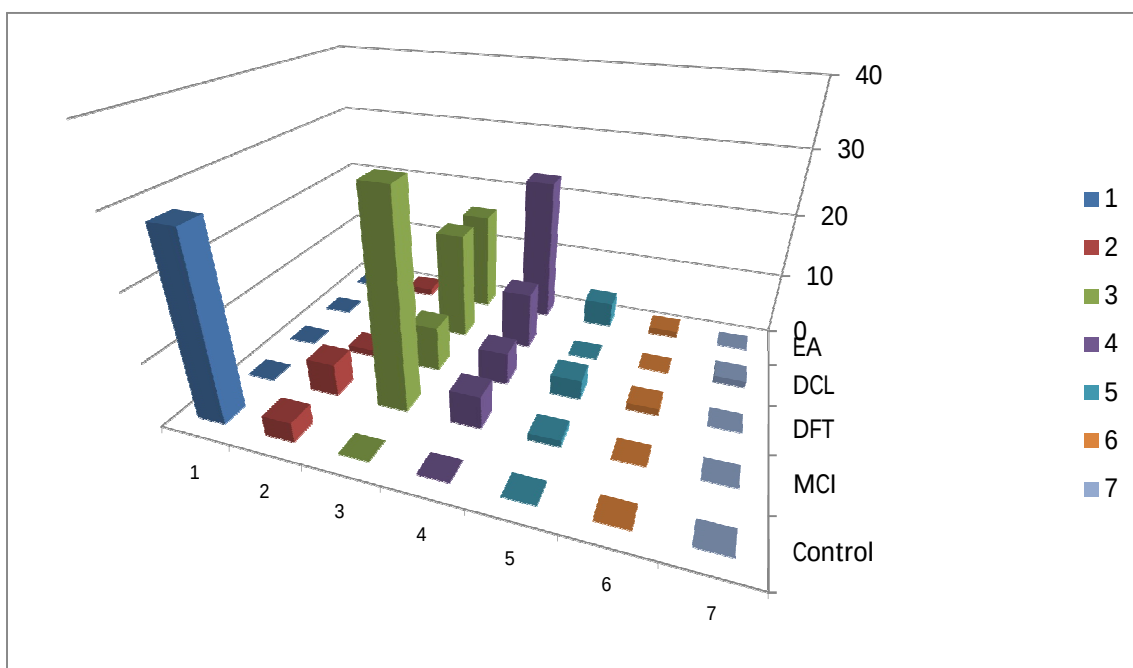


Figura 29. Frecuencias de la puntuación GDS a nivel cualitativo.

Se recogió también la variable años de evolución con el objetivo de neutralizar cualquier efecto que la propia evolución patológica pudiera suponer en la capacidad individual. Ésta cuantifica el número de años que han pasado desde que el paciente experimentó los primeros síntomas hasta que le han sido administradas las pruebas, de forma que al paciente y al cuidador se le pregunta por el número de años que lleva padeciendo síntomas, tomándose el valor más restrictivo en el caso de un imposible acuerdo entre ambos. Atendiendo a esta variable, no encontramos diferencias significativas si comparamos las diferentes demencias estudiadas ($\chi^2=2,238$; $p=.327$). Si comparamos los grupos de demencias con el de MCI, obtenemos igual resultado: La ausencia de diferencias significativas que nos permitan discernir los diferentes grupos ($\chi^2=2.347$; $p=.504$), por lo que podemos aseverar igualmente que los grupos que presentan algún tipo de deterioro cognitivo (EA, DFT, DCL y MCI) resultan balanceados de esta variable y, consiguientemente, comparables entre si sin padecer la influencia de los años de evolución en la patología. La media de la muestra en cuanto a los años de evolución es de 3,48 años (DT –rango- $\pm$ 2.886). En la figura que sigue podemos encontrar la representación de la distribución de estos años de edad en base a cada grupo de deterioro cognitivo.

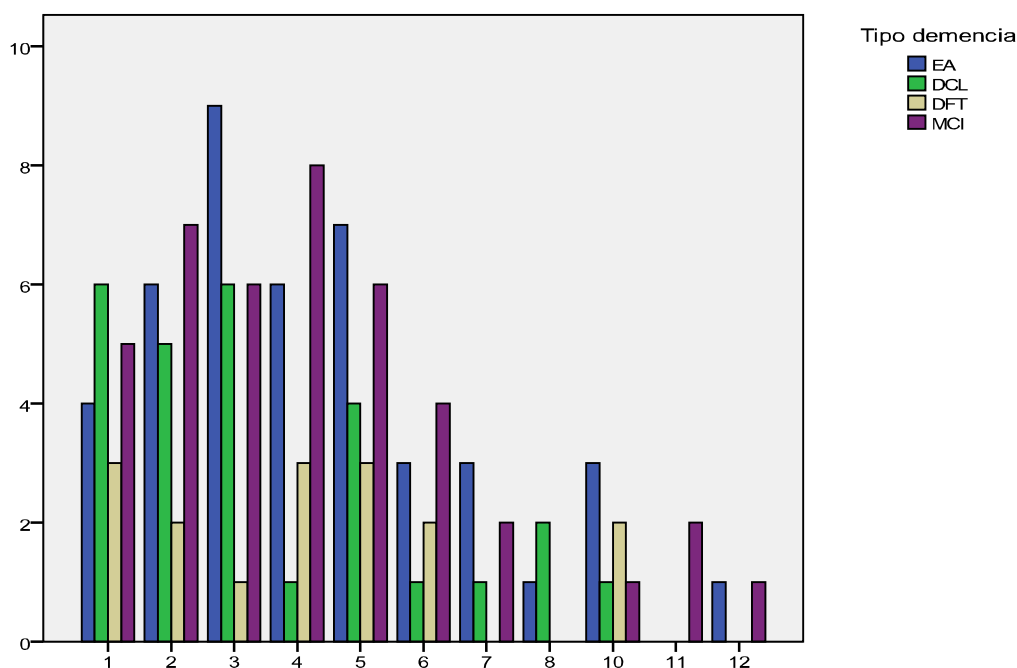


Figura 30. Distribución de los años de evolución

Si entramos a analizar de manera cualitativa estos datos, observamos que los que más años llevan padeciendo la patología y, dicho sea de paso, con una progresión de ésta más lenta (en tanto en cuanto siguen con puntuaciones funcionales moderadas, de en torno a 3- 4 puntos de GDS) son los pacientes que padecen EA (con una media de 4,44 años y un rango de $\pm 2,65$), seguidos de aquellos con DFT (4,31 años $\pm 2,80$) y finalizando con los DCL (3,59 años $\pm 2,49$). Sin embargo, cabe resaltar que MCI (4,31 años $\pm 2,76$) presenta tiempos de evolución muy parecidos al grupo con DFT.

En el plano estadístico, observamos que este análisis cualitativo de los años de evolución nos arroja, en cuanto al análisis de distribución de frecuencias, diferencias significativas sólo cuando el foco de atención se abre a todos los grupos de esta Tesis Doctoral ($\chi^2=186,889$; $p=.000$), ya que cuando éste se cierra a los cuatro grupos con deterioro cognitivo estas diferencias desaparecen ($\chi^2=12,838$; $p=.801$), al igual que sucede focalizando este análisis únicamente en los grupos con demencia ($\chi^2=22,452$; $p=.837$). No obstante, llama la atención, a nivel cualitativo, cómo las DFT aglutinan prácticamente todos los casos en los primeros años de evolución (excepto en dos casos, el resto se sitúa en 6 años de evolución o inferiores).

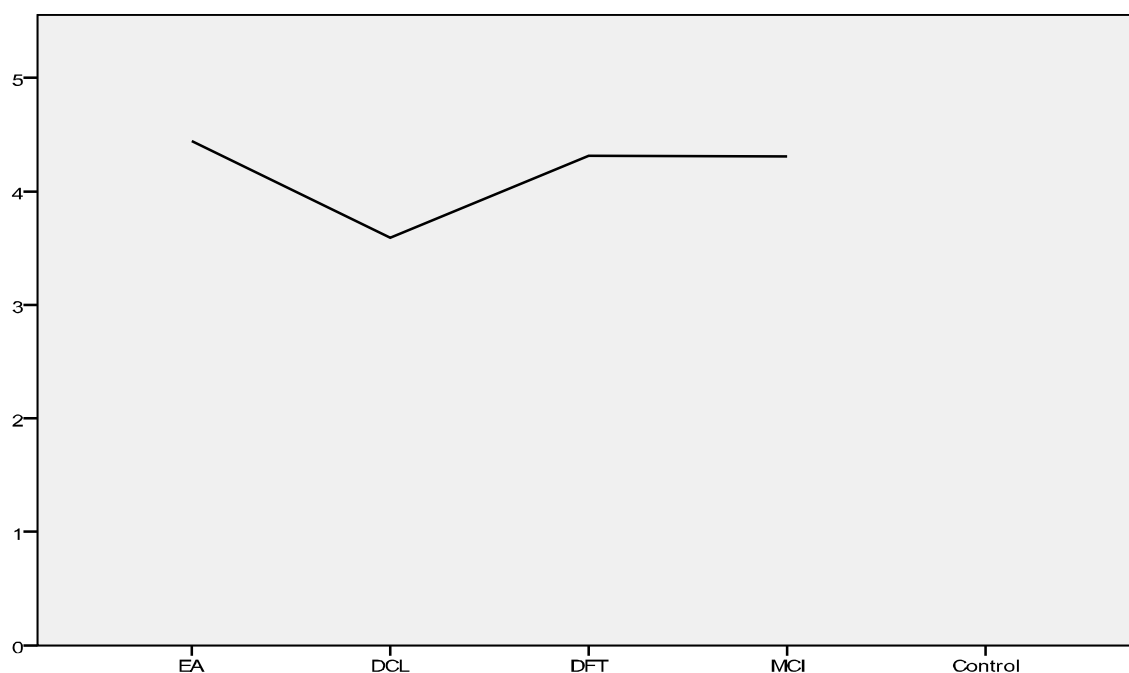


Figura 31. Puntuaciones medias de los años de evolución.

Es importante en este caso, por último, establecer las correlaciones existentes entre las diferentes variables clínico- patológicas analizadas en el presente trabajo, con el fin de ver qué tipo de relaciones se establecen entre ellas y poder, de esa manera, establecer en mayor profundidad las influencias de unas sobre otras.

Tabla 9.

Correlaciones entre las variables clínicas.

	GDS	MMSE	Edad	Escolaridad	Evolución
GDS	x	-,710**	,180*	-,121	,442**
MMSE		x	-,377**	,380**	-,273**
Edad			x	-,372**	-,025
Escolaridad				x	-,009

Nota. * Correlación significativa a $p=.005$; ** Correlación significativa a $p=.001$.

Además de los sesgos propios descritos con anterioridad sobre todos y cada uno de los análisis que llevemos a cabo en esta tesis (a saber de la escolaridad y la edad sobre el grueso de variables de análisis), las correlaciones nos indican un efecto de cohorte sobre nuestra muestra, ya que los años de escolaridad y la edad se ven correlacionadas de manera significativamente negativa. Igualmente, vemos que el

estado cognitivo general se ve influido, en cierta manera, por los años de evolución, lo que introduce un nuevo cariz a nuestros análisis ulteriores.

8.3. ANÁLISIS INFERENCIAL EXPLICATIVO DE LAS VARIABLES NEUROPSICOLÓGICAS

La presente Tesis Doctoral basa su poder estadístico en las variables neuropsicológicas, tal y como viene dándose en la mayoría de trabajos y estudios en el área de la psicología en temas de patologías neurodegenerativas. La neuropsicología y, por ende, la medición de las funciones propias del área, suponen la mayor aportación a la neurología por parte de la psicología.

El presente trabajo recoge multitud de índices y valores que pueden llevarnos a poder discernir una demencia de otra, pero también se pretende elaborar conjuntos de variables que posibiliten con mayor potencia y amplificación la distinción de éstas.

Todas las variables medidas en esta Tesis Doctoral vienen recogidas en la tabla 10, viéndose representados en la misma los test siguientes: Test de colores Stroop, Test de Denominación de Boston para afasias, Escala de Memoria de Wechsler en su tercera versión (WMS-III) y la Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos (WAIS-III) en su tercera edición. Éstos, vienen representados por cada uno de los índices y subíndices que arrojan al ser ejecutados, por lo que recogen la puntuación del test original en cada caso, aunque en el análisis y elaboración de los dominios se hayan utilizado las puntuaciones estandarizadas (puntuaciones z), tal y como se requiere en este tipo de análisis estadísticos.

El estadístico de contraste utilizado para cada una de las comparativas intergrupales llevadas a cabo con cada variable e índice es la χ^2 (a excepción, claro está, del análisis de frecuencias llevado a cabo entre dos grupos, como sucede en los análisis que se centran en ver las diferencias entre el grupo MCI y el SDC), ya que pese a que algunos grupos superan los 30 sujetos requeridos para llevar a cabo medidas paramétricas, otros no cumplen este requisito y, además, las variables han mostrado no seguir patrones de normalidad en la distribución de sus puntuaciones.

Tabla 10.

Características neuropsicológicas de los sujetos incluidos en el estudio, tanto de grupos con deterioro cognitivo como del grupo control

		EA (n=45)	DCL(n=27)	DFT (n=17)	MCI (n=43)	SDC (n=31)	Estadístico	gl	sig. p
Palabras Stroop <i>Media ± DT (rango)</i>	Solo demencias	72,05 ± 24,05	72,15 ± 17,94	71,56 ± 22,82	-	-	χ^2 (kw) = 0,363	2	p=.834
	Con deterioro cognitivo	72,05 ± 24,05	72,15 ± 17,94	71,56 ± 22,82	92,33 ± 21,61	-	χ^2 (kw) = 19,603	3	p=.000*
	Todos los grupos	72,05 ± 24,05	72,15 ± 17,94	71,56 ± 22,82	92,33 ± 21,61	107 ± 15,81	χ^2 (kw) = 51,506	4	p=.000*
Colores Stroop <i>Media ± DT (rango)</i>	Solo demencias	44,92 ± 13,04	44,30 ± 9,77	42,63 ± 14,14	-	-	χ^2 (kw) = 1,851	2	p=.396
	Con deterioro cognitivo	44,92 ± 13,04	44,30 ± 9,77	42,63 ± 14,14	55,79 ± 11,99	-	χ^2 (kw) = 21,777	3	p=.000*
	Todos los grupos	44,92 ± 13,04	44,30 ± 9,77	42,63 ± 14,14	55,79 ± 11,99	72,94 ± 12,34	χ^2 (kw) = 63,749	4	p=.000*
Palabras X Colores Stroop <i>Media ± DT (rango)</i>	Solo demencias	28,95 ± 9,48	30,65 ± 7,92	30,38 ± 8,31	-	-	χ^2 (kw) = 0,578	2	p=.749
	Con deterioro cognitivo	28,95 ± 9,48	30,65 ± 7,92	30,38 ± 8,31	33,16 ± 9,29	-	χ^2 (kw) = 3,674	3	p=.299
	Todos los grupos	28,95 ± 9,48	30,65 ± 7,92	30,38 ± 8,31	33,16 ± 9,29	41,84 ± 8,58	χ^2 (kw) = 31,802	4	p=.000*
Interferencia Stroop <i>Media ± DT (rango)</i>	Solo demencias	2,92 ± 10,73	4,24 ± 8,11	4,33 ± 5,63	-	-	χ^2 (kw) = 1,778	2	p=.411
	Con deterioro cognitivo	2,92 ± 10,73	4,24 ± 8,11	4,33 ± 5,63	-0,25 ± 8,27	-	χ^2 (kw) = 6,716	3	p=.082
	Todos los grupos	2,92 ± 10,73	4,24 ± 8,11	4,33 ± 5,63	-0,25 ± 8,27	-1,55 ± 8,03	χ^2 (kw) = 9,355	4	p=.053
Denominación Boston <i>Media ± DT (rango)</i>	Solo demencias	71,89 ± 15,98	73,33 ± 16,99	79,93 ± 9,83	-	-	χ^2 (kw) = 3,079	2	p=.215
	Con deterioro cognitivo	71,89 ± 15,98	73,33 ± 16,99	79,93 ± 9,83	85,60 ± 10,93	-	χ^2 (kw) = 26,156	3	p=.000*
	Todos los grupos	71,89 ± 15,98	73,33 ± 16,99	79,93 ± 9,83	85,60 ± 10,93	89,19 ± 7,44	χ^2 (kw) = 45,920	4	p=.000*
Fluidez Boston <i>Media ± DT (rango)</i>	Solo demencias	8,33 ± 4,06	13,16 ± 15,39	10,53 ± 6,90	-	-	χ^2 (kw) = 1,938	2	p=.380
	Con deterioro cognitivo	8,33 ± 4,06	13,16 ± 15,39	10,53 ± 6,90	15,56 ± 15,76	-	χ^2 (kw) = 13,121	3	p=.004*
	Todos los grupos	8,33 ± 4,06	13,16 ± 15,39	10,53 ± 6,90	15,56 ± 15,76	16,33 ± 3,79	χ^2 (kw) = 43,370	4	p=.000*
A1 WMS-III <i>Media ± DT (rango)</i>	Solo demencias	8,32 ± 1,68	9,31 ± 2,04	8,93 ± 1,44	-	-	χ^2 (kw) = 3,162	2	p=.206
	Con deterioro cognitivo	8,32 ± 1,68	9,31 ± 2,04	8,93 ± 1,44	9,56 ± 2,46	-	χ^2 (kw) = 7,331	3	p=.001*
	Todos los grupos	8,32 ± 1,68	9,31 ± 2,04	8,93 ± 1,44	9,56 ± 2,46	12,16 ± 2,63	χ^2 (kw) = 38,286	4	p=.000*
Recuerdo WMS-III	Solo demencias	6,39 ± 1,72	7,46 ± 2,16	6,86 ± 2,14	-	-	χ^2 (kw) = 4,852	2	p=.028*
	Con deterioro cognitivo	6,39 ± 1,72	7,46 ± 2,16	6,86 ± 2,14	7,65 ± 2,32	-	χ^2 (kw) = 9,427	3	p=.024*

Media $\pm$ DT (rango)	Todos los grupos	6,39 $\pm$ 1,72	7,46 $\pm$ 2,16	6,86 $\pm$ 2,14	7,65 $\pm$ 2,32	11,42 $\pm$ 2,47	χ^2 (kw) = 56,656	4	p=.000*
Pendiente aprendiz. WMS-III Media $\pm$ DT (rango)	Solo demencias	8,59 $\pm$ 1,80	8,92 $\pm$ 2,45	8,71 $\pm$ 3,47	-	-	χ^2 (kw) = 0,738	2	p=.691
	Con deterioro cognitivo	8,59 $\pm$ 1,80	8,92 $\pm$ 2,45	8,71 $\pm$ 3,47	9,4 $\pm$ 2,57	-	χ^2 (kw) = 1,805	3	p=.614
	Todos los grupos	8,59 $\pm$ 1,80	8,92 $\pm$ 2,45	8,71 $\pm$ 3,47	9,4 $\pm$ 2,57	11,19 $\pm$ 2,59	χ^2 (kw) = 18,176	4	p=.001*
Contraste 1 WMS-III Media $\pm$ DT (rango)	Solo demencias	9,05 $\pm$ 2,57	8,73 $\pm$ 2,81	7,86 $\pm$ 2,77	-	-	χ^2 (kw) = 2,090	2	p=.352
	Con deterioro cognitivo	9,05 $\pm$ 2,57	8,73 $\pm$ 2,81	7,86 $\pm$ 2,77	9,84 $\pm$ 2,32	-	χ^2 (kw) = 5,149	3	p=.161
	Todos los grupos	9,05 $\pm$ 2,57	8,73 $\pm$ 2,81	7,86 $\pm$ 2,77	9,84 $\pm$ 2,32	8,23 $\pm$ 3,05	χ^2 (kw) = 7,472	4	p=.113
Contraste 2 WMS-III Media $\pm$ DT (rango)	Solo demencias	8,2 $\pm$ 2,29	8,27 $\pm$ 3,14	9,5 $\pm$ 3,13	-	-	χ^2 (kw) = 1,918	2	p=.383
	Con deterioro cognitivo	8,2 $\pm$ 2,29	8,27 $\pm$ 3,14	9,5 $\pm$ 3,13	6,98 $\pm$ 2,45	-	χ^2 (kw) = 9,703	3	p=.021*
	Todos los grupos	8,2 $\pm$ 2,29	8,27 $\pm$ 3,14	9,5 $\pm$ 3,13	6,98 $\pm$ 2,45	8,68 $\pm$ 2,14	χ^2 (kw) = 13,051	4	p=.011*
Recuperación WMS-III Media $\pm$ DT (rango)	Solo demencias	7,25 $\pm$ 1,38	7,77 $\pm$ 2,37	8,36 $\pm$ 2,47	-	-	χ^2 (kw) = 3,468	2	p=.177
	Con deterioro cognitivo	7,25 $\pm$ 1,38	7,77 $\pm$ 2,37	8,36 $\pm$ 2,47	8,47 $\pm$ 2,46	-	χ^2 (kw) = 10,197	3	p=.017*
	Todos los grupos	7,25 $\pm$ 1,38	7,77 $\pm$ 2,37	8,36 $\pm$ 2,47	8,47 $\pm$ 2,46	12,29 $\pm$ 2,62	χ^2 (kw) = 59,877	4	p=.000*
Reconocimiento WMS-III Media $\pm$ DT (rango)	Solo demencias	7,25 $\pm$ 1,38	7,77 $\pm$ 2,37	8,36 $\pm$ 2,47	-	-	χ^2 (kw) = 8,940	3	p=.011*
	Con deterioro cognitivo	7,25 $\pm$ 1,38	7,77 $\pm$ 2,37	8,36 $\pm$ 2,47	8,95 $\pm$ 11,35	-	χ^2 (kw) = 16,126	3	p=.001*
	Todos los grupos	7,25 $\pm$ 1,38	7,77 $\pm$ 2,37	8,36 $\pm$ 2,47	8,95 $\pm$ 11,35	10,39 $\pm$ 1,78	χ^2 (kw) = 57,970	4	p=.000*
Porcent. retención WMS-III Media $\pm$ DT (rango)	Solo demencias	8,57 $\pm$ 5,43	7,73 $\pm$ 2,48	9,21 $\pm$ 3,29	-	-	χ^2 (kw) = 3,706	2	p=.157
	Con deterioro cognitivo	8,57 $\pm$ 5,43	7,73 $\pm$ 2,48	9,21 $\pm$ 3,29	8,67 $\pm$ 2,76	-	χ^2 (kw) = 8,182	3	p=.042*
	Todos los grupos	8,57 $\pm$ 5,43	7,73 $\pm$ 2,48	9,21 $\pm$ 3,29	8,67 $\pm$ 2,76	11,81 $\pm$ 2,33	χ^2 (kw) = 44,660	4	p=.000*
Interferencias WMS-III Media $\pm$ DT (rango)	Solo demencias	2,59 $\pm$ 2,92	1,88 $\pm$ 2,09	1,79 $\pm$ 2,05	-	-	χ^2 (kw) = 5,164	2	p=.076
	Con deterioro cognitivo	2,59 $\pm$ 2,92	1,88 $\pm$ 2,09	1,79 $\pm$ 2,05	1,98 $\pm$ 2,47	-	χ^2 (kw) = 1,188	3	p=.756
	Todos los grupos	2,59 $\pm$ 2,92	1,88 $\pm$ 2,09	1,79 $\pm$ 2,05	1,98 $\pm$ 2,47	0,74 $\pm$ 1,00	χ^2 (kw) = 0,981	4	p=.612
Intrusiones WMS-III Media $\pm$ DT (rango)	Solo demencias	3,32 $\pm$ 4,29	2,54 $\pm$ 2,72	1,57 $\pm$ 3,03	-	-	χ^2 (kw) = 4,456	2	p=.108
	Con deterioro cognitivo	3,32 $\pm$ 4,29	2,54 $\pm$ 2,72	1,57 $\pm$ 3,03	1,93 $\pm$ 2,34	-	χ^2 (kw) = 5,624	3	p=.131
	Todos los grupos	3,32 $\pm$ 4,29	2,54 $\pm$ 2,72	1,57 $\pm$ 3,03	1,93 $\pm$ 2,34	2,35 $\pm$ 1,91	χ^2 (kw) = 6,767	4	p=.149
Dígitos directos WMS-III	Solo demencias	6,55 $\pm$ 1,69	7,08 $\pm$ 2,04	6,88 $\pm$ 1,73	-	-	χ^2 (kw) = 0,736	2	p=.692
	Con deterioro cognitivo	6,55 $\pm$ 1,69	7,08 $\pm$ 2,04	6,88 $\pm$ 1,73	7,98 $\pm$ 2,58	-	χ^2 (kw) = 8,087	3	p=.044*

Media $\pm$ DT (rango)	Todos los grupos	6,55 $\pm$ 1,69	7,08 $\pm$ 2,04	6,88 $\pm$ 1,73	7,98 $\pm$ 2,58	7,55 $\pm$ 2,00	χ^2 (kw) = 9,085	4	p=.059
Dígitos indir. WMS-III Media $\pm$ DT (rango)	Solo demencias	2,91 $\pm$ 1,31	3,52 $\pm$ 1,74	3,53 $\pm$ 2,18	-	-	χ^2 (kw) = 2,314	2	p=.314
	Con deterioro cognitivo	2,91 $\pm$ 1,31	3,52 $\pm$ 1,74	3,53 $\pm$ 2,18	4,47 $\pm$ 2,25	-	χ^2 (kw) = 12,339	3	p=.006*
	Todos los grupos	2,91 $\pm$ 1,31	3,52 $\pm$ 1,74	3,53 $\pm$ 2,18	4,47 $\pm$ 2,25	4,97 $\pm$ 1,14	χ^2 (kw) = 35,849	4	p=.000*
Dígitos totales WMS-III Media $\pm$ DT (rango)	Solo demencias	9,45 $\pm$ 2,57	10,60 $\pm$ 3,30	10,41 $\pm$ 3,26	-	-	χ^2 (kw) = 2,283	2	p=.319
	Con deterioro cognitivo	9,45 $\pm$ 2,57	10,60 $\pm$ 3,30	10,41 $\pm$ 3,26	12,33 $\pm$ 3,84	-	χ^2 (kw) = 13,029	3	p=.005*
	Todos los grupos	9,45 $\pm$ 2,57	10,60 $\pm$ 3,30	10,41 $\pm$ 3,26	12,33 $\pm$ 3,84	12,52 $\pm$ 2,76	χ^2 (kw) = 24,459	4	p=.000*
Cubos WAIS-III Media $\pm$ DT (rango)	Solo demencias	9,68 $\pm$ 5,52	12,38 $\pm$ 7,47	15,63 $\pm$ 12,21	-	-	χ^2 (kw) = 3,343	2	p=.188
	Con deterioro cognitivo	9,68 $\pm$ 5,52	12,38 $\pm$ 7,47	15,63 $\pm$ 12,21	19,93 $\pm$ 12,23	-	χ^2 (kw) = 25,075	3	p=.000*
	Todos los grupos	9,68 $\pm$ 5,52	12,38 $\pm$ 7,47	15,63 $\pm$ 12,21	19,93 $\pm$ 12,23	26,10 $\pm$ 7,27	χ^2 (kw) = 61,198	4	p=.000*
Matrices WAIS-III Media $\pm$ DT (rango)	Solo demencias	4,37 $\pm$ 2,71	5,46 $\pm$ 3,37	5,13 $\pm$ 4,19	-	-	χ^2 (kw) = 3,013	2	p=.222
	Con deterioro cognitivo	4,37 $\pm$ 2,71	5,46 $\pm$ 3,37	5,13 $\pm$ 4,19	8,56 $\pm$ 5,24	-	χ^2 (kw) = 24,347	3	p=.000*
	Todos los grupos	4,37 $\pm$ 2,71	5,46 $\pm$ 3,37	5,13 $\pm$ 4,19	8,56 $\pm$ 5,24	10,06 $\pm$ 4,95	χ^2 (kw) = 45,331	4	p=.000*

8.3.1. RESULTADOS DEL TEST DE COLORES DE STROOP (FLUIDEZ LECTORA, FLUIDEZ DE DENOMINACIÓN E INHIBICIÓN).

Cabe destacar que las puntuaciones que se han recogido y analizado en esta prueba se corresponden a las puntuaciones obtenidas en cada índice, llevada a cabo la corrección pertinente observada por el manual de aplicación y corrección del test. No obstante, con el objetivo de poder dictaminar la normalidad o patología en cada uno de ellos, requeriríamos extrapolar cada uno de los resultados a puntuaciones T, que nos dan una visión acerca del nivel de deterioro que cada grupo presenta en cada uno de los índices. De esta forma, las puntuaciones directas del índice de “Palabras” nos arroja rendimientos similares en los tres grupos de demencias, en torno a la puntuación T de 32 puntos, lo que equivale a un ligero deterioro, sutilmente superior a las 1,6 desviaciones estándar y, por tanto, dentro del rango considerado patológico.

En cuanto al índice “Colores”, la similaridad de rendimientos obtenidos entre los tres grupos con demencias se repite, aunque en este caso el rendimiento baja notablemente hasta puntuaciones T que se ubican en la horquilla de los 25- 26 puntos. Este rendimiento se encuentra muy por debajo de la absoluta normalidad que pudieran representar los 50 puntos. Además, en este caso, a diferencia de cómo sucedía en el caso de “Palabras”, el grupo MCI presenta también déficits *borderline* a este nivel, ya que obtiene una puntuación T media de 34 puntos, el cual ejerce justamente de frontera de las 1,6 desviaciones estándar que divide el estado patológico del de relativa normalidad o conservación de funciones.

El índice más rico de este test supone el índice “PxC”, donde se ponen a prueba las funciones ejecutivas más humanas, como es la inhibición. Nuevamente, los rendimientos obtenidos son muy parejos entre los tres grupos de demencias, y ligeramente superiores en el caso del grupo con MCI. En el primer caso, encontramos puntuaciones T de entre 33 y 35 puntos, por lo que transitan sobre la línea divisoria de la patología que marcan las 1,6 desviaciones típicas. En el caso del grupo MCI, que obtienen una puntuación T de 38 puntos, pese a estar algo deteriorada la capacidad de inhibición, ésta permanece dentro de lo relativamente normal.

Finalmente, encontramos el índice de “interferencia”, el cual se halla, en el caso de todos los grupos, en torno a los 50- 52 puntos T que marcan la media absoluta a saber del manual del test de Stroop.

Cabe mencionar, por último, que el grupo SDC se muestra dentro de la normalidad en todos los índices de este test.

El test de Stroop arroja 4 índices que pudieran resultar datos interesantes. Por un lado nos encontramos con la puntuación en el apartado de “palabras”, donde no se evidencian diferencias estadísticamente significativas si ponemos el foco en la comparación de los grupos de demencias (EA, DFT y DCL) del presente estudio ($\chi^2=0,363$; $p=.834$), aunque sí cuando comparamos los cuatro grupos con algún tipo de deterioro cognitivo, como son las tres demencias mencionadas con anterioridad y la MCI ($\chi^2=19,603$; $p=.000$). De igual manera sucede en la comparativa entre todos los grupos ($\chi^2=51,506$; $p=.000$). Así, vemos que son los SDC los que mayores puntuaciones obtienen (107 puntos con un rango de ± 15.81), seguidos de los pacientes con MCI (92,33 puntos $\pm 21,61$) y terminando por las demencias EA, DCL y DFT que puntúan con valores muy similares en este índice (72,05 $\pm 24,05$; 72,15 $\pm 17,94$ y 71,56 $\pm 22,82$, respectivamente).

A la hora de analizar la influencia de la edad (como indicador del envejecimiento, el cual hemos visto que de por si conlleva una merma en algunas capacidades cognitivas, como pudiera ser precisamente en este índice, que mide precisamente la velocidad de lectura), la escolaridad (que nos muestra el nivel de reserva cognitiva del paciente, el cual suele sesgar los resultados en variables de tipo cognitivo) y la evolución (que nos muestra el grado de deterioro que puede sufrir una persona por el mero hecho de padecer una patología degenerativa) dentro de cada variable y en base al análisis aislado de las demencias de nuestro estudio, observamos que en esta variable de “palabras” del Stroop se excluye la variable años de evolución por no resultar suficientemente significativa a nivel estadístico. El modelo de regresión llevado a cabo con puntuaciones Z (previo análisis para ver si las tres variables seguían una distribución normal o no, viendo que no la seguían) nos señala que las dos restantes variables (años de escolaridad y edad) explican en un 15,5 % de la varianza total conjunta ($F = 7,245$; $p=.001$), mientras los años de escolaridad de manera aislada nos ofrecen el 11,3 % de esta varianza ($F=9,648$; $p=.003$). Todo esto sucede pese a haberse

corregido las puntuaciones en base a la edad de la persona que llevaba a cabo el test, precisamente según el manual de corrección del mismo test. Así, el ANCOVA no puede ser llevado a cabo dada la ausencia de homogeneidad entre las varianzas de los grupos con deterioro cognitivo ($F=2,716$; $p=.048$), al igual que ocurre entre todos los grupos del estudio ($F=2,838$; $p=.027$). No obstante, contrastados los modelos por separado, observamos que en los grupos con deterioro cognitivo, una vez neutralizado el efecto de la edad, el modelo sigue arrojando efectos significativos ($F=229,12$; $p=.000$) y, lo que es más interesante, la interacción entre la edad y el grupo resulta también significativo ($F=6,59$; $p=.000$). Controlando el efecto de los años de escolaridad, lo mismo sucede con el modelo que persiste como significativo ($F=148,17$; $p=.000$), pero no así con la interacción de ésta respecto al grupo ($F=1,38$; $p=.253$).

En la variable que resulta de la prueba “colores” del mismo test, vemos valores similares, ya que entre los grupos de demencias no hay diferencias estadísticamente significativas ($\chi^2=1,851$; $p=.396$), pero sí cuando éstos son comparados juntamente con el MCI ($\chi^2=21,777$; $p=.000$) y conjuntamente con los grupos SDC y MCI ($\chi^2=63,749$; $p=.000$). Si atendemos a estas diferencias, observamos que las personas SDC son las que más puntúan (72,94 puntos con un rango de $\pm 12,34$), seguidas de las que padecen MCI (55,79 puntos con un rango de $\pm 11,99$) y terminando por las personas con demencia, donde los que padecen EA obtienen puntuaciones de 44,92 puntos con un rango de $\pm 13,04$, los que padecen DCL 44,30 puntos con un rango de $\pm 9,77$, y finalmente los que padecen DFT con 42,63 puntos y con un rango de $\pm 14,14$ puntos.

Hemos realizado un análisis de la regresión lineal con el fin de verificar cuánta influencia pueden estar teniendo sobre esta subprueba de “colores” las variables de edad, años de evolución y años de escolaridad, llegando a la conclusión de que los años de escolaridad y los de evolución en el presente modelo no tienen la suficiente significatividad como para ser incluidos en el mismo, y la variable edad pudiera explicar en un 8,6 % la varianza de la subprueba de “color” del Stroop ($\beta = -.315$; $F=7,390$; $p=.008$) en las demencias degenerativas primarias. Así, neutralizamos mediante el análisis ANCOVA esta variable y obtenemos que las diferencias entre los grupos de demencias ahora sí se ven estadísticamente significativas ($F=3,057$; $p=.034$) según el modelo corregido.

En cuanto al apartado más complejo del test, donde se combinan la inhibición de los procesos automáticos y lectura (índice “palabra por color”), no observamos distinciones estadísticamente significativas entre las diferentes demencias analizadas ($\chi^2=0,578$; $p=.749$), ni cuando se inserta el grupo MCI a la comparativa ($\chi^2=3,674$; $p=.299$), pero sí cuando comparamos éstas y los grupos SDC y MCI ($\chi^2=31,802$; $p=.000$). Las personas SDC obtienen, por tanto, puntuaciones superiores al resto de grupos con 41,84 puntos y un rango de $\pm 8,58$, seguidos por las personas con MCI (una media de 33,16 puntos y rango de $\pm 9,29$), las DCL (30,65 puntos de media y rango $\pm 7,92$), DFT (30,38 puntos y rango $\pm 8,31$) y los que peor rinden serían los EA (28,95 puntos y rango $\pm 9,48$). En cuanto a la varianza de esta variable, si analizamos el efecto que sobre ésta tienen las características más influyentes en variables cognitivas de la muestra como son la edad, los años de evolución y la escolaridad, no vemos que éstas expliquen en medida alguna la varianza de la inhibición. Por tanto, entendemos que el efecto del grupo sobre la variable “palabra por color” es neto.

Finalmente, el índice de interferencia del Stroop no arroja diferencias significativas ni entre las demencias de manera aislada ($\chi^2=1,778$; $p=.411$), ni entre los grupos con algún deterioro cognitivo ($\chi^2=6,716$; $p=.082$), ni siquiera cuando las comparamos con los grupos MCI y SDC ($\chi^2=9,355$; $p=.053$). Para más información, a la hora de analizar mediante un análisis de la regresión lineal si las características más importantes de cada paciente (edad, años de evolución y reserva cognitiva en forma de años de escolaridad) tienen influencia o no en esta variable, observamos que sólo los años de escolaridad pueden dar sentido a una parte de la varianza en un 6,1 % ($\beta=-.273$; $F=5,325$; $p=.024$). El ANCOVA con modelo factorial completo no nos permite controlar el efecto que esta variable tiene sobre este índice dada la ausencia de homogeneidad en las varianzas ($F=2,749$; $p=.046$).

8.3.2. RESULTADOS LINGÜÍSTICOS

El segundo test utilizado, el test de Boston para la evaluación de las afasias (García- Albea et al., 1986), nos permite medir las funciones lingüísticas del evaluado, quedando libre además, de los efectos suelo y techo, ya que se encuentra especialmente diseñado con el fin de medir los procesos afásicos y, en nuestra muestra, éste supondría un fenómeno que provocaría la exclusión inmediata del voluntario del estudio, a saber

de la incapacidad para llevar a cabo el mismo. Así, éste arroja dos puntuaciones principales: Denominación y fluidez lingüística.

En cuanto a la comparativa por grupos del estudio, cabe destacar que en la primera medida, la capacidad de denominación, no se observan diferencias significativas entre las demencias estudiadas ($\chi^2=3,079$; $p=.215$), aunque sí a la hora de analizar éstas respecto a los grupos de demencias y la MCI, lo que venimos denominando los grupos con deterioro cognitivo ($\chi^2=26,156$; $p=.000$), y también cuando se agrega el grupo SDC al análisis ($\chi^2=45,920$; $p=.000$). Así, observamos que son estos últimos quienes mejor rendimiento obtienen en la denominación ($89,19 \pm 7,44$), seguidos de las personas con MCI ($85,60 \pm 10,93$), siguiéndole los grupos con demencias, donde quien sobresale con la menor capacidad de denominación es el grupo con EA ($71,89 \pm 15,98$). No obstante, debemos observar que, a tenor de lo que nos indica el manual del test, el número de puntos que todos los grupos obtienen (incluido el grupo con EA) se encuentran en rendimientos normales incluso buenos, de manera que es la EA la que se encuentra en torno al percentil 60 en esta capacidad, y estando el grupo SDC en percentiles cercanos al 80. Sin embargo, recalcar nuevamente el ámbito de aplicación de este test, que viene enfocado a evaluar procesos afásicos ya establecidos.

A la hora de explicar la varianza de la variable “denominación” en los grupos de demencias por parte de las variables sociodemográficas que ya hemos visto que suelen tener influencia sobre ésta, llevamos a cabo una regresión lineal por pasos sucesivos, donde el modelo omite las cuatro variables (edad, género, años de evolución y años de escolaridad) por no resultar significativas.

En cuanto a la fluidez, no se observan diferencias estadísticamente significativas en la comparación de las demencias ($\chi^2=1,938$; $p=.380$), aunque en el análisis de éstas y el MCI vemos que sí se dan estas diferencias ($\chi^2=13,121$; $p=.004$), y también en la comparativa de todos los grupos ($\chi^2=43,370$; $p=.000$).

Como era de esperar, la fluidez es mayor en los sujetos control ($16,33 \pm 3,79$), seguidos de los MCI ($15,56 \pm 15,76$) y, finalmente, los que padecen alguna demencia.

Cabe destacar igualmente, que en este caso sí se observan déficits propiamente afásicos a tenor de lo indicado en el manual de este test de Boston para la evaluación de

las afasias. Los resultados por debajo de los 10 puntos estarían en valores patológicos en este dominio, de manera que la puntuación media de la EA, pudiera decirse, indica un claro déficit a nivel de la fluidez verbal.

Llevado a cabo un análisis de la regresión lineal por pasos sucesivos en la variable fluidez, observamos cómo la edad es la única de las cuatro variables sociodemográficas significativas que tiene influencia, con una explicación de la varianza del 6,9 % ($\beta = -.285$; $F=6,644$; $p=.012$). Sin embargo, el ANCOVA no nos permite sustraer el efecto que ésta variable tiene sobre la varianza intergrupar, ya que no se cumple de ninguna manera el principio de la homogeneidad de las varianzas. En la regresión lineal observamos que no hay influencia de las variables sociodemográficas importantes en la variable denominación.

Además de todo esto, comparando a los pacientes con MCI con respecto a los SDC en las funciones lingüísticas, no observamos diferencias significativas en la denominación ($U=557$; $p=.228$), pero sí en la fluidez del lenguaje ($\chi^2=370,5$; $p=.002$).

8.3.3. RESULTADOS MNÉSICOS

El Wechsler Memory Scale (WMS-III; Wechsler, 1999), en su subprueba de índice de palabras, nos ofrece varios índices con información acerca del funcionamiento de la memoria que pudiera resultar relevante para el objeto de estudio.

Primero de todo, cabe reseñar que en el número de intrusiones es en el único subíndice donde se evidencian diferencias significativas entre sexos de cuantas variables se han analizado en la presente Tesis Doctoral, quedando en evidencia la necesidad de controlar el efecto de este sesgo en el pertinente análisis. El número de intrusiones arroja diferencias significativas entre sexos ($U=665$; $p=.049$), con un mayor número de intrusiones en las mujeres (3,34 puntos de media y un rango de $\pm 3,89$) frente a los hombres (2,18 puntos de media y un rango de $\pm 3,40$).

Si comenzamos por el resultado del primer intento de la lista de palabras, la cual mide memoria a corto plazo, observamos diferencias significativas si analizamos todos los grupos de estudio ($\chi^2=44,026$; $p=.000$) y a la hora de analizar los grupos con algún tipo y grado de deterioro cognitivo ($\chi^2=15,633$; $p=.001$), pero no así a la hora de comparar de manera aislada sólo los grupos con demencias ($\chi^2=3,811$; $p=.149$).

Igualmente, a la hora de analizar la varianza, en un modelo de regresión lineal donde hemos incluido las variables sociodemográficas importantes (edad, años de escolaridad y años de evolución) que pudieran estar explicando parte de ésta, hallamos que sólo la edad del paciente obtiene suficiente significación estadística, explicando un 6,6 % de la variabilidad total de este índice ($\beta = -.279$; $F = 6,340$; $p = .014$).

En el índice de recuerdo, no observamos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de demencias ($\chi^2 = 3,162$; $p = .206$), aunque sí se detectan diferencias en el análisis de los grupos con deterioro cognitivo ($\chi^2 = 7,331$; $p = .001$), así como en el análisis de los cinco grupos del estudio ($\chi^2 = 38,286$; $p = .000$). Así, observamos todos los grupos con rendimientos por encima de los patológicos (menores a 1,6 desviaciones estandarizadas), objetivándose un mayor rendimiento del grupo con MCI, que aún así difiere del que presentan las personas SDC que es algo superior y de manera estadísticamente significativa, según el análisis de la U de Mann-Whitney ($U = -4,156$; $p = .000$).

En este caso, de las cuatro variables sociodemográficas a controlar (edad, género, años de evolución y años de escolaridad) porque pudieran estar influyendo en la varianza del índice, solo la edad (como cabría esperar por los análisis llevados a cabo con anterioridad) resulta significativo, explicando el 7,4 % de ésta ($\beta = -.272$; $F = 5,990$; $p = .017$), según la regresión lineal por pasos sucesivos llevada a cabo. El ANCOVA llevado a cabo con el fin de neutralizar el efecto de la edad y, de esta manera, poder observar el efecto neto de la variable “Recuerdo” en los diferentes grupos, nos muestra que cuando controlamos estas variables, se siguen evidenciando los efectos intergrupales entre los tres grupos de demencias ($F = 3,036$; $p = .011$), pero también si esta operación la llevamos a cabo con los grupos con deterioro cognitivo, donde el porcentaje de la varianza explicada escala hasta el 27,1 %, aunque incluye en el modelo no sólo la edad, sino también los años de escolaridad ($\beta = -.407$ y $.228$; $F = 22,747$; $p = .000$). En este último caso, neutralizado el efecto de ambas, el modelo corregido sigue arrojando diferencias entre los cuatro grupos con algún grado y tipo de deterioro cognitivo ($F = 14,042$; $p = .000$).

La pendiente de aprendizaje de la subprueba de lista de palabras del WMS-III evidencia diferencias estadísticamente significativas entre todos los grupos de estudio ($\chi^2 = 18,176$; $p = .001$), pero no así a la hora de analizar las diferencias en los tres grupos

de demencias ($\chi^2=0,738$; $p=.691$). En cuanto a los grupos con deterioro cognitivo, tampoco se aprecian diferencias estadísticamente significativas ($\chi^2=1,805$; $p=.614$).

Llevada a cabo una regresión lineal de las variables de las variables sociodemográficas, ninguna obtiene resultados estadísticamente significativos en el modelo construido a tal efecto ($F=1,363$; $p=.255$).

En el índice de contraste 1 de la subprueba de lista de palabras del WMS-III, que nos da información acerca de las diferencias entre el recuerdo inmediato de la lista 1 y de la lista B, no observamos diferencias estadísticamente significativas ni entre todos los grupos del estudio ($\chi^2=7,472$; $p=.113$), ni analizando las diferencias entre los grupos de demencias ($\chi^2=2,090$; $p=.352$), ni entre los grupos con deterioro cognitivo ($\chi^2=5,149$; $p=.161$).

La regresión lineal analizada con el fin de entender qué parte de la varianza viene explicada por variables no controlables (edad, años de evolución y escolaridad) no arroja tampoco puntuaciones suficientemente significativas a nivel estadístico ($F=1,984$; $p=.106$).

En cuanto al índice de contraste 2 de la subprueba de lista de palabras del WMS-III, donde se mide la interferencia que produce la lista B sobre el recuerdo de la lista A, así como una medida de la memoria a medio plazo, no observamos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de demencias ($\chi^2=1,918$; $p=.383$), pero sí en relación a los cinco grupos del estudio ($\chi^2=13,051$; $p=.011$) y también dentro de los grupos con deterioro cognitivo ($\chi^2=9,703$; $p=.021$). Si entramos más en estas diferencias, vemos que los MCI (6,98 puntos de media y una DT de $\pm 2,45$) puntúa con un contraste más bajo que todos los demás grupos, que se encuentran lejos de éste. De esta forma, como cabría esperar, el MCI y el SDC también puntúan estadísticamente de manera diferente ($U=392,5$; $p=.002$) en cuanto al contraste 2.

Igualmente, las variables críticas no controlables en el presente estudio (edad, años de escolaridad y años de evolución) explican en parte la varianza de esta variable, siendo responsable del 11 % de ésta ($F=3,360$; $p=.014$). No podemos proceder a neutralizar éstas, ya que no existe homogeneidad de las varianzas y, por ende, los grupos no son comparables entre sí.

Si analizamos el índice de recuperación de la subprueba de lista de palabras del WMS-III, que mide la capacidad del paciente de su memoria a largo plazo del WMS-III, observamos que mientras en los grupos de demencias no existen diferencias estadísticamente significativas ($\chi^2=3,468$; $p=.177$), entre los cinco grupos de estudio sí existen ($\chi^2=59,877$; $p=.000$), y también existen tales diferencias si comparamos los grupos con deterioro cognitivo ($\chi^2=10,197$; $p=.017$). Si entramos más en profundidad en esas diferencias, vemos que el MCI tiene un ligero mayor rendimiento que los 3 grupos de demencias, donde sobresale por el peor rendimiento (y en valores patológicos) la EA. Los pacientes con SDC obtienen las puntuaciones más elevadas de todos los grupos.

Llevada a cabo una regresión lineal de las variables externas al presente estudio que pudieran estar interfiriendo en la varianza de esta curva del aprendizaje (edad, años de escolaridad y años de evolución), no se obtienen resultados estadísticamente significativos en el modelo construido a tal efecto, por lo que el efecto constatado es neto y libre de la influencias de éstas.

En cuanto al reconocimiento de palabras de la subprueba de lista de palabras del WMS-III, existen diferencias significativas tanto entre los grupos con demencias ($\chi^2=8,940$; $p=.011$), como entre los grupos con deterioro cognitivo ($\chi^2=16,126$; $p=.001$) y, por ende, entre todos los grupos de estudio ($\chi^2=57,970$; $p=.000$). De esta manera, observamos cómo quienes mejor rendimiento obtienen son los pacientes con MCI, siempre, lógicamente, por detrás de los sujetos control. Entre los que peor rendimiento de reconocimiento obtienen, encontramos en primer lugar los pacientes con EA, seguidos de los que padecen DCL y los DFT. Igualmente, destacar que los pacientes con MCI rinden por debajo de los SDC de manera significativa según el análisis de la U de Mann-Whitney ($U=205$; $p=.000$).

El modelo de regresión lineal construido mediante las variables sociodemográficas no arroja aportación de éstas a la variable analizada ($F=1,254$; $p=.296$).

Si analizamos el índice del porcentaje de retención del WMS-III, observamos que no hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de demencias ($\chi^2=3,706$; $p=.157$), aunque sí entre los cinco grupos del estudio ($\chi^2=44,66$; $p=.000$) y

también si comparamos los grupos con algún tipo de deterioro cognitivo ($\chi^2=8,182$; $p=.042$). Analizando las diferencias subyacentes, observamos que el grupo con DCL tiene el rendimiento más bajo en este índice, seguido del grupo con EA que está parejo con el MCI, y en mejores condiciones se encuentran las personas SDC. Como dato interesante, cabe destacar que el grupo SDC rinde significativamente diferente (y mejor) a como lo hace el MCI ($U=244,5$; $p=.000$) según el análisis de la U de Mann-Whitney llevado a cabo.

La regresión lineal analizada con el fin de entender qué parte de la varianza viene explicada por las variables no controlables (edad, género, años de evolución y la escolaridad) no arroja puntuaciones suficientemente significativas a nivel estadístico.

En cuanto a los índices de las interferencias e intrusiones del WMS-III, no se observan diferencias estadísticamente significativas ni comparando los 5 grupos ($\chi^2=0,981$; $p=.612$ y $\chi^2=6,767$; $p=.149$, respectivamente), ni comparando de manera aislada los tres grupos demencias ($\chi^2=5,164$; $p=.076$ y $\chi^2=4,456$; $p=.108$, respectivamente), ni siquiera en el análisis de las varianzas de entre los cuatro grupos con algún grado de deterioro cognitivo ($\chi^2=1,188$; $p=.756$ y $\chi^2=5,624$; $p=.131$, respectivamente). No obstante, si comparamos mediante un análisis por la prueba de U de Mann-Whitney los grupos SDC y MCI, sí que observamos diferencias estadísticamente significativas en el número de interferencias medidas ($U=435,50$; $p=.008$), pero no así en el número de intrusiones ($U=525,50$; $p=.153$). No cabe, por tanto, llevar a cabo un análisis ANCOVA con el fin de neutralizar la variable de género.

Por otro lado, en ninguno de los dos índices se observa una varianza debida a las variables sociodemográficas influyentes, como son el género, la edad, los años de evolución y los años de escolaridad.

8.3.4. RESULTADOS ATENCIONALES

De manera similar a como ocurre en los índices de interferencias e intrusiones, sucede analizando la prueba de dígitos directos del mismo cuestionario WMS-III, el cual mide el denominado “span atencional”. Así, no observamos ninguna diferencia significativa en los dígitos directos en la comparativa de los cinco grupos ($\chi^2=9,085$; $p=.059$), ni entre los tres grupos con demencia ($\chi^2=0,736$; $p=.692$), aunque en la comparativa entre las demencias y el grupo MCI, es decir, comparando los cuatro

grupos con algún tipo de deterioro cognitivo, sí observamos diferencias estadísticamente significativas ($\chi^2=8,087$; $p=.044$). De esta manera, los paciente con MCI son el grupo de mayor rendimiento en esta prueba (7,98 puntos de media y un rango de $\pm 2,58$), sorprendentemente por encima incluso del grupo SDC ($7,55 \pm 2,00$). No obstante, no se hallan diferencias estadísticamente significativas entre estos dos últimos grupos según el análisis de la U de Mann-Whitney ($U= -0,842$; $p=.400$).

En cuanto al índice de dígitos indirectos, donde la capacidad medida es la memoria de trabajo, encontramos diferencias estadísticamente significativas en la comparativa entre todos los grupos del estudio ($\chi^2=35,849$; $p=.000$), y entre los grupos con deterioro cognitivo ($\chi^2=12,339$; $p=.006$). No se dan estas diferencias si se comparan los grupos de demencias de manera aislada ($\chi^2=2,314$; $p=.314$). En el análisis pormenorizado del rendimiento, vemos que quienes mejor puntuación presentan en esta capacidad son los pacientes con DCL (3,52 puntos de media y una DT de 1,74) y DFT (3,53 puntos de media y $\pm 2,18$), mientras que los que padecen EA presentan un ligero menor rendimiento (2,91 puntos de media y una DT de $\pm 1,31$). El grupo MCI (4,47 puntos de media y $\pm 2,25$ de DT) y el SDC (4,97 puntos de media y $\pm 1,14$ de rango) presentan rendimientos parejos y sin diferencias estadísticamente significativas ($T=-1,258$, $p=.213$), y suponen las mejores puntuaciones en la comparativa entre todos los grupos, como cabría esperar a priori.

Si analizamos cómo cambia la varianza en función de las variables no controlables en el presente estudio, nos encontramos con que en el caso de los dígitos directos no se hallan resultados significativos dados por el modelo de regresión lineal construido por las tres variables que ya vimos como posibles confusoras en el análisis de varianzas. Cuando se trata de los dígitos indirectos, en cambio, sí hallamos puntuaciones estadísticamente significativas, de forma que la edad del paciente explica un 24,1 % de la varianza ($\beta= -.500$; $F=25,388$; $p=.000$). Las demás variables fueron eliminadas del modelo de regresión lineal llevado a cabo por su falta de significación estadística. Es por esto que llevamos a cabo un ANCOVA con el fin de observar si la ausencia de diferencias significativas se neutraliza con el control de esta variable, cosa que ocurre. De esta manera, controlado el efecto de la edad del paciente, el modelo corregido nos muestra diferencias significativas entre las diferentes demencias

analizadas en la presente Tesis Doctoral ($F=10,258$; $p=.000$) en esta variable “dígitos indirectos”.

Si analizamos el sumatorio de ambos índices de la prueba de dígitos del WMS-III (denominada “dígitos totales”), observamos diferencias significativas si comparamos todos los grupos del estudio ($\chi^2=24,459$; $p=.000$), e incluso si eliminamos de este análisis el grupo SDC y analizamos sólo los grupos que presentan deterioro cognitivo ($\chi^2=13,029$; $p=.005$). Pero estas diferencias estadísticamente significativas desaparecen si aislamos los grupos de demencias y los analizamos entre ellos ($\chi^2=2,238$; $p=.319$). No existen diferencias estadísticamente significativas ni en la comparativa entre el grupo MCI y SDC ($T=-0,249$; $p=.804$). Los puntajes medios nos ofrecen mayor información del comportamiento de esta variable en nuestro estudio, ya que vemos cómo los grupos con EA (9,45 puntos de media y una DT de $\pm 2,57$), DCL (10,60 puntos de media y una DT de $\pm 3,30$) y DFT (10,41 puntos de media y una DT de $\pm 3,26$) rinden en valores muy similares, mientras la MCI (12,33 puntos de media y una DT de $\pm 3,84$) rinde por encima de éstos.

En este subíndice la edad también aporta una sustancial varianza, ya que explica el 14,2 % de la varianza total ($\beta = -.391$; $F=13,693$; $p=.000$), al tiempo que las otras dos variables sociodemográficas covariantes (años de evolución y de escolaridad) no aportan diferencias significativas al análisis de la regresión lineal. Así, controlado el efecto que la edad ejerce sobre las diferencias intergrupales de la variable “dígitos total”, observamos que el modelo corregido sí constata diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de demencias ($F=6,606$; $p=.000$).

8.3.5. RESULTADOS DE RAZONAMIENTO ESPACIAL

También se han tenido en cuenta en el presente estudio medidas de tipo espacial en diferentes componentes. Por un lado hemos analizado la habilidad visuoespacial mediante la prueba “cubos” del WMS-III. Dentro de ésta, encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los cinco grupos del estudio ($\chi^2=61,198$; $p=.000$), y entre los grupos que presentan algún grado de deterioro cognitivo ($\chi^2=25,075$; $p=.000$), no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de demencias ($\chi^2=3,343$; $p=.188$). Analizando las diferencias intergrupales de manera minuciosa mediante el análisis DMS, observamos que el grupo con DFT (15,63 puntos

de media y una DT de 12,21) se distingue de la EA (9,68 puntos de media y una DT de 5,52), además de, como cabría esperar, el grupo SDC (26,10 puntos de media y una DT de 7,27); igualmente, el MCI (19,93 puntos de media y una DT de 12,23) también se distingue de la EA, DCL (12,38 puntos de media y una DT de 7,47) y SDC ($F=17,714$; $p=.000$).

Por otro lado, cabe destacar que el grupo MCI presenta diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo SDC según el análisis de la U de Mann-Whitney ($U= -3,656$; $p=.000$).

Si analizamos estas varianzas en los grupos de demencias teniendo en cuenta las variables no controlables de nuestro estudio pero que pudieran tener influencia en la varianza del desempeño a nivel de trabajo espacial y visuoconstructiva, el 34,1 % de la varianza ($\beta= -.420$ y $.313$; $F= 21,208$; $p=.000$) viene explicada por el tándem compuesto por la edad y los años de escolaridad respectivamente, según el modelo de regresión lineal construido, el cual omite los años de evolución como variable influyente en este subtest. Mientras tanto, el 26,1 % de esta varianza viene dado por la edad del paciente de manera aislada ($F=28,523$; $p=.000$). Constatada la necesidad de controlar ambas variables, el análisis ANCOVA no nos permite dicha neutralización, ya que la homogeneidad de las varianzas de los diferentes grupos es inasumible en el modelo.

Por otro lado, en cuanto a las habilidades espaciales se refiere, también se ha analizado la capacidad de razonamiento abstracto mediante la prueba “matrices” del mismo test (WMS-III). Así, observamos diferencias estadísticamente significativas analizando todos los grupos de estudio ($\chi^2=45,331$; $p=.000$) y todos aquellos con deterioro cognitivo ($\chi^2=24,347$; $p=.000$), pero no así si analizamos los grupos de demencia entre sí ($\chi^2=3,013$; $p=.222$). El grupo SDC es el que mejor rinde (10,06 puntos de media y una DT de $\pm 4,95$), seguido del MCI (8,56 puntos de media y una DT de $\pm 5,24$), mientras los grupos de demencias (EA con 4,37 puntos de media y una DT de 2,71; DCL con 5,46 puntos de media y una DT de 3,37 y la DFT con 5,13 puntos de media y una DT de 4,19) son los grupos que menos puntúan.

Llevado a cabo una regresión lineal con el fin de objetivar la influencia de las variables sociodemográficas sobre la variable “matrices”, sólo la edad arroja una aportación significativa al modelo, de manera que ésta explica el 13,9 % del total de la

varianza ($\beta = -.388$; $F=13,271$; $p=.000$), quedando fuera los años de escolaridad y los de evolución. Controlada la influencia de la edad en la diferencia entre los grupos de demencias mediante el análisis ANCOVA, observamos cómo el modelo corregido sí muestra diferencias significativas entre las diferentes demencias ($F=6,303$; $p=.001$).

8.3.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS EN BASE AL DOMINIO COGNITIVO.

Hasta ahora se han analizado las variables de manera unitaria, al igual que se ha hecho con los índices que se obtienen de éstas en cada uno de los test utilizados en la evaluación. En este apartado, llevaremos a cabo el análisis de las diferencias en las varianzas intergrupales tomando como base los dominios cognitivos estudiados. De esta manera, partiendo de las puntuaciones z de cada una de las variables obtenidas, nos encontramos con los dominios mnesia, lenguaje, razonamiento abstracto y funciones ejecutivas, las cuales han sido construidas de la siguiente manera:

Tabla 11.

Construcción de los dominios cognitivos.

Dominio	Índices incluidos
Mnesia	A1, Recuerdo, Pendiente de aprendizaje, contraste 1 y 2, recuperación, reconocimiento, porcentaje de retención e intrusiones (WMS-III)
Lenguaje	Palabras (Stroop) y Denominación (Boston)
Razon. espacial	Cubos y Matrices (WAIS-III)
FFEE	Colores y Palabras x Colores (Stroop), Fluidez (Boston), Interferencias (WMS-III), Dígitos directos, indirectos y totales (WMS-III).

Estos dominios, tal y como hemos mencionado con anterioridad, se calculan sumando las puntuaciones z de cada uno de los índices mencionados, y dividiendo el total entre el número de índices incluidos en cada dominio.

Los resultados obtenidos en cada dominio se muestran en la siguiente tabla 12, donde podemos observar la comparativa no sólo entre las diferentes demencias incluidas en la presente Tesis Doctoral, sino también los análisis entre los 4 grupos con

algún grado de deterioro cognitivo (EA, DCL, DFT y MCI) y también los 5 grandes grupos creados para este fin.

Tabla 12.

Dominios cognitivos y análisis no- paramétricos de las varianzas según puntuaciones z.

DOMINIO		EA(n=45)	DCL(n=27)	DFT(n=17)	MCI(n=43)	SDC(n=31)	Estadístico	gl	sig.
Mnésia Media ± DT (rango)	Demencias	-3,70 ± 2,73	-2,01 ± 3,67	-0,62 ± 3,90	-	-	χ^2 (kw) = 9,730	2	.008
	Det. cognitivo	-3,70 ± 2,73	-2,01 ± 3,67	-0,62 ± 3,90	0,75 ± 4,47	-	χ^2 (kw) = 26,665	3	.000
	Todos	-3,70 ± 2,73	-2,01 ± 3,67	-0,62 ± 3,90	0,75 ± 4,47	5,85 ± 3,53	χ^2 (kw) = 69,391	4	.000
Lenguaje Media ± DT (rango)	Demencias	-0,78 ± 3,34	-0,59 ± 1,09	-0,58 ± 1,19	-	-	χ^2 (kw) = 0,089	2	.957
	Det. cognitivo	-0,78 ± 3,34	-0,59 ± 1,09	-0,58 ± 1,19	0,49 ± 1,12	-	χ^2 (kw) = 24,306	3	.000
	Todos	-0,78 ± 3,34	-0,59 ± 1,09	-0,58 ± 1,19	0,49 ± 1,12	1,15 ± 0,69	χ^2 (kw) = 54,935	4	.000
Razon. espacial Media ± DT (rango)	Demencias	-0,85 ± 0,69	-0,49 ± 0,96	-0,39 ± 1,36	-	-	χ^2 (kw) = 2,807	2	.246
	Det. cognitivo	-0,85 ± 0,69	-0,49 ± 0,96	-0,39 ± 1,36	0,50 ± 1,56	-	χ^2 (kw) = 28,450	3	.000
	Todos	-0,85 ± 0,69	-0,49 ± 0,96	-0,39 ± 1,36	0,50 ± 1,56	1,11 ± 1,27	χ^2 (kw) = 62,399	4	.000
FFEE Media ± DT (rango)	Demencias	-1,89 ± 2,91	-0,98 ± 3,28	-1,38 ± 3,82	-	-	χ^2 (kw) = 0,637	2	.727
	Det. cognitivo	-1,89 ± 2,91	-0,98 ± 3,28	-1,38 ± 3,82	1,31 ± 4,21	-	χ^2 (kw) = 15,674	3	.001
	Todos	-1,89 ± 2,91	-0,98 ± 3,28	-1,38 ± 3,82	1,31 ± 4,21	2,36 ± 2,18	χ^2 (kw) = 37,337	4	.000

Como podemos observar, el dominio mnésico es el área donde más diferencias se dan, con el grupo con EA en el extremo inferior en el rendimiento en el mismo. Después, el grupo con DCL, siendo el grupo con DFT el último de entre los que padecen demencias. Finalmente encontraríamos el grupo MCI y el de las personas SDC, como era de esperar. Tal y como hemos constatado, en las tres comparaciones intergrupales obtenemos diferencias estadísticamente significativas: En el análisis de los grupos con demencias ($\chi^2=9,730$; $p=.008$), en las diferencias entre los grupos con deterioro cognitivo ($\chi^2=26,665$; $p=.000$) y en la comparativa entre todos los grupos del estudio ($\chi^2=69,391$; $p=.000$).

Llevada a cabo el pertinente estudio de la regresión lineal con las variables clínicas y sociodemográficas en los resultados obtenidos dentro de los grupos con las diferentes demencias degenerativas primarias analizadas, no encontramos que ninguna de las variables sociodemográficas recogidas expresamente para tal fin (edad, género, años de evolución y años de escolaridad) ofrezcan un efecto suficientemente significativo en el “dominio mnésico”.

En cuanto al dominio del lenguaje, los rendimientos entre los grupos de demencias son muy similares y no entrañan diferencias significativas, aunque entrando en detalle el que peor rendimiento obtiene sería el grupo con EA, seguido de puntuaciones idénticas en el caso del DCL y DFT. No obstante, cuando insertamos en el análisis el grupo con MCI ya empezamos a observar diferencias intergrupales, que se observan aún más con la inclusión del SDC o control. Así, son estos dos, los que presentan un mayor rendimiento en ambas áreas, de manera que el MCI puntúa algo más bajo que el SDC.

La regresión lineal indica una influencia de la edad y de los años de escolaridad de manera conjunta ($\beta = -.259$ y $.269$; $F=6,759$; $p=.002$), explicando un 14,9 % de la variancia de manera conjunta. El análisis ANCOVA, no obstante, nos permite extraer el efecto de ambas variables, ante lo cual el modelo corregido nos indica que los grupos con demencias sí presentan diferencias estadísticamente significativas entre sí ($F=3,068$; $p=.023$), con un grupo con EA más deteriorado que los grupos DFT y DCL que rinden de manera similar.

En el dominio de razonamiento espacial, el análisis de las variancias en los grupos con demencias vemos que no arroja diferencias significativas entre éstos, aunque cuando incluimos el grupo MCI sí que se observan tales diferencias ($\chi^2=24,306$; $p=.000$), que se mantienen con la inclusión del SDC ($\chi^2=62,399$; $p=.000$). Aunque el grupo con EA es el que menor puntuación consigue en esta área y los grupos DCL y DFT obtienen, después, puntuaciones parejas, son los grupos MCI y SDC, en este orden, los que mejores rendimientos constatan.

La regresión lineal por pasos sucesivos nos permite observar que, como ya ocurriera con el dominio lingüístico, la edad y los años de escolaridad inciden significativamente sobre los resultados de éste ($\beta = -.417$ y $.216$; $F=14,309$; $p=.000$), explicando el modelo construido por ambas variables en este caso el 25,9 % de toda la variancia de la misma. El modelo corregido controlando el efecto de ambas deja en evidencia, esta vez también, las diferencias significativas existentes entre ambas controlando el efecto de los años de escolaridad y la edad de los pacientes ($F=8,090$; $p=.000$).

Finalmente, en cuanto a las funciones ejecutivas, siguen sin observarse diferencias significativas en el análisis intergrupar de las demencias, aunque entre los grupos con

deterioro cognitivo sí se den éstas ($\chi^2=15,674$; $p=.001$) y, además, también en el análisis entre todos los grupos del estudio ($\chi^2=37,337$; $p=.000$). No obstante, en cuanto al rendimiento pormenorizado vemos ligeros cambios, ya que aunque es la EA la que obtiene menor rendimiento, observamos que viene seguido del grupo con DFT y finalmente por el DCL. Las personas que padecen MCI obtienen rendimientos mejores y diferenciados a las demencias, de manera que el SDC aún obtiene mejores rendimientos que los restantes cuatro grupos.

A la hora de llevar a cabo un análisis de la regresión lineal por pasos sucesivos, vemos que de todas las variables extrañas que pudieran estar sesgando los resultados de manera significativa, sólo la edad ofrece un efecto suficiente para esto ($\beta= -.366$; $F=9,615$; $p=.003$), de manera que un análisis ANCOVA controla el efecto de la misma y arroja un modelo corregido con diferencias significativas entre todos los grupos con demencias ($F=4,475$; $p=.006$).

8.4. ANÁLISIS DE LAS VARIABLES NEUROPSIQUIÁTRICAS

Las variables neuropsiquiátricas suponen otro de los eventos más significativos en la evolución de las demencias, tal y como hemos podido comprobar en la revisión de la literatura científica llevada a cabo con anterioridad. La sintomatología neuropsiquiátrica es prevalente en muchas demencias (López- Pousa, Vilalta- Franch, Garre- Olmo, Pons y Cucurrella, 2007) y es interesante este dato por su cariz idiosincrático de algunas de ellas (Filley, 1995). Cabe reseñar que la medida neuropsiquiátrica obtenida proviene de la impresión subjetiva del cuidador principal del paciente (recordar que se descartaron los casos en los que no dispusieran de tal cuidador o el disponible no fuera el cuidador habitual del paciente con el fin de no sesgar los datos).

Éstos no sólo vienen referidos al paciente que los padece, sino que a menudo también afecta al cuidador de éste en forma de sobrecarga, lo que extiende la afectación de estas enfermedades al círculo de cuidado cercano del mismo. De esta forma, el daño se extiende más allá del ámbito personal de éste y abarca a otras personas que se han de tener en cuenta.

De esta manera, en la presente Tesis Doctoral se ha tenido en cuenta al cuidador principal, sobre el que recaen los cuidados básicos del paciente, y del que se nutre la

evaluación médica y psiquiátrica para establecer las áreas afectadas y sobre las que se debe trabajar.

Por todo ello, dentro del ámbito de las variables neuropsiquiátricas, como hemos visto en el apartado de métodos, hemos seleccionado 3 instrumentos de medida: *Neuropsychiatric Inventory –NPI-* (Cummings et al., 1994); *Geriatric Depression Scale* (Yesavage et al., 1982), que usaremos en su versión abreviada de 15 ítems adaptada al castellano (Sheikh y Yesavage, 1986; Izal y Montorio, 1993) y que denominaremos GDS-y con el fin de distinguirlo del cuestionario *Global Deterioration Scale* usado anteriormente para medir la funcionalidad del paciente, y el *Caregiver Burden Interview* (Zarit y Zarit, 1982), este último administrado al cuidador principal.

Los datos que se obtuvieron vienen recogidos en la tabla siguiente.

Tabla 13.

Características neuropsiquiátricas de los sujetos incluidos en el estudio, tanto de grupos con deterioro cognitivo como del grupo control.

Variables neuropsiquiátricas		EA (n=40)	DCL (n=26)	DFT (n=14)	MCI (n=42)	SDC (n=31)	Estadístico	gl	sig. P
Delirios NPI Media ± DT (rango)	Solo demencias	0,30 ± 1,16	0 ± 0	1,07 ± 2,79	-	-	χ^2 (kw) = 3,485	2	p=.175
	Con deterioro cognitivo	0,30 ± 1,16	0 ± 0	1,07 ± 2,79	0,71 ± 2,67	-	χ^2 (kw) = 3,429	3	p=.330
	Todos los grupos	0,30 ± 1,16	0 ± 0	1,07 ± 2,79	0,71 ± 2,67	0 ± 0	χ^2 (kw) = 6,654	4	p=.155
Alucinaciones NPI Media ± DT (rango)	Solo demencias	0,03 ± 0,158	0 ± 0	0,29 ± 1,07	-	-	χ^2 (kw) = 1,928	2	p=.381
	Con deterioro cognitivo	0,03 ± 0,158	0 ± 0	0,29 ± 1,07	0,07 ± 0,47	-	χ^2 (kw) = 1,968	3	p=.579
	Todos los grupos	0,03 ± 0,158	0 ± 0	0,29 ± 1,07	0,07 ± 0,47	0 ± 0	χ^2 (kw) = 3,227	4	p=.521
Agitación NPI Media ± DT (rango)	Solo demencias	1,15 ± 1,99	0,42 ± 1,10	3,29 ± 4,05	-	-	χ^2 (kw) = 6,762	2	p=.034*
	Con deterioro cognitivo	1,15 ± 1,99	0,42 ± 1,10	3,29 ± 4,05	1,10 ± 2,34	-	χ^2 (kw) = 6,928	4	p=.074
	Todos los grupos	1,15 ± 1,99	0,42 ± 1,10	3,29 ± 4,05	1,10 ± 2,34	0,16 ± 0,74	χ^2 (kw) = 15,319	4	p=.004*
Depresión NPI Media ± DT (rango)	Solo demencias	1,37 ± 2,86	2,31 ± 3,59	1,93 ± 3,58	-	-	χ^2 (kw) = 2,171	2	p=.338
	Con deterioro cognitivo	1,37 ± 2,86	2,31 ± 3,59	1,93 ± 3,58	2,07 ± 3,03	-	χ^2 (kw) = 2,685	3	p=.443
	Todos los grupos	1,37 ± 2,86	2,31 ± 3,59	1,93 ± 3,58	2,07 ± 3,03	0,77 ± 1,82	χ^2 (kw) = 6,689	4	p=.153
Ansiedad NPI Media ± DT (rango)	Solo demencias	1,08 ± 2,02	1,73 ± 3,26	1,79 ± 2,81	-	-	χ^2 (kw) = 0,912	2	p=.634
	Con deterioro cognitivo	1,08 ± 2,02	1,73 ± 3,26	1,79 ± 2,81	1,93 ± 3,45	-	χ^2 (kw) = 0,989	3	p=.804
	Todos los grupos	1,08 ± 2,02	1,73 ± 3,26	1,79 ± 2,81	1,93 ± 3,45	0,45 ± 1,18	χ^2 (kw) = 3,625	4	p=.459
Euforia NPI Media ± DT (rango)	Solo demencias	0,25 ± 0,84	0 ± 0	0,86 ± 3,21	-	-	χ^2 (kw) = 2,631	2	p=.268
	Con deterioro cognitivo	0,25 ± 0,84	0 ± 0	0,86 ± 3,21	0,32 ± 1,39	-	χ^2 (kw) = 2,544	3	p=.467
	Todos los grupos	0,25 ± 0,84	0 ± 0	0,86 ± 3,21	0,32 ± 1,39	0,03 ± 0,18	χ^2 (kw) = 3,418	4	p=.490

Apatía NPI <i>Media ± DT (rango)</i>	Solo demencias	1,90 ± 3,11	1,81 ± 3,30	2,50 ± 3,98	-	-	χ^2 (kw) = 0,580	2	p=.748
	Con deterioro cognitivo	1,90 ± 3,11	1,81 ± 3,30	2,50 ± 3,98	1,88 ± 3,10	-	χ^2 (kw) = 0,602	3	p=.896
	Todos los grupos	1,90 ± 3,11	1,81 ± 3,30	2,50 ± 3,98	1,88 ± 3,10	0,45 ± 1,23	χ^2 (kw) = 6,311	4	p=.177
Desinhibición NPI <i>Media ± DT (rango)</i>	Solo demencias	1,15 ± 2,69	0,23 ± 0,71	2,00 ± 3,51	-	-	χ^2 (kw) = 3,992	2	p=.136
	Con deterioro cognitivo	1,15 ± 2,69	0,23 ± 0,71	2,00 ± 3,51	0,83 ± 2,11	-	χ^2 (kw) = 4,289	3	p=.232
	Todos los grupos	1,15 ± 2,69	0,23 ± 0,71	2,00 ± 3,51	0,83 ± 2,11	0,03 ± 0,18	χ^2 (kw) = 10,174	4	p=.038*
Irritabilidad NPI <i>Media ± DT (rango)</i>	Solo demencias	1,88 ± 2,79	0,77 ± 1,53	4,50 ± 5,03	-	-	χ^2 (kw) = 7,540	2	p=.023*
	Con deterioro cognitivo	1,88 ± 2,79	0,77 ± 1,53	4,50 ± 5,03	2,56 ± 3,96	-	χ^2 (kw) = 7,656	3	p=.054
	Todos los grupos	1,88 ± 2,79	0,77 ± 1,53	4,50 ± 5,03	2,56 ± 3,96	0,45 ± 1,46	χ^2 (kw) = 14,539	4	p=.006*
Conducta motora aberrante NPI <i>Media ± DT (rango)</i>	Solo demencias	1,05 ± 2,83	0,31 ± 1,57	1,71 ± 3,07	-	-	χ^2 (kw) = 6,611	2	p=.037*
	Con deterioro cognitivo	1,05 ± 2,83	0,31 ± 1,57	1,71 ± 3,07	0,15 ± 0,69	-	χ^2 (kw) = 11,413	3	p=.010*
	Todos los grupos	1,05 ± 2,83	0,31 ± 1,57	1,71 ± 3,07	0,15 ± 0,69	0,13 ± 0,72	χ^2 (kw) = 15,127	4	p=.004*
Trastorno del sueño NPI <i>Media ± DT (rango)</i>	Solo demencias	0,98 ± 2,56	2,73 ± 4,30	0,79 ± 2,23	-	-	χ^2 (kw) = 4,438	2	p=.109
	Con deterioro cognitivo	0,98 ± 2,56	2,73 ± 4,30	0,79 ± 2,23	1,63 ± 3,15	-	χ^2 (kw) = 5,722	3	p=.126
	Todos los grupos	0,98 ± 2,56	2,73 ± 4,30	0,79 ± 2,23	1,63 ± 3,15	1,02 ± 2,08	χ^2 (kw) = 6,964	4	p=.138
Trastorno del apetito NPI <i>Media ± DT (rango)</i>	Solo demencias	0,03 ± 0,16	0,62 ± 2,45	1 ± 2,57	-	-	χ^2 (kw) = 1,164	2	p=.559
	Con deterioro cognitivo	0,03 ± 0,16	0,62 ± 2,45	1 ± 2,57	0,76 ± 3,38	-	χ^2 (kw) = 1,274	3	p=.735
	Todos los grupos	0,03 ± 0,16	0,62 ± 2,45	1 ± 2,57	0,76 ± 3,38	0,16 ± 0,74	χ^2 (kw) = 2,713	4	p=.607
Puntuación total NPI <i>Media ± DT (rango)</i>	Solo demencias	12,15 ± 11,88	11,04 ± 12,94	21,29 ± 16,44	-	-	χ^2 (kw) = 4,966	2	p=.083
	Con deterioro cognitivo	12,15 ± 11,88	11,04 ± 12,94	21,29 ± 16,44	13,73±13,11	-	χ^2 (kw) = 5,055	3	p=.168
	Todos los grupos	12,15 ± 11,88	11,04 ± 12,94	21,29 ± 16,44	13,73±13,11	3,68 ± 6,66	χ^2 (kw) = 22,111	4	p=.001*

Sobrecarga del cuidador (Zarit) Media ± DT (rango)	Solo demencias	13,81 ± 8,95	15,32 ± 12,44	21,62 ± 14,59	-	-	χ^2 (kw) = 2,927	2	p=.231
	Con deterioro cognitivo	13,81 ± 8,95	15,32 ± 12,44	21,62 ± 14,59	13,19 ± 9,28	-	χ^2 (kw) = 3,537	3	p=.316
	Todos los grupos	13,81 ± 8,95	15,32 ± 12,44	21,62 ± 14,59	13,19 ± 9,28	7,33 ± 2,08	χ^2 (kw) = 5,442	4	p=.245
GDSy Media ± DT (rango)	Solo demencias	2,33 ± 2,38	4,67 ± 3,94	4,71 ± 4,32	-	-	χ^2 (kw) = 5,361	2	p=.069
	Con deterioro cognitivo	2,33 ± 2,38	4,67 ± 3,94	4,71 ± 4,32	3,81 ± 3,41	-	χ^2 (kw) = 6,749	3	p=.080
	Todos los grupos	2,33 ± 2,38	4,67 ± 3,94	4,71 ± 4,32	3,81 ± 3,41	2,03 ± 1,49	χ^2 (kw) = 9,878	4	p=.043*

Si comenzamos por los síntomas más puramente neuropsiquiátricos a nivel general, observamos que la puntuación total del NPI ofrece resultados con diferencias estadísticamente significativas entre los cinco grupos del presente estudio ($\chi^2=22,111$; $p=.001$), de forma que los pacientes con DFT son los que más sintomatología neuropsiquiátrica presentan (una media de 21,29 puntos con una desviación típica de 16,44), seguidos de los pacientes con EA (una media de 12,15 puntos con una desviación típica de 11,88) y los que padecen DCL son los que menos número e intensidad de síntomas presentan (una media de 11,04 puntos con una desviación típica de 12,94). No sucede así en la comparativa entre los grupos de demencias ($\chi^2=4,966$; $p=.083$) ni cuando el análisis se lleva a cabo analizando los cuatro grupos que presentan algún tipo de deterioro cognitivo ($\chi^2=5,055$; $p=.168$).

Interesante dato resulta el hecho de que la comparativa entre MCI y SDC resulte en diferencias estadísticamente significativas según el análisis de la U de Mann-Whitney ($U= -3,411$; $p=.001$), con el grupo MCI con una mayor tasa de sintomatología neuropsiquiátrica (13,73 puntos $\pm$ 13,11 frente a los 3,68 puntos $\pm$ 6,66).

Ninguna variable sociodemográfica resulta significativa en el análisis de la regresión lineal, por lo que podemos aseverar que los efectos intergrupales representan efectos netos sin la influencia de ninguna variable no manipulada.

Sea como fuere, lo interesante de la sintomatología neuropsiquiátrica consiste en hallar diferencias significativas en el nivel de cada tipología específica, pese a que el total de síntomas neuropsiquiátricos pudiera ser útil para analizar el nivel general de síntomas acontecidos en cada sujeto en algunos casos. Con este objetivo, se han ido analizando cada una de las tipologías que el NPI discrimina. Así, desgranaremos sólo las que obtienen puntuaciones interesantes para el objeto del presente estudio, con el ánimo de no caer en una mera prospección sistemática de datos con el fin de hallar, mediante serendipia, hallazgos significativos.

Si comenzamos el análisis en base al orden de presentación de los síntomas que el mismo NPI lleva a cabo, nos encontramos con los delirios. Si observamos los criterios diagnósticos establecidos para cada una de las demencias analizadas en el presente estudio, podríamos aseverar que cabría esperar más sintomatología de este tipo entre los pacientes con diagnóstico de DCL (Filley, 1995; López- Pousa et al., 2007),

como hemos anticipado en las hipótesis de trabajo. No obstante, nuestros análisis no aprecian diferencias estadísticamente significativas en cuanto al número de casos en los que se presentan síntomas de delirios cuando el análisis se lleva a cabo entre las diferentes demencias ($\chi^2=3,485$; $p=.175$), cuando se comparan los grupos con deterioro cognitivo ($\chi^2=3,429$; $p=.330$) ni incluso cuando la comparativa se hace entre los cinco grupos del estudio donde se incluyen grupo control y MCI ($\chi^2=6,654$; $p=.155$). Tampoco se observan diferencias cuando la comparativa centra el foco de atención en las diferencias significativas entre los grupos SDC y MCI según el análisis de la U de Mann- Whitney ($U= -1,766$; $p=.076$).

La regresión lineal no ofrece significatividad de las variables sociodemográficas con respecto al análisis de las varianzas de esta variable.

Otro de los síntomas que debiera ser más prevalente a priori en la DCL de acuerdo a los mismos autores (Filley, 1995; López- Pousa et al., 2007) son las alucinaciones. En nuestro caso, tampoco se hallan diferencias significativas entre las diferentes demencias degenerativas primarias analizadas ($\chi^2=1,928$; $p=.381$), ni siquiera si añadimos a esta comparativa el grupo SDC y el MCI ($\chi^2=3,227$; $p=.521$). Cuando la comparativa se lleva a cabo entre los grupos con deterioro cognitivo, tampoco se obtienen diferencias significativas ($\chi^2=1,968$; $p=.579$). Una vez más, la comparativa entre los grupos SDC y MCI tampoco arrojan diferencias estadísticamente significativas según el análisis de la U de Mann- Whitney ($U=-0,870$; $p=.385$).

La regresión lineal tampoco nos ayuda en exceso a conocer, sin variables confusoras de por medio, la diferencia intergrupar real que se da en el caso de las alucinaciones, ya que este análisis no muestra significatividad en las variables sociodemográficas que a priori pudieran estar influyendo en las varianzas de los síntomas de este tipo.

La agitación es otro de los síntomas neuropsiquiátricos que se dan en las demencias de manera frecuente (López- Pousa et al., 2007). En este caso, sí observamos diferencias significativas entre las diferentes demencias analizadas ($\chi^2=6,672$; $p=.034$), de forma que la DFT presenta más sintomatología de este tipo (una media de 3,29 puntos y una DT de 4,05), seguida de la EA (1,15 puntos de media y una DT de 1,99) y siendo las DCL las que menores puntuaciones experimentan en estos síntomas (0,42 de

media y DT de $\pm 1,10$). El análisis entre los grupos con algún tipo de deterioro cognitivo, sin embargo, no arroja diferencias significativas ($\chi^2=6,928$; $p=.074$), cosa que no sucede cuando se comparan todos los grupos analizados (grupo control inclusive), donde también se observan diferencias estadísticamente significativas ($\chi^2=15,319$; $p=.004$), tal y como cabría esperar. De esta forma, los pacientes con MCI puntúan similar a como lo hacen los que padecen EA (1,10 puntos de media y DT de 2,34), y los SDC apenas muestran sintomatología de este tipo (0,16 puntos de media y una DT de 0,74). Como también cabría esperar, a priori, analizadas las diferencias entre los grupos SDC y MCI, observamos también diferencias estadísticamente significativas según el análisis de la U de Mann-Whitney ($U= -2,437$; $p=.015$). De esta manera, tal y como hemos dicho con anterioridad, es el grupo MCI el que presenta mayor tasa de agitación.

Las variables sociodemográficas pudieran tener un efecto importante a la hora de influir en el grado de agitación que sufren las personas analizadas, ya que pudiera establecerse la hipótesis de que una menor evolución y, por ende, un menor periodo de padecimiento de los síntomas de la enfermedad pudieran estar jugando un papel exacerbador de esta sintomatología. Por otro lado, pudiera ser que la propia edad jugara algún papel en el mayor o menor padecimiento de este tipo de síntomas. No obstante, la regresión lineal nos constata que ni la edad, ni los años de escolaridad, ni siquiera los de evolución explican en forma significativa la varianza que se da de manera intergrupar en la presente muestra.

En cuanto a la sintomatología de corte más internalizante, tenemos como indicador principal la depresión medida por el NPI, donde no existen diferencias significativas en ninguno de los análisis planteados: Entre los grupos de demencias ($\chi^2=2,171$; $p=.338$), entre los cinco grupos experimentales ($\chi^2=6,689$; $p=.153$) ni en cuanto a los grupos con algún tipo de deterioro cognitivo ($\chi^2=2,685$; $p=.443$). Lo mismo sucede con la apatía entre los grupos de demencias ($\chi^2=0,580$; $p=.748$), entre los grupos con deterioro cognitivo ($\chi^2=0,602$; $p=.896$) y entre los cinco grupos ($\chi^2=6,311$; $p=.177$). La ansiedad es otro síntoma neuropsiquiátrico en el que no existen diferencias en el primer ($\chi^2=0,912$; $p=.634$), segundo ($\chi^2=0,989$; $p=.804$), ni en el tercer análisis ($\chi^2=3,625$; $p=.459$) llevado a cabo. No obstante, a la hora de analizar las diferencias entre los grupos MCI y SDC sí observamos diferencias estadísticamente significativas

en cuanto a la depresión según el análisis de la U de Mann- Whitney ($U=-2,073$; $p=.038$), al igual que sucede en la apatía ($T=-2,073$; $p=.038$), siendo el grupo con MCI los que mayor tasas presentan en ambas sintomatologías (2,07 puntos $\pm$ 3,028; 1,88 puntos $\pm$ 3,1, respectivamente) y el grupo SDC el que menos (0,77 puntos $\pm$ 1,82; 0,45 puntos $\pm$ 1,234, respectivamente).

Los análisis de la regresión lineal en estos tres síntomas neuropsiquiátricos no muestran efectos significativos en esta sintomatología internalizante dada por la edad, los años de evolución y los de escolaridad.

Dada la idiosincrasia y las propiedades del NPI para medir de manera generalizada los síntomas neuropsiquiátricos, no siendo capaz de discernir de manera pormenorizada la sintomatología de dominios específicos, se incluyó en la presente Tesis Doctoral un cuestionario que pudiera medir de manera más específica y con mayor potencia estadística la depresión. De esta manera, la depresión medida por el cuestionario GDS de Yessavage (Sheikh y Yesavage, 1986), no nos ofrece diferencias estadísticamente significativas en el análisis de las disparidades de puntuaciones entre los grupos de demencias. De igual manera sucede cuando la comparativa centra su foco de atención en las diferencias entre los grupos con deterioro cognitivo ($\chi^2=5.361$; $p=.069$), aunque el análisis de las diferencias entre los 5 grupos nos muestra diferencias significativas ($\chi^2=9,878$; $p=.043$).

Observamos que, cualitativamente, los pacientes con EA (2,33 puntos de media y una desviación típica de 2,38 puntos) tienen menos síntomas que los pacientes con otras demencias degenerativas primarias (DCL = 4,67 puntos de media y una DT 3,94; DFT = 4,71 puntos de media y DT de 4,32); todo ello teniendo en cuenta que quienes menores puntuaciones en depresión tienen, según este cuestionario, son como cabría esperar los SDC (2,03 puntos y 1,49 puntos de DT), pero no así los MCI (3,81 puntos de media y 3,41 puntos de DT) que se sitúan incluso por encima de la EA. Así, analizadas las puntuaciones de los grupos MCI y SDC observamos cómo sí se obtienen diferencias estadísticamente significativas según el análisis de la U de Mann- Whitney ($U=-2,073$; $p=.038$), donde como hemos visto que las personas con MCI se presentan con más síntomas de depresión.

Además de todo esto, cabe resaltar que los efectos observados en la variable “depresión medida por el GDS-y” son netos, ya que la regresión lineal no nos informa de que edad, género, años de evolución y años de escolaridad tengan influencia alguna en la varianza intergrupala.

En cuanto a la desinhibición que presentan los pacientes con demencia, pese a que según Liu et al. (2004) se esperaría obtener puntuaciones mayores en el caso del grupo con DFT, nuestro análisis no ha arrojado diferencias significativas en la comparativa entre demencias ($\chi^2=3,992$; $p=.136$), pero sí si comparamos éstas con los grupos SDC y MCI ($\chi^2=10,174$; $p=.038$). Un análisis en el que se comparan sólo los grupos con algún tipo de deterioro cognitivo (demencias y MCI) revela que no existen diferencias si comparamos estos cuatro grupos ($\chi^2=4,289$; $p=.232$). De manera diferente sucede en la comparativa entre SDC y MCI, donde sí se observan diferencias estadísticamente significativas ($U = 2,364$; $p=.023$). Así, el grupo con EA presenta una media de 1,15 síntomas (desviación típica de 2,685), mientras el grupo con DFT presenta una media de 0,23 síntomas (desviación típica de 0,710) y el DCL el que mayor tasa de síntomas de desinhibición presenta, con una media de 2 (desviación típica de 3,508); mientras tanto, el grupo con MCI tiene una media de 0,82 síntomas (desviación típica de 2,111) y el SDC una media de 0,03 síntomas (desviación típica de 0,180), siendo éstos los grupos con menor número de sintomatología.

Extraemos un dato interesante y que es necesario conocer en este ámbito, ya que la regresión lineal objetiva la aportación del 7,1 % de la varianza por parte de los años de evolución ($\beta=.289$; $F=6,566$; $p=.012$), mientras la edad y los años de escolaridad no tienen influencia alguna en ésta. Lamentablemente, el análisis ANCOVA no nos permite controlar el efecto que los años de evolución ejercen sobre la tasa de sintomatología de desinhibición, ya que la homogeneidad de las varianzas no es equivalente entre los grupos de análisis y, por tanto, el análisis no presenta la suficiente garantía estadística para llevarse a cabo.

La irritabilidad es otro de los síntomas más prevalentes en las demencias (García- Alberca et al., 2008), de forma que en el presente estudio se ven diferencias estadísticamente significativas cuando comparamos los tres grupos de demencias ($\chi^2=7,540$; $p=.023$), observándose más sintomatología de este tipo entre los pacientes con DFT (una media de 4.50 síntomas y una DT de 5,03), -que presentan diferencias

con respecto a todos los restantes grupos- seguidos de aquellos con EA (1,88 puntos de media y una DT de 2,79) y siendo los pacientes con DCL (0,77 puntos de media y una DT de 1.53) los menos afectados en este área. Si analizamos los grupos de demencias con respecto a los grupos SDC (0,45 puntos de media y una DT de 1,46) y MCI (2,56 puntos de media y una DT de 3,96) –cabe destacar que este último grupo tiene puntuaciones de irritabilidad incluso mayores que los pacientes que padecen EA-, vemos también diferencias significativas ($\chi^2=14,593$; $p=.006$), pero no así cuando analizamos las diferencias entre los cuatro grupos con deterioro cognitivo, es decir, las demencias y el MCI, sin el grupo control o SDC ($\chi^2=7,656$; $p=.054$). Finalmente, la comparativa entre los grupos SDC y MCI arrojan también diferencias estadísticamente significativas según el análisis de la U de Mann- Whitney ($U=-2,623$; $p=.009$), con lo que cabe recordar que el grupo con MCI tiene mayores tasas de sintomatología en este área que los SDC.

La regresión lineal por pasos sucesivos llevada a cabo con tal de verificar el efecto de las posibles covariables recurrentes (la edad del paciente, los años de evolución de la demencia y los años de escolaridad), muestra que ninguna de éstas aporta la varianza significativa al análisis intergrupar de los síntomas de irritabilidad, por lo que los efectos observados quedan libres de la influencia de estas tres posibles variables confusoras.

Finalmente, ponemos el foco de análisis en la conducta motora aberrante, observando diferencias en los tres análisis llevados a cabo: Tanto si analizamos aisladamente los tres grupos de demencias ($\chi^2=6,611$; $p=.037$); analizando éstos junto con el grupo MCI, aislando así los grupos con algún tipo y grado de deterioro cognitivo ($\chi^2=11,413$; $p=.010$), así como si analizamos los cinco grupos del presente estudio, que comprende el grupo SDC ($\chi^2=15,127$; $p=.004$). No obstante, a tenor de la U de Mann-Whitney, los grupos MCI y SDC no rinden de manera significativamente diferencial ($U=-0,328$; $p=.743$). En cuanto a los resultados de las medias, vemos que quienes más síntomas tienen de media son los del grupo con DFT (1,71 puntos de media y un rango de $\pm 3,07$), seguidos de los que padecen EA (1,05 puntos de media y un rango de $\pm 2,83$) y DCL (0,31 puntos de media y un rango de $\pm 1,57$); por último, encontramos a los dos grupos de contraste, siendo el MCI el grupo con mayor tasa de síntomas de los

dos (0,15 puntos de media y un rango de $\pm 0,69$) y el SDC con una tasa baja (0,13 puntos de media y un rango de $\pm 0,72$).

Vale la pena observar el efecto de las variables sociodemográficas que se han visto más influyentes (edad, años de evolución de la demencia y años de escolaridad) mediante el análisis de la regresión lineal, la cual nos constata que éstas no tienen influencia significativa alguna sobre esta variable.

Finalmente, cabe mencionar el resultado del cuestionario de sobrecarga de Zarit, donde no se aprecian diferencias significativas en las diferentes comparativas entre grupos, sean cuales sean éstas. Este punto será un aspecto importante de análisis en la posterior conclusión.

8.5. ANÁLISIS DE LAS VARIABLES RELACIONADAS CON LA CALIDAD DE VIDA

A día de hoy es evidente la influencia e impacto que el diagnóstico y posterior desarrollo de una patología neurodegenerativa tiene sobre la calidad de vida y, por extensión, sobre la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). Como ya hemos podido comprobar, esta variable supone un reto a nivel psicométrico, ya que este tipo de enfermedades neurológicas atacan directamente a la capacidad de autopercepción de la persona, por lo que se pudiera pensar que éste no está en plenas facultades para responder a cuestiones introspectivas (Banerjee et al., 2006; 2009; Hoe et al., 2006; Logsdon et al., 2002). No obstante, en nuestro caso las personas analizadas no padecen, a priori, la evolución y el suficiente agravamiento en la misma, en intensidad suficiente como para incapacitarle en las esferas propias del *insight*, aunque los estudios aún hoy no son capaces de establecer y constatar el espacio temporal donde sucede esta transición entre el estado normal de consciencia y el alterado, por lo que supone una medida de interesante análisis.

Con el objetivo de analizar y poder dotar de mayor validez a este dominio, hemos aplicado también esta medida en el cuidador principal, con lo que podremos obtener tanto medidas llevadas a cabo en el paciente como las de su *proxy*. Los resultados de las medias y sus correspondientes desviaciones típicas de las respuestas dadas tanto por los pacientes como por sus cuidadores, se reflejan en la siguiente tabla 11.

Tabla 14.

Características de CVRS de los sujetos incluidos en el estudio, tanto de grupos con deterioro cognitivo como del grupo control.

Variables CVRS		EA (n=39)	DCL (n=23)	DFT (n=14)	MCI (n=41)	SDC (n=31)	Estadístico	gl	sig. P
Función física (paciente) Porcentaje ± DT (rango)	Solo demencias	83,97 ± 30,61	63,04 ± 34,44	69,64 ± 41,81	-	-	χ^2 (kw) = 9,230	2	p=.010
	Con deterioro cognitivo	83,97 ± 30,61	63,04 ± 34,44	69,64 ± 41,81	75 ± 35,36	-	χ^2 (kw) = 9,139	3	p=.027
	Todos los grupos	83,97 ± 30,61	63,04 ± 34,44	69,64 ± 41,81	75 ± 35,36	80,65 ± 27,16	χ^2 (kw) = 9,733	4	p=.045
Función física (familiar) Porcentaje ± DT (rango)	Solo demencias	82,24 ± 28,42	52,38 ± 32,50	59,62 ± 41,51	-	-	χ^2 (kw) = 11,687	2	p=.003
	Con deterioro cognitivo	82,24 ± 28,42	52,38 ± 32,50	59,62 ± 41,51	68,92 ± 36,52	-	χ^2 (kw) = 11,099	3	p=.011
	Todos los grupos	82,24 ± 28,42	52,38 ± 32,50	59,62 ± 41,51	68,92 ± 36,52	76,79 ± 28,81	χ^2 (kw) = 12,017	4	p=.017
Rol físico (paciente) Porcentaje ± DT (rango)	Solo demencias	82,43 ± 34,42	52,98 ± 43,28	69,64 ± 38,20	-	-	χ^2 (kw) = 7,939	2	p=.019
	Con deterioro cognitivo	82,43 ± 34,42	52,98 ± 43,28	69,64 ± 38,20	69,23 ± 36,93	-	χ^2 (kw) = 9,183	3	p=.027
	Todos los grupos	82,43 ± 34,42	52,98 ± 43,28	69,64 ± 38,20	69,23 ± 36,93	83,62 ± 23,88	χ^2 (kw) = 10,989	4	p=.027
Rol físico (familiar) Porcentaje ± DT (rango)	Solo demencias	61,84 ± 28,47	35,71 ± 31,20	33,65 ± 32,43	-	-	χ^2 (kw) = 11,445	2	p=.003
	Con deterioro cognitivo	61,84 ± 28,47	35,71 ± 31,20	33,65 ± 32,43	52,70 ± 29,04	-	χ^2 (kw) = 12,936	3	p=.005
	Todos los grupos	61,84 ± 28,47	35,71 ± 31,20	33,65 ± 32,43	52,70 ± 29,04	63,39 ± 21,50	χ^2 (kw) = 16,792	4	p=.002
Dolor corporal (paciente) Porcentaje ± DT (rango)	Solo demencias	90,38 ± 24,07	78,26 ± 32,25	82,14 ± 31,67	-	-	χ^2 (kw) = 3,099	2	p=.212
	Con deterioro cognitivo	90,38 ± 24,07	78,26 ± 32,25	82,14 ± 31,67	80,49 ± 34,69	-	χ^2 (kw) = 2,974	3	p=.396
	Todos los grupos	90,38 ± 24,07	78,26 ± 32,25	82,14 ± 31,67	80,49 ± 34,69	80,65 ± 33,98	χ^2 (kw) = 3,060	4	p=.548
Dolor corporal (familiar) Porcentaje ± DT (rango)	Solo demencias	84,21 ± 28,72	77,38 ± 35,27	80,77 ± 37,02	-	-	χ^2 (kw) = 0,152	2	p=.927
	Con deterioro cognitivo	84,21 ± 28,72	77,38 ± 35,27	80,77 ± 37,02	75 ± 32,81	-	χ^2 (kw) = 3,323	3	p=.345
	Todos los grupos	84,21 ± 28,72	77,38 ± 35,27	80,77 ± 37,02	75 ± 32,81	85,71 ± 19,75	χ^2 (kw) = 3,433	4	p=.488

Salud General (paciente) Porcentaje ± DT (rango)	Solo demencias	49,10 ± 22,50	37,17 ± 27,71	35,71 ± 19,89	-	-	χ^2 (kw) = 5,341	2	p=.069
	Con deterioro cognitivo	49,10 ± 22,50	37,17 ± 27,71	35,71 ± 19,89	50 ± 25,12	-	χ^2 (kw) = 7,330	3	p=.062
	Todos los grupos	49,10 ± 22,50	37,17 ± 27,71	35,71 ± 19,89	50 ± 25,12	56,61 ± 21,46	χ^2 (kw) = 12,660	4	p=.013
Salud General (familiar) Porcentaje ± DT (rango)	Solo demencias	51,71 ± 23,49	39,29 ± 24,71	35,77 ± 32,14	-	-	χ^2 (kw) = 4,822	2	p=.090
	Con deterioro cognitivo	51,71 ± 23,49	39,29 ± 24,71	35,77 ± 32,14	48,24 ± 26,41	-	χ^2 (kw) = 5,056	3	p=.168
	Todos los grupos	51,71 ± 23,49	39,29 ± 24,71	35,77 ± 32,14	48,24 ± 26,41	62,32 ± 25,15	χ^2 (kw) = 12,865	4	p=.012
Vitalidad (paciente) Porcentaje ± DT (rango)	Solo demencias	75 ± 30,89	64,77 ± 37,53	76,79 ± 31,72	-	-	χ^2 (kw) = 1,353	2	p=.508
	Con deterioro cognitivo	75 ± 30,89	64,77 ± 37,53	76,79 ± 31,72	54,89 ± 38,41	-	χ^2 (kw) = 7,528	3	p=.057
	Todos los grupos	75 ± 30,89	64,77 ± 37,53	76,79 ± 31,72	54,89 ± 38,41	76,61 ± 28,82	χ^2 (kw) = 9,168	4	p=.057
Vitalidad (familiar) Porcentaje ± DT (rango)	Solo demencias	75 ± 27,26	73,81 ± 26,78	57,69 ± 29,55	-	-	χ^2 (kw) = 3,844	2	p=.146
	Con deterioro cognitivo	75 ± 27,26	73,81 ± 26,78	57,69 ± 29,55	74,32 ± 27,94	-	χ^2 (kw) = 4,210	4	p=.240
	Todos los grupos	75 ± 27,26	73,81 ± 26,78	57,69 ± 29,55	74,32 ± 27,94	92,86 ± 19,07	χ^2 (kw) = 18,721	4	p=.001
Función Social (paciente) Porcentaje ± DT (rango)	Solo demencias	93,57 ± 19,50	81,82 ± 32,90	87,50 ± 23,51	-	-	χ^2 (kw) = 2,211	2	p=.331
	Con deterioro cognitivo	93,57 ± 19,50	81,82 ± 32,90	87,50 ± 23,51	81,41 ± 16,15	-	χ^2 (kw) = 2,478	3	p=.479
	Todos los grupos	93,57 ± 19,50	81,82 ± 32,90	87,50 ± 23,51	81,41 ± 16,15	90,18 ± 26,65	χ^2 (kw) = 2,890	4	p=.576
Función Social (familiar) Porcentaje ± DT (rango)	Solo demencias	65,13 ± 22,16	53,57 ± 35,61	55,77 ± 32,52	-	-	χ^2 (kw) = 1,906	2	p=.385
	Con deterioro cognitivo	65,13 ± 22,16	53,57 ± 35,61	55,77 ± 32,52	50,68 ± 33,04	-	χ^2 (kw) = 3,555	3	p=.314
	Todos los grupos	65,13 ± 22,16	53,57 ± 35,61	55,77 ± 32,52	50,68 ± 33,04	65,18 ± 21,88	χ^2 (kw) = 5,288	4	p=.259
Rol emocional (paciente) Porcentaje ± DT (rango)	Solo demencias	92,23 ± 16,76	65,48 ± 41,44	80,35 ± 31,28	-	-	χ^2 (kw) = 8,731	2	p=.013
	Con deterioro cognitivo	92,23 ± 16,76	65,48 ± 41,44	80,35 ± 31,28	81,09 ± 31,13	-	χ^2 (kw) = 8,949	3	p=.030
	Todos los grupos	92,23 ± 16,76	65,48 ± 41,44	80,35 ± 31,28	81,09 ± 31,13	87,50 ± 16,41	χ^2 (kw) = 9,467	4	p=.050

Rol emocional (familiar) Porcentaje ± DT (rango)	Solo demencias	57,24 ± 28,86	47,62 ± 30,78	56,73 ± 30,45	-	-	χ^2 (kw) = 2,528	2	p=.282
	Con deterioro cognitivo	57,24 ± 28,86	47,62 ± 30,78	56,73 ± 30,45	55,07 ± 28,63	-	χ^2 (kw) = 2,545	3	p=.467
	Todos los grupos	57,24 ± 28,86	47,62 ± 30,78	56,73 ± 30,45	55,07 ± 28,63	69,20 ± 14,22	χ^2 (kw) = 6,784	4	p=.148
Salud Mental (paciente) Porcentaje ± DT (rango)	Solo demencias	75,66 ± 22,69	68,18 ± 24,92	66,07 ± 26,14	-	-	χ^2 (kw) = 2,415	2	p=.299
	Con deterioro cognitivo	75,66 ± 22,69	68,18 ± 24,92	66,07 ± 26,14	69,82 ± 28,23	-	χ^2 (kw) = 2,224	3	p=.527
	Todos los grupos	75,66 ± 22,69	68,18 ± 24,92	66,07 ± 26,14	69,82 ± 28,23	77,02 ± 21,19	χ^2 (kw) = 3,314	4	p=.507
Salud Mental (familiar) Porcentaje ± DT (rango)	Solo demencias	66,12 ± 16,92	61,90 ± 19,56	60,58 ± 18,29	-	-	χ^2 (kw) = 1,340	2	p=.512
	Con deterioro cognitivo	66,12 ± 16,92	61,90 ± 19,56	60,58 ± 18,29	61,82 ± 19,53	-	χ^2 (kw) = 1,373	3	p=.712
	Todos los grupos	66,12 ± 16,92	61,90 ± 19,56	60,58 ± 18,29	61,82 ± 19,53	76,34 ± 13,75	χ^2 (kw) = 13,909	4	p=.008
Total físico (paciente) Porcentaje ± DT (rango)	Solo demencias	49,13 ± 11,57	40,48 ± 13,34	44,23 ± 13,14	-	-	χ^2 (kw) = 8,420	2	p=.015
	Con deterioro cognitivo	49,13 ± 11,57	40,48 ± 13,34	44,23 ± 13,14	45,33 ± 11,95	-	χ^2 (kw) = 8,650	3	p=.034
	Todos los grupos	49,13 ± 11,57	40,48 ± 13,34	44,23 ± 13,14	45,33 ± 11,95	48,10 ± 11,23	χ^2 (kw) = 9,930	4	p=.042
Total físico (familiar) Porcentaje ± DT (rango)	Solo demencias	49,08 ± 10,59	41,57 ± 9,20	40,44 ± 13,92	-	-	χ^2 (kw) = 10,300	2	p=.006
	Con deterioro cognitivo	49,08 ± 10,59	41,57 ± 9,20	40,44 ± 13,92	45,08 ± 10,09	-	χ^2 (kw) = 11,142	3	p=.011
	Todos los grupos	49,08 ± 10,59	41,57 ± 9,20	40,44 ± 13,92	45,08 ± 10,09	47,90 ± 8,90	χ^2 (kw) = 12,857	4	p=.012
Total mental (paciente) Porcentaje ± DT (rango)	Solo demencias	55,15 ± 9,10	50,65 ± 11,41	51,90 ± 11,26	-	-	χ^2 (kw) = 1,876	2	p=.391
	Con deterioro cognitivo	55,15 ± 9,10	50,65 ± 11,41	51,90 ± 11,26	50,12 ± 12,36	-	χ^2 (kw) = 2,751	3	p=.432
	Todos los grupos	55,15 ± 9,10	50,65 ± 11,41	51,90 ± 11,26	50,12 ± 12,36	55,05 ± 8,86	χ^2 (kw) = 4,052	4	p=.399
Total mental (familiar) Porcentaje ± DT (rango)	Solo demencias	44 ± 9,98	42,35 ± 11,18	43,24 ± 9,12	-	-	χ^2 (kw) = 0,446	2	p=.800
	Con deterioro cognitivo	44 ± 9,98	42,35 ± 11,18	43,24 ± 9,12	42,78 ± 10,55	-	χ^2 (kw) = 0,512	3	p=.916
	Todos los grupos	44 ± 9,98	42,35 ± 11,18	43,24 ± 9,12	42,78 ± 10,55	50,67 ± 6,22	χ^2 (kw) = 13,751	4	p=.008

Si analizamos las puntuaciones y los índices que nos ofrece el cuestionario de CVRS SF-12 (versión 2), nos encontramos con resultados a todo punto interesantes. Primero de todo debemos insistir, ya que se ha de tener muy en cuenta, que quienes valoran esta prueba son los propios pacientes por un lado, pero por otro lado los familiares. Por tanto, tenemos ambos puntos de vista para llevar a cabo una comparativa mucho más nutrida de información que sucede de manera habitual. Así, el cuidador principal debe contestar intentando imaginarse ser el paciente, o lo que es lo mismo, debe puntuar cada ítem como si fuera el propio paciente.

Lo que analizaremos en este cuestionario no es el resultado obtenido ítem por ítem, ya que no ofrece información relevante. El objeto de estudio en el caso de la CVRS serán los índices que arroja la composición de los diferentes ítems.

En lo relativo al índice de “Función Física”, si valoramos lo que piensan los propios pacientes, hallamos diferencias estadísticamente significativas a la hora de analizar los grupos de demencias de manera aislada ($\chi^2=9,230$; $p=.010$), de forma que los pacientes con DCL (63,04 puntos de media y una DT de 34,44) parecen puntuar significativamente más bajo en este aspecto que los que padecen EA (83,97 puntos de media y DT de 30,61) que serían, de entre los grupos con demencias, el que más puntúa. Las personas con DCL estarían en una posición intermedia (63,04 puntos de media y DT de 34,44). Si analizamos si existen estas diferencias en la comparativa entre los grupos con algún tipo de deterioro cognitivo, donde además de los que padecen alguna demencia también incluimos el grupo con MCI, vemos que también se hallan diferencias estadísticamente significativas ($\chi^2=9,139$; $p=.027$), de forma que las personas con MCI (75 puntos de media y una DT de 35,36) se ubican en un rendimiento intermedio entre los que padecen EA y los que padecen DCL y DFT. A la hora de incluir el grupo control o SDC (con 80,65 puntos de media y 27,16 de DT) a la comparativa en el análisis, también se hallan diferencias significativas en la comparativa de todos los grupos incluidos en este estudio ($\chi^2=9,733$; $p=.045$).

Cuando en la Función Física analizamos las diferencias en cuanto a lo que puntúan los cuidadores principales, observamos que, como ocurre con muchas puntuaciones, son más bajas que las que dan los pacientes. Igualmente, observamos diferencias estadísticamente significativas en todos los análisis: Entre los grupos de demencias ($\chi^2=11,687$; $p=.003$), comparando los grupos con deterioro cognitivo

($\chi^2=11,099$; $p=.011$) y en la comparativa de todos los grupos ($\chi^2=12,017$; $p=.017$). Así, observamos que la ordinalidad de los grupos no se ve modificada, siendo los pacientes con EA (con 82,24 puntos de media y 28,42 de DT), los que mejor rinden, seguidos de los SDC (con 74,19 puntos de media y 30,61 de DT), después los MCI (con 69,74 puntos de media y 36,37 de DT), DFT (con 59,62 puntos de media y 41,51 de DT) y finalmente los DCL (con 52,38 puntos de media y 32,50 de DT). Cabe reseñar, por último, que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los SDC y los MCI según el análisis de la U de Mann-Whitney ($U= -0,131$; $p=.896$).

Resulta especialmente importante e interesante en este caso llevar a cabo el análisis de la regresión lineal y de la covarianza sobre las variables sociodemográficas que hemos visto que influyen sobre los resultados que venimos obteniendo, ya que la CVRS y, específicamente el SF-12 (v2), no contiene baremos aplicables según la edad del paciente, pese a constatarse que son las mujeres las que peor preciben la CVRS en la población general (Audureau, Rican y Coste, 2012). Es más, se han observado diferencias de género en diferentes trastornos y enfermedades crónicas en cuanto a la CVRS se refiere (Elliot y Mares, 2012; Ford et al., 2008; Pereira y Cannavaro, 2011; Unden et al., 2008).

Llevada a cabo la regresión lineal con los grupos con demencias, las variables edad, años de evolución y años de escolaridad no tienen influencia alguna sobre la Función Física en el caso de las puntuaciones dadas por los pacientes, ni tampoco en el caso de los cuidadores.

En cuanto al Rol Físico se observan diferencias significativas en la comparativa entre demencias ($\chi^2=7,939$; $p=.019$), entre los 4 grupos con deterioro cognitivo ($\chi^2=9,138$; $p=.027$), así como diferencias estadísticamente significativas en opinión del cuidador principal en las tres comparativas entre los grupos de esta Tesis Doctoral: Grupos con demencias ($\chi^2=11,445$; $p=.003$), grupos con algún deterioro cognitivo ($\chi^2=12,936$; $p=.005$) y todos los grupos objeto de estudio ($\chi^2=16,792$; $p=.002$). De esta manera, vemos que el grupo con una mejor puntuación en el Rol Físico en opinión de los cuidadores principales es, como cabría esperar, el grupo control ($63,39 \pm 21,50$), pero con puntuaciones no muy diferentes encontramos al grupo con EA ($61,84 \pm 28,47$), al tiempo que el grupo con MCI se encuentra algo por debajo ($52,70 \pm 29,04$), siendo

los que obtienen las puntuaciones más bajas el grupo con DCL ($35,71 \pm 31,20$) y el DFT ($33,65 \pm 32,43$).

No existen diferencias entre los grupos SDC y MCI en la comparativa del Rol Físico en base a la opinión del cuidador principal según el análisis de la U de Mann-Whitney ($U = -1,057$; $p = .291$).

Llevada a cabo la regresión lineal de las variables sociodemográficas, ninguna obtiene el suficiente efecto significativo sobre la varianza.

No existen diferencias significativas entre los diferentes grupos de comparación en la variable “Dolor Corporal”, tanto en el análisis de la opinión de los pacientes como en el de los cuidadores.

En cuanto a la variable “Salud General”, la única comparativa en la que se obtienen diferencias estadísticamente significativas es en el caso de la comparación entre los cinco grupos del estudio, tanto en el punto de vista de los pacientes ($\chi^2 = 12,660$; $p = .013$), como desde el de los familiares ($\chi^2 = 12,865$; $p = .012$). En ambos casos, como podemos comprobar en la correspondiente tabla, son las personas del grupo control o SDC las que puntúan por encima del resto, aunque existen diferencias acerca de cuál es el grupo que le sigue, ya que en el caso de la opinión del propio paciente se observa en el segundo puesto el MCI, mientras en el caso de los familiares es la EA la que está en segundo puesto. En tercer lugar, el orden se invierte y mientras vemos a la EA en el caso de los propios pacientes, es el grupo con MCI el que se encuentra en tercer rango en el de los cuidadores. Finalmente encontramos los grupos DCL y DFT, respectivamente, y en ambos casos.

No se han hallado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la Vitalidad valorada por el propio paciente en ninguna de las comparativas llevadas cabo.

En el caso de la Vitalidad valorada por el cuidador principal, nos encontramos con diferencias significativas en la comparativa entre los cinco grupos ($\chi^2 = 18,721$; $p = .001$). No obstante, en este caso son las personas con DFT las que puntúan más bajo ($57,69$ puntos de media y una DT de $29,55$), de manera que EA ($75 \pm 27,26$), DCL ($73,81 \pm 26,78$) y MCI ($74,32 \pm 27,94$) ofrecen puntuaciones similares y el grupo SDC es el que mayor puntuación presenta ($92,86 \pm 19,07$).

Cabe reseñar, igualmente, que los grupos SDC y MCI presentan diferencias estadísticamente significativas entre sí en cuanto a la opinión del propio paciente ($U=-2,869$; $p=.004$), siendo como hemos visto el grupo con MCI el que presenta puntuaciones significativamente más bajas que los controles o sanos (SDC). En cuanto al punto de vista del cuidador, también existen diferencias ($U=-3,004$; $p=.003$) en igual sentido.

La Función Social no presenta diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los niveles ni puntos de vista.

El Rol Emocional muestra diferencias estadísticamente significativas en todos los análisis llevados a cabo en cuanto a la valoración del paciente se refiere: Entre los grupos de demencias ($\chi^2=8,731$; $p=.013$), entre los grupos con deterioro cognitivo ($\chi^2=8,949$; $p=.030$) y en la comparativa entre todos los grupos confeccionados en el presente trabajo ($\chi^2=9,467$; $p=.050$). De esta manera, observamos mayores puntuaciones en el grupo con EA, seguido del grupo control, el MCI y DFT después con puntuaciones similares y, por último, el DCL, que es el que menor puntuación obtiene y, por ende, el que mayor merma experimenta en este dominio.

Sin embargo, cuando el punto de vista lo centramos en la opinión que los cuidadores tienen sobre la variable “Rol Emocional”, no hallamos diferencias estadísticamente significativas en ninguna comparativa.

Analizado el efecto que ejercen las variables sociodemográficas sobre el modelo, observamos que la edad, los años de escolaridad y los años de evolución desde el inicio de la patología no suponen influyentes en los resultados obtenidos.

La Salud Mental sólo arroja diferencias estadísticamente significativas en la comparativa que, derivada de la opinión de los cuidadores principales, se obtiene entre los cinco grandes grupos ($\chi^2=13,909$; $p=.008$). Así, el grupo control obtiene mayores puntuaciones ($76,34 \pm 13,75$) que los grupos con algún deterioro cognitivo, los cuales obtienen los cuatro puntuaciones similares según podemos observar en la tabla.

Si observamos las puntuaciones sumariales totales, el Sumario Físico arroja diferencias estadísticamente significativas en todas las respuestas arrojadas, tanto desde el punto de vista del propio cuidador como del paciente. Así, de entre la opinión de los

diferentes pacientes, vemos las diferencias estadísticamente significativas en los tres grupos de demencias ($\chi^2=8,420$; $p=.015$), entre los grupos con algún deterioro cognitivo ($\chi^2=8,650$; $p=.034$) y entre todos los grupos de estudio ($\chi^2=9,930$; $p=.042$). Igualmente, cuando la fuente de respuestas es el cuidador principal, observamos las mismas diferencias significativas entre los grupos de demencias ($\chi^2=10,300$; $p=.006$), los cuatro grupos con deterioro cognitivo ($\chi^2=11,142$; $p=.011$) y todos los grupos de estudio ($\chi^2=12,857$; $p=.012$). Así, en ambos casos coincide (aunque con puntajes ligeramente diferentes) que el grupo con EA presenta mayores puntuaciones en estos sumatorios, seguidos del grupo control o SDC, muy cerca del MCI y, finalmente, con puntuaciones similares, el grupo DFT y DCL respectivamente en la opinión del paciente, y viceversa en la del cuidador. Todo esto puede observarse con mayor claridad en la tabla.

La regresión lineal nos indica la ausencia de relación entre las variables edad, años de escolaridad y años de evolución con respecto a este sumario.

Cuando lo que se analiza es el Sumario Mental, tan solo observamos diferencias estadísticamente significativas en la opinión del cuidador, y siempre y cuando centremos el foco de estudio en los cinco grandes grupos del presente estudio ($\chi^2=13,751$; $p=.008$). Así, el grupo SDC puede verse por encima de todos los restantes grupos, al tiempo que DCL y MCI obtienen las puntuaciones más bajas y son los grupos DFT y EA los que obtienen puntuaciones intermedias, como se puede observar en la extensa tabla 11.

Los análisis en esta área de la CVRS no pueden quedarse únicamente en la comparativa de las varianzas, ya que un indicador del proceso psicopatológico importante pudiera ser el grado de acuerdo que alcanzan ambos informadores (paciente y cuidador principal), medido mediante el Coeficiente de Correlación Intraclass (CCI), así como si estas discrepancias se producen de igual o diferente manera en los grupos de demencias y/o en los que padecen deterioro cognitivo, que en los que no padecen ningún tipo de problema cognitivo. Por ello, elaboraremos primeramente una tabla con todos los índices, donde apreciaremos los acuerdos y desacuerdos existentes entre paciente y cuidador a lo largo de todos ellos, teniendo para ello la tabla 12.

Tabla 15

Acuerdos entre cuidador y paciente en los diferentes grupos.

CCI	Demencias	Deterioro cognitivo	Sanos
Función Física	,871**	,877**	,646**
Rol Físico	,725**	,703**	,812**
Dolor Corporal	,734*	,810**	,652**
Salud General	,595**	,633**	,605**
Vitalidad	,524**	,583**	,053
Función Social	,806**	,759**	-,309
Rol Emocional	,682**	,570**	,476
Salud Mental	,457**	,544**	,370
CS Físico	,889**	,879**	,757**
CS Mental	,755**	,747**	,290

Nota. Significatividad: *p=.05; **p=.01

Así, observamos los diferentes grados de discrepancias, en función del color con el que están sombreados, de manera que el color rojo indica una fuerte CCI (un alto grado de acuerdo entre el paciente y el cuidador), el amarillo indica una relación moderada o intermedia entre ambas opiniones y el resto un desacuerdo total entre ambas. De esta manera, vemos un mayor acuerdo interjueces en los grupos de demencias y con deterioro cognitivo de lo que se da en el grupo SDC o control. Además, donde mayores acuerdos se dan son en índices más relacionados con la parte física o externa, que aquellos más relacionados con el estado mental o psicológico.

En el caso de las personas sanas observamos pautas muy similares de acuerdos, ya que sólo se observan tasas significativas en áreas físicas, mientras a nivel mental (incluso como se puede observar en el análisis del Sumario Mental) no se consiguen suficientes acuerdos entre el paciente (en este caso el sujeto sano evaluado) y el cuidador principal (o la persona con la que mayor tiempo pasa en su vida cotidiana).

No obstante, cuando lo analizado son las diferencias en la discrepancia hallada entre los diferentes grupos del estudio, sólo observamos diferencias estadísticamente significativas en la Vitalidad ($\chi^2=21,538$; $p=.000$). De esta manera, en esta variable la

mayor discrepancia se observa dentro del grupo que padece MCI (-0,87 de media y una desviación típica de 1,19 puntos), donde vemos que los cuidadores principales sobreestiman en mayor grado la vitalidad de estas personas en comparación con la opinión de los propios pacientes. Siguiendo a este grupo hallamos al grupo con DFT (0,77 de media y una desviación típica de 1,10 puntos), de quienes se observa que son los propios pacientes los que tienen una mejor percepción de su vitalidad; el grupo SDC (-0,75 de media y una desviación típica de 1,39 puntos) muestra una discrepancia menor, aunque vuelve a cambiar el signo y en este caso son también los propios sujetos los que peor se perciben. Los grupos con DCL (-0,28 de media y una desviación típica de 1,82 puntos) y EA (-0,03 de media y una desviación típica de 1,23 puntos) son los que presentan menor tasas de discrepancia, observándose una percepción de la Vitalidad mejor en la opinión del cuidador en comparación con la del propio paciente afectado.

Si analizamos el efecto que ejercen todas las variables sociodemográficas y clínicas que hemos podido observar en apartados anteriores (estado cognitivo general – MMSE-, estado funcional –GDS-, años de escolaridad, edad del paciente y años de evolución de la enfermedad), vemos cómo sólo el estado funcional explica de manera significativa una parte de la varianza hallada ($\beta=.257$; $F=7,532$; $p=.007$), tanto como un 4,9 % de ésta. A mayor puntuación de la escala, mayor disfuncionalidad o deterioro en el estado funcional. El análisis de las covarianzas nos permite neutralizar el efecto que el estado funcional ejerce sobre la discrepancia, tras lo cual siguen observándose las diferencias intergrupales en el modelo ya corregido ($F=4,272$; $p=.001$). El resto de las variables introducidas quedan fuera del modelo de regresión lineal por pasos sucesivos llevado a cabo.

Lo mismo ocurre cuando los grupos que ponemos bajo el foco del análisis son los que presentan deterioro cognitivo: La Vitalidad es el único índice donde se observan diferencias intergrupales estadísticamente significativas ($\chi^2=18,535$; $p=.000$). Como hemos observado con anterioridad, el grupo con MCI es el más discrepante en esta variable, mientras la EA presenta el menor grado de disensión. La regresión lineal por pasos sucesivos constata lo mismo que sucedía con el análisis de todos los grupos del estudio: Que la funcionalidad es la única variable clínica y sociodemográfica que puede explicar en parte y de manera significativa la varianza obtenida ($F=7,001$; $p=.009$), con una influencia proporcionalmente directa sobre la discrepancia en la vitalidad ($\beta=.257$;

$t=2,646$; $p=.009$). El análisis ANCOVA, el cual neutraliza el efecto de la puntuación del GDS sobre la varianza, indica que el modelo corregido sigue constatando diferencias intergrupales estadísticamente significativas ($F=4,701$; $p=.002$).

Cuando lo que observamos son los grupos con demencias, sin embargo, no se hallan diferencias estadísticamente significativas entre éstos en ninguno de los índices de la CVRS.

8.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS INFERENCIALES

A continuación se van a llevar a cabo análisis más inferenciales y complejos, con los que se pretende dar mayor profundidad al análisis y estudiar de manera más profunda la compleja interrelación de las variables.

8.6.1. ANÁLISIS NO- PARAMÉTRICOS DE LAS VARIABLES NEUROPSICOLÓGICAS ANTERIORMENTE SIGNIFICATIVAS.

Con el fin de ahondar en las diferencias que confieren las variables más significativas, se han realizado pruebas no paramétricas a cada una de éstas con el fin de determinar las diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes subgrupos clínicos creados a partir del criterio según puntuaciones en GDS, MMSE (puntuaciones cualitativas, según clasificación desglosada descrita en el apartado de metodología, donde existen tres categorías: Ausencia de deterioro cognitivo, deterioro cognitivo ligero y deterioro cognitivo grave) y el diagnóstico establecido.

Los resultados obtenidos en las diferentes pruebas neuropsicológicas que resultaron en diferencias estadísticamente significativas fueron los siguientes (clasificados de mayor a menor puntuación según el rango promedio):

Tabla 16.

Clasificación de caso en la variable “Palabras” en función del diagnóstico, el GDS y el MMSE y tomando como referencia la mediana.

Diagnóstico	GDS	MMSE	Rango promedio (N° casos)
MCI	3	0	82,82 (25)
MCI	3	1	71,17 (6)
DCL	4	1	70 (1)
DCL	4	0	67,17 (3)
EA	4	1	62,77 (11)
DCL	3	0	57,33 (6)
EA	3	0	56,71 (7)
MCI	4	1	56,50 (3)
EA	3	1	54,30 (5)
MCI	4	0	54 (2)
DFT	4	1	53,33 (3)
DFT	5	2	52,50 (2)
PUNTO DE CORTE / MEDIANA			
DFT	3	0	43,40 (5)
DFT	4	0	38 (1)
DCL	3	1	37,63 (8)
EA	4	0	35,50 (2)
EA	4	2	31,31 (8)
EA	5	2	25,50 (3)
MCI	5	1	25 (1)
DFT	5	1	23,50 (1)
DFT	4	2	17,50 (1)
MCI	3	2	14,50 (1)
DFT	3	1	12,50 (1)
EA	3	2	11,50 (1)
DCL	3	2	5 (1)

$\chi^2 (25)=47.338$; $p=.004$

Observamos que en la tabla anterior de la variable “palabras” del test Stroop, el 38 % de los pacientes con EA se encuentra por debajo de los 50 puntos de la mediana, al igual que el 67 % de los pacientes con DFT y el 47,37 % de pacientes con DCL, mientras que el porcentaje de MCI que puntúan por debajo de la mediana son un 5,26 %. En cuanto al GDS, vemos que el 34 % de las personas que presentan una puntuación de 4 (deterioro funcional moderado) y el 71 % de los que puntúan 5 (deterioro funcional moderado- grave) se encuentran en esta porción de tabla. Finalmente, atendiendo al criterio de MMSE, el 88 % de pacientes con un MMSE cualitativo de 2 (deterioro cognitivo grave) se encuentra en esta situación.

Tabla 17.

Clasificación de caso en la variable “Colores” en función del diagnóstico, el GDS y el MMSE y tomando como referencia la mediana.

Diagnóstico	GDS	MMSE	Rango promedio (N° casos)
MCI	3	0	83,76 (25)
MCI	3	1	83,42 (6)
EA	3	0	71,21 (7)
DCL	3	0	63,58 (6)
DCL	4	0	63,50 (11)
EA	3	2	54 (1)
DCL	4	1	54 (1)
EA	4	1	52,82 (11)
DFT	4	1	52,33 (3)
DFT	4	2	50,50 (1)
PUNTO DE CORTE / MEDIANA			
EA	3	1	48,10 (5)
EA	4	2	44 (8)
MCI	4	1	41,30 (3)
DFT	3	0	40,80 (5)
MCI	4	1	39,50 (1)
DCL	3	1	38,75 (8)
MCI	5	1	27 (1)
EA	4	0	23,75 (2)
DFT	3	1	20,75 (2)
EA	5	2	14 (3)
DFT	4	0	11,50 (1)
DFT	5	2	11,50 (2)
DFT	5	1	7,50 (1)
DCL	3	2	7,50 (1)
DCL	4	2	5 (1)

$\chi^2 (25)=56.303$; $p=.000$

Respecto a los “colores” del test Stroop, cuya tabla acabamos de ver, se observa que las personas con DFT en un 73,33 % de los casos se encuentra por debajo de la mediana en esta prueba, un 50 % de casos con DCL, un 48 % de EA y el 13,89 % de los pacientes con MCI. Mientras tanto, el 100 % de pacientes con puntuaciones GDS de 5 (deterioro funcional moderado- grave) se encuentran por debajo de esta mediana y el 46 % de los de puntuación 4 (deterioro funcional moderado). En cuanto al MMSE, los que obtienen puntuaciones cualitativas de 2 se encuentran por debajo de la mediana en un 88 % y un 50 % de los que puntúan 1 en esta escala.

Tabla 18.

Clasificación de caso en la variable “Denominación” en función del diagnóstico, el GDS y el MMSE y tomando como referencia la mediana.

Diagnóstico	GDS	MMSE	Rango promedio (N° casos)
MCI	3	0	93,32 (25)
DFT	4	1	84,50 (3)
EA	3	1	77,57 (7)
MCI	3	1	75,83 (6)
MCI	4	0	73,75 (2)
DCL	4	0	70,75 (4)
EA	5	1	70 (1)
DFT	5	2	65,50 (1)
DCL	3	1	64,67 (9)
MCI	4	1	62,67 (3)
DFT	3	1	60,25 (2)
DFT	3	0	59,10 (5)
DFT	4	2	57 (1)
DCL	3	0	56,50 (7)
PUNTO DE CORTE / MEDIANA			
EA	4	1	49,21 (12)
EA	3	1	48,29 (7)
DCL	3	2	43 (1)
DFT	5	2	41,50 (1)
EA	4	2	40,28 (9)
DCL	4	1	37,67 (3)
EA	5	2	35,17 (3)
DFT	4	0	24,50 (1)
EA	6	2	21,50 (1)
EA	4	0	12,75 (2)
MCI	5	1	12,50 (1)
DCL	4	2	10
EA	3	2	6 (2)
MCI	3	2	4 (1)

$\chi^2 (27)=54.050$; $p=.002$

Respecto a la denominación, el porcentaje de pacientes que quedan por debajo de la mediana, son los siguientes: Un 81,8 % de pacientes con EA, 23 % de DCL y el 14 % de DFT, así como el 5,26 % del MCI. El 91 % de los pacientes con un MMSE cualitativo de 2 se encuentran en esta franja (un 43 % de los que tienen un MMSE 1), mientras con un GDS 5 y 6 encontramos un 75 %, y un 69 % de pacientes con GDS 4 se encuentran por debajo de la mediana.

Tabla 19.

Clasificación de caso en la variable “Fluidez” en función del diagnóstico, el GDS y el MMSE y tomando como referencia la mediana.

Diagnóstico	GDS	MMSE	Rango promedio (N° casos)
DCL	4	0	97,38 (4)
MCI	3	0	86,16 (25)
EA	3	0	81,14 (7)
DFT	3	1	74,75 (2)
DFT	4	1	70 (3)
DCL	3	0	66,57 (7)
MCI	3	1	64,92 (6)
DFT	3	0	63 (5)
DCL	3	1	61,63 (8)
MCI	4	1	54,83 (3)
PUNTO DE CORTE / MEDIANA			
DFT	4	2	48,50 (1)
EA	3	1	46,71 (7)
EA	4	1	44,96 (12)
EA	4	2	43,19 (8)
DCL	4	2	37,25 (2)
EA	3	2	36,50 (1)
DFT	4	0	36,50 (1)
EA	6	2	30,50 (1)
EA	5	2	35 (3)
MCI	4	0	32,25 (2)
EA	4	0	30,25 (2)
DFT	5	2	26 (1)
MCI	3	2	26 (1)
DCL	4	1	24,83 (3)
MCI	5	1	16,50 (1)
DCL	3	2	16,50 (1)
EA	5	1	5 (1)
DFT	5	1	2 (1)

$\chi^2 (27)=48.658$; $p=.006$

En el caso de la variable “fluidez”, vemos que un 83,33 % de los pacientes que padecen EA se encuentran por debajo de los 50 puntos de mediana, lejos del 28,57 % de los DFT y el 24 % de los que padecen DCL, además del 10,52 % de los casos con MCI. En cuanto al GDS, vemos que el 75,61 % de pacientes que puntúan con un 4 en esta escala se encuentran por debajo de esta mediana, y el 100 % de los que puntúan 5 y 6. Observando el MMSE, un 100 % de los pacientes con un MMSE cualitativo de 2 se encuentran por debajo de este punto, y un 53,19 % de los de puntuación 1.

Tabla 20.

Clasificación de caso en la variable “Recuerdo” en función del diagnóstico, el GDS y el MMSE y tomando como referencia la mediana.

Diagnóstico	GDS	MMSE	Rango promedio (N° casos)
MCI	3	0	89,48 (25)
DCL	4	0	86,88 (4)
MCI	3	1	84,58 (6)
MCI	4	0	79,75 (2)
DFT	4	0	76 (1)
DCL	3	0	69,29 (7)
DFT	4	2	64 (1)
MCI	5	1	64 (1)
DCL	4	1	62,17 (3)
DCL	4	2	61,26 (2)
DFT	3	0	60,50 (5)
EA	3	0	58,64 (7)
DFT	4	1	57,33 (3)
DCL	3	2	54,50 (1)
DFT	3	1	53,25 (2)
PUNTO DE CORTE / MEDIANA			
DCL	3	1	49,22 (9)
MCI	4	1	44,50 (3)
EA	4	1	43,71 (12)
EA	4	2	38,28 (9)
EA	3	1	36,64 (7)
EA	5	1	35,50 (1)
EA	5	2	28,83 (3)
EA	3	2	27,75 (2)
EA	4	0	27,50 (2)
MCI	3	2	27 (1)
DFT	5	1	3 (1)

$\chi^2 (25)=45.790$; $p=.007$

En esta subescala de “Recuerdo”, comprobamos que los pacientes con EA se encuentran en un 83,72 % por debajo de los 50 puntos de la mediana, a diferencia de cómo sucede con la DCL (41 %) y mucho menos con la DFT (8 %). Los pacientes con MCI por debajo de esta puntuación es el 10 %. Igualmente, las personas con GDS 4 se encuentran en un 67 % por debajo de dicha puntuación, y un 83 % los de GDS 5. Si atendemos al MMSE de tipo cualitativo, los de grado 2 un 79 % de casos se encuentran por debajo de los 50 puntos y de grado 1 el 69 %.

Tabla 21

Clasificación de caso en la variable “Recuperación” en función del diagnóstico, el GDS y el MMSE y tomando como referencia la mediana.

Diagnóstico	GDS	MMSE	Rango promedio (N° casos)
DFT	5	1	96,50 (1)
EA	4	0	89,25 (2)
MCI	4	0	89,25 (2)
DFT	4	1	85,67 (3)
MCI	3	2	82 (1)
MCI	3	0	79,06 (25)
MCI	3	1	77 (6)
DCL	3	0	76,36 (7)
DFT	3	0	60,50 (5)
DFT	3	1	59,25 (2)
EA	3	0	58,07 (7)
DCL	3	1	56,22 (9)
EA	4	1	51,29 (12)
PUNTO DE CORTE / MEDIANA			
DCL	4	0	47,88 (4)
EA	4	2	44 (9)
EA	3	1	43 (7)
EA	3	2	36,50 (2)
EA	5	2	36,50 (1)
DCL	3	2	36,50 (1)
DCL	4	1	36,50 (3)
DCL	4	2	36,50 (2)
DFT	4	0	36,50 (1)
DFT	4	2	36,50 (1)
MCI	4	1	36,50 (3)
MCI	5	1	36,50 (1)
EA	5	1	36,50 (1)

$\chi^2 (25)=37.960$; $p=.047$

Esta vez analizamos la variable “Recuperación”, de forma que el 51 % de pacientes con EA de nuestra muestra se encuentran por debajo de la mediana, un 39 % de pacientes con DCL, un 15 % de pacientes con DFT y un 11 % de pacientes con MCI. Atendiendo al MMSE, vemos cómo los pacientes con puntuaciones acordes a un grado MMSE 2 se encuentran, en el 95 % de los casos, por debajo de esta puntuación, mientras de los casos con MMSE 1 representan el 31,25 % de los casos. En cuanto al GDS, con puntuaciones de 5 encontramos un 83 % de casos por debajo, y con 4 puntos un 55 % de casos.

Tabla 22.

Clasificación de caso en la variable “Reconocimiento” en función del diagnóstico, el GDS y el MMSE y tomando como referencia la mediana.

Diagnóstico	GDS	MMSE	Rango promedio (N° casos)
MCI	4	0	88,50 (2)
EA	4	0	84 (2)
DCL	3	0	81,79 (7)
MCI	3	0	81,44 (25)
DFT	3	0	78,70 (5)
MCI	3	1	78 (6)
DCL	4	0	74 (4)
DFT	4	1	72,83 (3)
DFT	3	1	62,75 (2)
DFT	4	2	60 (1)
DFT	5	1	60 (1)
DCL	3	1	59,61 (9)
EA	3	1	56,50 (6)
EA	3	0	56 (7)
PUNTO DE CORTE / MEDIANA			
MCI	4	1	39,50 (3)
DCL	4	1	37,83 (3)
EA	4	1	34,55 (11)
EA	5	1	33 (1)
DFT	4	0	33 (1)
EA	3	2	26,25 (2)
EA	4	2	23,44 (8)
EA	5	2	23,33 (3)
DCL	3	2	19,50 (1)
MCI	3	2	19,50 (1)
DCL	4	2	15 (2)
MCI	5	1	3,50 (1)

$\chi^2 (25)=53.875$; $p=.001$

En este caso, observamos la variable “Reconocimiento”, donde el 63 % de los pacientes con EA puntúan por debajo de la mediana, a diferencia del 21 % de DCL, 8 % de DFT y 11 % de personas con MCI. Igualmente, el 83 % de personas con GDS 5 se encuentran en esta porción inferior de puntuaciones, al igual que un 70 % de personas con GDS 4. Atendiendo al MMSE, puntuaciones que cualitativamente se considerarían MMSE de tipo 2 encontramos que el 94 % de los casos se encuentran por debajo y el 41 % de aquellos con puntuaciones cualitativas de MMSE 1.

Tabla 23.

Clasificación de caso en la variable “Dígitos Indirectos” en función del diagnóstico, el GDS y el MMSE y tomando como referencia la mediana.

Diagnóstico	GDS	MMSE	Rango promedio (Nº casos)
DCL	4	0	104,38 (4)
MCI	4	0	87,25 (2)
DFT	4	2	84 (1)
MCI	3	0	81,22 (25)
DFT	4	1	75 (3)
MCI	4	1	73,17 (3)
DCL	4	1	72 (3)
DFT	5	2	70,50 (2)
DCL	3	0	70,17 (6)
EA	3	0	68,71 (7)
EA	3	1	64,43 (7)
DFT	3	0	64,90 (5)
EA	4	1	60,71 (12)
MCI	3	1	59,67 (6)
DFT	4	0	57 (1)
EA	4	0	54,25 (2)
DCL	3	1	51,56 (9)
PUNTO DE CORTE / MEDIANA			
EA	4	2	34,06 (8)
EA	3	2	24,50 (2)
DCL	3	2	24,50 (1)
DFT	3	1	24,50 (2)
DFT	5	1	24,50 (1)
MCI	3	2	24,50 (1)
MCI	5	1	24,50 (1)
EA	5	1	24,50 (1)
EA	6	2	24,50 (1)
EA	5	2	17,50 (3)
DCL	4	2	14 (2)
DFT	6	2	3,50 (1)

$\chi^2(28)=53.875$; $p=.001$

En cuanto a los dígitos indirectos, vemos una mayor heterogeneidad de puntuaciones, ya que los pacientes con EA se encuentran en un 30 % de casos por debajo de la franja de los 50 puntos, un 25 % de casos de DFT, un 4 % de casos de DCL y un 5 % de MCI. En el caso del GDS sucede de manera similar, ya que sólo puede señalarse cómo el 60 % de casos con GDS 5 puntúan por debajo de esta franja, mientras en los casos de puntuaciones GDS de 4 encontramos un 24 %. Sí que cabe reseñar el hecho de que el 82 % de los casos con MMSE cualitativo de 2 se encuentra por debajo

de esta línea, mientras en el caso de MMSE de tipo 1 sólo un 10 % puntúa de esta forma.

Tabla 24.

Clasificación de caso en la variable “Dígitos Totales” en función del diagnóstico, el GDS y el MMSE y tomando como referencia la mediana.

Diagnóstico	GDS	MMSE	Rango promedio (Nº casos)
MCI	4	0	109,25 (2)
DCL	4	0	97,63 (4)
DCL	4	1	95 (3)
DFT	4	0	90 (1)
MCI	3	0	86,64 (25)
EA	5	1	78,50 (1)
DFT	5	2	75,25 (2)
DFT	4	1	72,50 (3)
DFT	3	0	70,90 (5)
DCL	3	0	66,33 (6)
EA	3	0	61,93 (7)
DFT	4	2	60,50 (1)
MCI	5	1	60,50 (1)
EA	3	1	59,21 (7)
EA	4	1	55,63 (12)
PUNTO DE CORTE / MEDIANA			
MCI	4	1	47,50 (3)
DCL	3	1	45,78 (9)
MCI	3	1	44 (6)
MCI	3	2	42,50 (2)
EA	4	0	42,50 (1)
EA	4	2	40,44 (8)
DCL	3	2	26,50 (1)
EA	6	2	26,50 (1)
EA	5	2	25,33 (3)
EA	3	2	16,50 (2)
DCL	4	2	16,50 (2)
DFT	3	1	16,50 (2)
DFT	6	2	13,50 (1)
DFT	5	1	6,50 (1)

$\chi^2 (28)=52.759$; $p=.003$

En el caso de los dígitos totales cuya tabla acabamos de observar, existe una notable heterogeneidad si observamos la distribución de los diagnósticos, MMSE y GDS, de forma que el 48 % de casos de DCL se encuentra por debajo de la mediana, un 36 % de pacientes con EA, un 25 % de personas con DFT y un 28 % de personas con MCI. Si observamos el MMSE de tipo cualitativo, el 87 % de personas con MMSE de 2

se encuentra por debajo de esa puntuación, y un 44 % de personas con puntuaciones de MMSE 1. Las puntuaciones GDS no muestran puntuaciones reseñables, dada su gran heterogeneidad de puntuaciones.

Tabla 25

Clasificación de caso en la variable “Cubos” en función del diagnóstico, el GDS y el MMSE y tomando como referencia la mediana.

Diagnóstico	GDS	MMSE	Rango promedio (Nº casos)
MCI	3	0	95,22 (25)
DFT	4	0	92 (1)
DFT	5	2	84 (2)
DCL	4	0	82,38 (4)
EA	4	0	75,25 (2)
MCI	4	1	74,67 (3)
DCL	3	0	66,57 (7)
EA	3	0	65,21 (7)
DFT	4	2	64 (1)
DCL	3	1	63,22 (9)
DFT	3	0	63,20 (5)
MCI	4	0	62,50 (2)
MCI	3	1	58,58 (6)
DFT	4	1	58,33 (3)
EA	3	1	58,07 (7)
PUNTO DE CORTE / MEDIANA			
EA	4	1	45,21 (12)
DCL	3	2	36 (1)
DFT	5	1	36 (1)
EA	5	1	36 (1)
EA	4	2	35,39 (9)
DCL	4	1	33 (3)
MCI	5	1	24,50 (1)
DFT	3	1	23,25 (2)
EA	3	2	17,50 (2)
DCL	4	2	14,75 (2)
EA	5	2	7,50 (3)
MCI	3	2	3 (1)

$\chi^2 (26)=57.778$; $p=.000$

En este subtest de “cubos”, encontramos que el 63 % de pacientes con EA puntúan por debajo de los 50 puntos de media, mientras en el caso de los pacientes con DCL el porcentaje es del 23 % y el 20 % en el caso de la DFT. El porcentaje baja notablemente en el caso de pacientes con MCI, donde encontramos tan sólo un 5 % en esta porción inferior de la tabla. Atendiendo al MMSE, observamos que aquellos que puntúan dentro del MMSE cualitativo de tipo 2 se encuentran en un 86 % por debajo de

dicha puntuación, y un 42 % de pacientes con MMSE 1. En cuanto al GDS, el 75 % de personas con una puntuación GDS de 5, el 62 % de pacientes con GDS 4 y el 8 % de personas con GDS 3 son los que se encuentran en esta porción inferior de tabla.

Tabla 26.

Clasificación de caso en la variable “Matrices” en función del diagnóstico, el GDS y el MMSE y tomando como referencia la mediana.

Diagnóstico	GDS	MMSE	Rango promedio (Nº casos)
DCL	4	0	99,50 (4)
DFT	5	2	98,50 (1)
MCI	3	0	94,02 (25)
DFT	4	2	88,50 (1)
MCI	4	1	73,67 (3)
EA	3	0	73,64 (7)
EA	4	0	66,50 (2)
DCL	3	0	64 (7)
DCL	3	1	58,17 (9)
MCI	3	1	54,92 (6)
DFT	4	1	51,33 (3)
PUNTO DE CORTE / MEDIANA			
EA	3	1	45,43 /7)
MCI	4	0	44,75 (2)
DFT	3	1	44,75 (2)
DCL	4	1	44,67 (3)
MCI	5	1	44,50 (1)
DFT	4	0	44,50 (1)
DCL	3	2	44,50 (1)
EA	4	1	42,79 (12)
DFT	3	0	40,40 (5)
EA	3	2	37,50 (2)
EA	4	2	36,33 (9)
MCI	3	2	21 (1)
DCL	4	2	21 (2)
EA	5	2	16,17 (3)
DFT	5	1	6,50 (1)

$\chi^2 (25)=58.164$; $p=.000$

En el caso de las “Matrices”, observamos que el 79 % de los pacientes con EA puntúan por debajo de los 50 puntos, al igual que lo hace el 64 % de los pacientes con DFT, el 23 % de los que padecen DCL y el 11 % de los MCI. En cuanto al MMSE a nivel cualitativo, se observa cómo el 90 % de los que obtienen puntuaciones en este cuestionario suficientes para clasificarlas dentro del MMSE de tipo 2 se encuentran en esta franja, al igual que el 43 % de pacientes con MMSE de tipo 1. Atendiendo al GDS,

el 83 % de los pacientes con puntuaciones de 5 en esta escala se encuentran en puntuaciones inferiores a 50 puntos, y el 69 % de personas con GDS 4.

Tabla 27.

Clasificación de caso en la variable “Delirios” en función del diagnóstico, el GDS y el MMSE y tomando como referencia la mediana.

Diagnóstico	GDS	MMSE	Rango promedio (Nº casos)
DFT	5	1	114 (1)
MCI	4	0	84,75 (2)
DFT	4	1	73,83 (3)
EA	4	2	68,56 (8)
MCI	3	1	65,70 (5)
EA	4	1	59,17 (12)
PUNTO DE CORTE / MEDIANA			
EA	3	0	54,50 (7)
EA	3	1	54,50 (7)
EA	3	2	54,50 (2)
EA	4	0	54,50 (2)
EA	5	2	54,50 (2)
DCL	3	0	54,50 (7)
DCL	3	1	54,50 (9)
DCL	3	2	54,50 (1)
DCL	4	0	54,50 (4)
DCL	4	1	54,50 (3)
DCL	4	2	54,50 (2)
DFT	3	0	54,50 (5)
DFT	3	1	54,50 (2)
DFT	4	0	54,50 (1)
DFT	4	2	54,50 (1)
MCI	3	0	54,50 (25)
MCI	3	2	54,50 (1)
MCI	4	1	54,50 (3)

$\chi^2(23)=58.164; p=.000$

En la variable delirios también se ha tenido en cuenta la mediana para ver la jerarquía que se deriva de la ponderación de los resultados obtenidos en base al GDS, MMSE y el diagnóstico de cada paciente. Así, se establece en 57 el punto de corte, quedando por debajo todos aquellos pacientes que obtienen 54,50 puntos. Atendiendo a esta clasificación, observamos que existe una gran dispersión en las puntuaciones de los pacientes con EA (un 50 % de pacientes se sitúan a uno y otro lado de la franja marcada). Algo más clara se observa la tendencia en aquellos pacientes diagnosticados con DFT y DCL, ya que el 75 % y el 100 % de éstos, respectivamente, puntúan por

debajo de dicha línea. En el caso de las personas con MCI, sorprende el porcentaje de personas que se encuentra por debajo de dicho punto de corte: Un 80 %.

Las diferencias en las puntuaciones GDS y MMSE no arrojan porcentajes llamativos en este subtest.

Tabla 28.

Clasificación de caso en la variable “Agitación” en función del diagnóstico, el GDS y el MMSE y tomando como referencia la mediana.

Diagnóstico	GDS	MMSE	Rango promedio (Nº casos)
DFT	4	0	111,50 (1)
DFT	4	2	106,50 (1)
DFT	4	1	103,50 (3)
EA	4	0	99,50 (2)
DCL	4	2	92 (2)
DFT	3	1	77,75 (2)
EA	5	2	73,50 (2)
MCI	4	0	73,50 (2)
EA	4	1	63,17 (12)
MCI	3	0	57,26 (25)
EA	3	0	56,29 (7)
PUNTO DE CORTE / MEDIANA			
DCL	4	1	55,33 (3)
EA	4	2	54,31 (8)
EA	3	1	54,29 (7)
DFT	3	0	52,20 (5)
DCL	4	0	51,63 (4)
MCI	3	1	49,40 (5)
DCL	3	0	48,86 (7)
EA	3	2	40,50 (2)
DCL	3	1	40,50 (9)
DCL	3	2	40,50 (1)
DFT	5	1	40,50 (1)
MCI	3	2	40,50 (1)
MCI	4	1	40,50 (3)

$\chi^2(23)=55.313$; $p=.048$

En este caso es la variable “agitación” la que analizamos, donde cabe reseñar que el 92 % de los pacientes con DCL puntúan por debajo de los 55,75 puntos de mediana estipulada en este subtest, mientras los porcentajes en los que padecen EA (42 %) y DFT (46 %) suponen dispersiones más grandes de puntuaciones en estas patologías. El GDS no aporta datos relevantes en su dispersión en la tabla, al contrario de lo que sucede con el MMSE, ya que en este caso las personas con puntuaciones de

MMSE tipo 2 las encontramos en un 70,59 % de los casos por debajo de la mediana, lo que sucede en el 62,22 % de los casos con MMSE 1.

Tabla 29.

Clasificación de caso en la variable “Conducta Motora Aberrante” en función del diagnóstico, el GDS y el MMSE y tomando como referencia la mediana.

Diagnóstico	GDS	MMSE	Rango promedio (N° casos)
DFT	5	1	114 (1)
DFT	4	2	111 (1)
DFT	3	0	83,80 (5)
EA	5	2	79,75 (2)
EA	4	2	73,50 (8)
DCL	4	1	71,33 (3)
EA	4	1	61,42 (12)
PUNTO DE CORTE / MEDIANA			
MCI	3	0	53,62 (25)
EA	3	0	51,50 (7)
EA	3	1	51,50 (7)
EA	3	2	51,50 (2)
EA	4	0	51,50 (2)
DCL	3	0	51,50 (7)
DCL	3	1	51,50 (9)
DCL	3	2	51,50 (1)
DCL	4	0	51,50 (4)
DCL	4	2	51,50 (2)
DFT	3	1	51,50 (2)
DFT	4	0	51,50 (1)
DFT	4	1	51,50 (3)
MCI	3	1	51,50 (5)
MCI	3	2	51,50 (1)
MCI	4	0	51,50 (2)
MCI	4	1	51,50 (3)

$\chi^2(23)=46,873$; $p=.002$

En este caso de “conducta motora aberrante” que analizamos, la mediana que se establece es de 57 puntos, dado que el paciente que más puntúa obtiene 114 puntos. De esta manera, un 88 % de pacientes con DCL se encuentran por debajo de este punto de corte, mientras en el caso de la EA y DFT los porcentajes son del 45 % y 46 %, respectivamente. En cuanto al GDS, vemos que aquellas personas con puntuaciones 5 puntos en esta escala se encuentran en un 0 % por debajo del punto de corte marcado, así como un 42 % de aquellos que obtienen 4 puntos en la misma. Atendiendo a las puntuaciones cualitativas del MMSE, vemos que los que obtienen puntuaciones clasificables como MMSE 2 se encuentran en un 35,29 % por debajo de dicho corte, al

igual que el 64 % de los aquellos con puntuaciones dentro de lo que se considera MMSE de tipo 1.

8.6.2. ANÁLISIS DE LAS VARIABLES DISCRIMINANTES

Se han llevado a cabo análisis discriminantes sobre varias de las variables del presente estudio con el objetivo de ver cuáles de ellas discriminan en mayor medida cada grupo de demencias degenerativas primarias, diseñando para ello varios modelos de estudio en base a dominios o a posibles variables clave en esta distinción de grupos de demencias.

Modelo 1

Primeramente introdujimos en un mismo modelo de análisis discriminante las variables más puramente clínicas y sociodemográficas, como son la puntuación del MMSE, la funcionalidad expresada por la puntuación del GDS, la escolaridad como índice de la reserva cognitiva, los años de evolución desde el inicio de los primeros síntomas de la demencia y la edad del paciente en el momento de la evaluación. De esta manera, observamos cómo los pasos del modelo van descendiendo hasta obtener en el último paso una $\lambda=0.214$ para las tres variables más discriminativas según el mismo: GDS, MMSE y años de evolución.

Lambda de Wilks														
P a s o		Lambda de Wilks												
						F exacta				F aproximada				
	Introducidas	Estadístico	gl1	gl2	gl3	Estadístico	gl1	gl2	Sig.	Estadístico	gl1	gl2	Sig.	
1	Puntuación GDS	,282	1	4	147	93,701	4	147,000	,000					
2	Puntuación MMSE	,243	2	4	147	37,495	8	292,000	,000					
3	Años de evolución	,214	3	4	147					25,308	12	383,925	,000	

Así, en este modelo observamos que de todos los grupos y personas que cuenta este estudio, sobre este análisis pueden clasificarse correctamente el 53,8 % de casos. Dicho esto, dentro del grupo de pacientes con EA, el 51,2 % se asigna como tal, pero sendos porcentajes del 18,6 % como DCL y MCI y un 11,6 % como DFT. Igualmente,

dentro del grupo de pacientes con DCL, un 30,8 % se comporta como debiera comportarse según su grupo, mientras el 23,1 % del grupo se comporta como los pacientes con EA, el 19,2 % como DFT y el 26,9 % como MCI. En el caso de pacientes con DFT, un 43,8 % del grupo se comporta como los pacientes con EA, 12,5 % como DCL, 18,8 % como su propio grupo, 18,8 % como MCI y un 6,3 % como las personas sanas SDC. En cuanto a los MCI, vemos que un 57,1 % se comporta como tal, mientras el 11,9 % lo hace como los pacientes con EA, el 14,3 % como los DCL, el 9,5 % como DFT y el 7,1 % restante como SDC. Finalmente, del grupo SDC (control) vemos que el 90,3 % se comporta como tal, aunque un 9,7 % de casos muestran un comportamiento a como debieran hacerlo los MCI.

Obtuvimos las funciones discriminantes resultantes de las correlaciones canónicas de las variables discriminantes, donde se observó una aportación diferencial mayor de la variable GDS a la primera función, de la puntuación del MMSE a la segunda y de los años de evolución a la tercera de las funciones constatadas por el análisis discriminante. En las funciones en los centroides de los grupos observamos que la mayor disfuncionalidad (puntuación GDS mayor igual a menor capacidad funcional) siguiendo la primera función, se da en las personas con EA, seguidos de las que padecen DFT y después de las DCL, siendo las de mayor puntuación los sujetos SDC y MCI, respectivamente. En la segunda función, observamos un mayor rendimiento en las personas con MCI, mientras el resto de grupos queda homogéneamente distribuidos en puntuaciones similares, aunque destaca en cierta manera la EA con el peor rendimiento en el MMSE, cerca del DCL y finalmente del SDC. En la tercera función, las puntuaciones ganan aún mayores niveles de homogeneidad, aunque sobresalen ligeramente los DCL con mayores años de evolución, y con el menor lapso las personas con EA.

Modelo 2

En segundo lugar, construimos un modelo con todas las variables de la presente Tesis Doctoral, con el fin de analizar cuáles discriminan, en un modelo conjunto, en mayor medida entre unos y otros grupos de la misma. De esta forma, vemos que las dos variables que mayor capacidad de discriminación tienen son, en un primer modelo la puntuación del GDS (lo que nos informa del estado funcional del paciente) y, en una segunda función, la construcción conjunta de un modelo compuesto de esta misma

variable junto con la de “matrices” (que informa de la capacidad de razonamiento abstracto y/o espacial que el sujeto tiene). Este modelo nos permite discriminar al 58,2 % de nuestra muestra a nivel general ($\lambda=0.521$; $p=.000$), de manera que parece que las demencias neurodegenerativas primarias que mejor discrimina son la EA con un 60,5 % de casos bien asignados (del resto, un 32,6 % se asigna como DCL, un 2,3 % como DFT y el restante 4,7 % como MCI) y el DCL con un 65,4 % de casos bien clasificados (mientras que de este grupo el 26,9 % de casos se sitúan como EA y el 7,7 % restante como MCI). Mientras tanto, la DFT es la demencia peor discriminada, con sólo un 6,7 % de casos bien discriminados (otro 6,7 % se clasifica como MCI, el 46,7 % como EA y finalmente el 40 % como DCL). Las personas con MCI tampoco son bien discriminadas, ya que aunque un 41,9 % de casos son correctamente agrupados, el 39,5 % se comportan como si pertenecieran al grupo DCL, a la vez que el 14 % parecen hacerlo como EA y el restante 4,7 % de comportan como personas control o SDC. Como cabría esperar, el 96,8 % de los casos de personas sanas son correctamente asignadas como tal, aunque existe un 3,2 % discriminado como MCI.

Posteriormente se obtuvieron las funciones discriminantes resultantes de las correlaciones canónicas de las variables discriminantes, donde se observó una aportación diferencial mayor de la variable GDS a la primera función, y de una aportación casi proporcional de ésta y de la variable “matrices” a la segunda función. En las funciones en los centroides de los grupos observamos que la mayor disfuncionalidad (puntuación GDS mayor igual a menor capacidad funcional) siguiendo la primera función, se da en las personas con EA, seguidos de las que padecen DFT y lejos de las DCL, siendo las de mayor puntuación los sujetos SDC y MCI, respectivamente. En la segunda función, compuesta de manera casi proporcional por la capacidad de razonamiento abstracto y funcionalidad de los sujetos, no se observa tanta capacidad discriminante a saber de las funciones en los centroides, aunque la menor puntuación de la función compuesta venga dada en los controles (cabe recordar que la puntuación GDS mide la funcionalidad en sentido inverso, mientras la variable “Matrices” viene medida en sentido directo), y el resto de grupos quede de manera muy homogénea en los términos medios de la función.

Modelo 3

El tercer modelo analizado viene diseñado en base a las variables de memoria de las que disponemos, estando compuesto por los subíndices del subtest “Lista de Palabras” del WMS-III, más los 3 subíndices de la prueba de dígitos del mismo test. De esta manera, obtenemos el siguiente estadístico Lamba:

Lambda de Wilks									
Paso	Número variables	Lambda	gl1	gl2	gl3	F exacta			
						Estadístico	gl1	gl2	Sig.
1	1	,539	1	4	148	31,627	4	148,000	,000
2	2	,473	2	4	148	16,658	8	294,000	,000

A la vista de éstas, observamos cómo el 47,4 % de los casos pueden ser correctamente discriminados contando en la base con estas variables mnésicas. Así, dentro de este modelo, analizando el grupo de EA, el 56,8 % de casos se comportan como tal, el 20,5 % como DCL, el 18,2 % como DFT y un 4,5 % como MCI. Si observamos dentro del grupo de DCL, el 38,5 % se comporta como tal, el 26,9 % como EA, el 15,4 % como DFT e igual porcentaje como MCI, y un 3,8 % como SDC. Si observamos dentro del grupo DFT, el 35,7 % se comporta como tal, aunque el 21,4 % como EA, el 28,6 % como DCL, un 7,1 % como MCI e igual porcentaje como si fuera SDC. En el grupo MCI observamos que en esta variable el 18,6 % se comporta como verdadero MCI, mientras el 30,2 % lo hace como si fueran DCL, el 9,3 % como EA, el 14 % como DFT y el 27,9 % se comporta como los SDC. Finalmente, el 77,4 % de los pacientes SDC se comportan efectivamente como tal, mientras un 16,1 % lo hace como DCL y un 6,5 % como MCI.

Las funciones discriminantes resultantes de las correlaciones canónicas de las variables discriminantes en este análisis discriminante, donde se observó una aportación diferencial mayor de la variable “Recuerdo” a la primera función, y de una aportación diferencial de la variable “Retención” a la segunda función. En las funciones en los centroides de los grupos observamos que el menor rendimiento siguiendo la primera función se da en las personas con EA, seguidos de las que padecen DCL y, finalmente, de las DFT, siendo las de mayor puntuación los sujetos SDC y MCI, respectivamente. En la segunda función, vemos que son las personas con DFT quienes parecen rendir

mejor, seguidas de las que padecen EA y las que suponen el grupo control, con puntuaciones similares, mientras en el extremo contrario encontramos los grupos restantes con puntuaciones similares también (MCI y DCL, respectivamente, aunque con diferencias muy ligeras).

Modelo 4

El cuarto modelo diseñado se corresponde con la prueba Stroop y los subtest que ésta comprende. De esta manera, la única variable que ha resultado discriminante en este modelo ha sido la puntuación de colores, donde se ha observado una $\lambda=0.545$.

Lambda de Wilks									
Paso	Número de variables	Lambda	gl1	gl2	gl3	F exacta			
						Estadístico	gl1	gl2	Sig.
1	1	,545	1	4	142	29,678	4	142,000	,000

El porcentaje total de casos correctamente clasificados es del 39,2 %. De esta forma, se ha observado que discrimina de la siguiente manera los grupos de pacientes según su diagnóstico: La EA se comporta como tal en el 13,2 % de los casos, en el 2,6 % lo hace como una DCL, el 44,7 % lo hace como una DFT, el 36,8 % como un MCI y el 2,6 % como un SDC. La DCL, sin embargo, se comporta mayoritariamente como los pacientes con DFT (50 %), en un 20 % de casos como los que padecen EA y en igual porcentaje como MCI, y en dos porcentajes del 5 % de casos como cada grupo control y DCL. En cuanto a los DFT, observamos que el 62,5 % de casos se comporta como tal, 18,8 % como EA, 6,3 % como DCL y en un 12,5 % de casos como SDC. De los MCI, el 37,2 % se comporta como tal, el 16,3 % como EA, el 2,3 % como DCL, 18,6 % como DFT y un 25,6 % como los controles. Finalmente, dentro del grupo SDC (control) vemos que el 83,9 % de las personas de este grupo se comportan como propios SDC, el 12,9 % como MCI y el 3,2 % como DFT.

Las funciones discriminantes resultantes de las correlaciones canónicas de las variables discriminantes, muestran una aportación única de la variable “Colores” como variable discriminante. Mientras tanto, las funciones de los centroides de los grupos nos permiten constatar el peor rendimiento en esta función del grupo DFT, seguido de la DCL y finalmente las personas con EA. Al mismo tiempo que los controles o SDC se

observa como el grupo con mejor rendimiento, el MCI también presenta un buen rendimiento.

Modelo 5

El quinto modelo de análisis discriminante llevado a cabo se corresponde con variables del lenguaje evaluadas, basadas en el test Boston, tal y como hemos visto anteriormente en el apartado de metodología. De esta forma, la única variable discriminante hallada es la de denominación, que obtiene una $\lambda=0.779$.

Lambda de Wilks									
Paso	Número de variables	Lambda	gl1	gl2	gl3	F exacta			
						Estadístico	gl1	gl2	Sig.
1	1	,779	1	4	150	10,666	4	150,000	,000

Así, sólo el 35,6 % de los casos pueden ser correctamente agrupados siguiendo este modelo basado en las variables lingüísticas. Según éste, la mitad de los casos de pacientes de EA se comportan como tal, mientras el 20,5 % se comportan como DFT, un 6,8 % como DCL, un 15,9 % como MCI y el 6,8 % restante como SDC. De los pacientes con DCL, un 14,8 % se comportan como cabría esperar por su patología, un 40,7 % como EA, el 14,8 % como DFT, 11,1 % como MCI y el restante 18,5 % como SDC. De entre los pacientes diagnosticados con DFT, el 13,3 % se comportan como tal, mientras el 33,3 % se comporta como si padeciera una EA en este subtest, y dos porciones de 13,3 % cada una se comportan como DCL y MCI; finalmente, el 26,7 % de los pacientes con DFT se comportan como lo harían los SDC en esta prueba. Dentro de los MCI, el 14 % se comporta efectivamente como tal, aunque el mismo es el porcentaje de personas que se comporta como EA, 9,3 % de pacientes como DCL, 4,7 % como DFT y un 58 % como puros SDC. Finalmente, el 74,2 % de las personas del grupo control rinde en esta prueba como tal SDC, 12,9 % como MCI, 6,5 % como DFT y dos porcentajes iguales de 3,2 % como las dos demencias degenerativas restantes: DCL y EA.

Las funciones discriminantes resultantes de las correlaciones canónicas de las variables discriminantes en este análisis discriminante, donde se observó una aportación diferencial mayor de la variable “Denominación” a la primera y única función discriminante. En las funciones en los centroides de los grupos observamos que el

menor rendimiento se da en las personas con EA, seguidos de las que padecen DCL y, finalmente, de las DFT, siendo las de mayor puntuación los sujetos SDC y MCI, respectivamente.

Cuando a este modelo le sumamos las variables propias del test de dígitos, el resultado no cambia en demasía: Sigue siendo la variable “colores” (denominación) la que mejor discrimina, aunque esta vez se obtiene una $\lambda=0.543$ ($p=.000$). en este caso el porcentaje total de casos bien clasificado sube hasta el 46,6 %, siendo nuevamente la EA la patología con una mayor precisión diagnóstica (57,9 % de casos bien clasificados, mientras el 39,5 % rinde como MCI y el 2,6 % restante como SDC), aunque el grupo con DCL rinde también en la mayoría de los casos como EA (65 %, mientras el 35 % restante lo hace como el grupo MCI), al igual que sucede con la DFT (87,5 % de casos que se comportan como EA, mientras el 12,5 % lo hace como SDC). Sin embargo, el grupo con MCI ofrece una buena clasificación (55,8 % bien clasificados, mientras un 27,9 % lo hace como si fueran personas con EA y el 16,3 % como SDC), similar a lo que pasa en el grupo SDC (74,2 % de casos bien agrupados, al mismo tiempo que el 22,6 % se comporta como sujetos con MCI y el 3,2 % restante como EA).

En el caso del análisis de las correlaciones canónicas de estas variables discriminantes, encontramos que es en este caso el grupo con DFT los que peor rinden con este nuevo modelo, seguido del grupo DCL y después la EA como demencia menos afectada en esta capacidad. Como era de esperar, las personas con MCI rinden de manera relativamente normalizada, aunque es el grupo SDC el que mayores tasas de respuestas ofrece en ésta.

Modelo 6

El sexto modelo construido, basado en pruebas que requieren razonamiento y abstracción como es la prueba de matrices y la de cubos del WAIS-III. De estas dos pruebas, sólo la prueba de cubos discrimina de forma estadísticamente significativa los diferentes grupos, mediante una $\lambda=0.689$.

Lambda de Wilks

Paso	Número de variables	Lambda	gl1	gl2	gl3	F exacta			
						Estadístico	gl1	gl2	Sig.
1	1	,689	1	4	153	17,284	4	153,000	,000

El total de casos correctamente agrupados en el caso de este análisis es del 41,9 %. De esta manera, esta variable discrimina los grupos de demencias degenerativas primarias de la siguiente manera: Dentro del grupo de pacientes diagnosticados con EA, el 70,5 % rinde como tal, mientras que el 9,1 % lo hace tanto como si padeciera DCL y DFT, comportándose un 11,4 % de casos como los pacientes con MCI. Dentro del grupo de DCL, en cambio, un 26,9 % rinden acorde a su grupo, mientras el 42,3 % lo hace como EA, el 7,7 % como DFT e igual porcentaje como SDC, y un 15,4 % como MCI. Si observamos el grupo de DFT, no hay ningún caso que se comporte como su grupo, siendo del 56,3 % el porcentaje que rinde como si fueran EA, 12,5 % tanto como los pacientes con DCL como los pacientes con MCI, y el 18,8 % rinde igual que los pacientes con DFT. Dentro de las personas diagnosticadas de MCI, observamos que el 16,3 % rinden acorde a su grupo, pero igual porcentaje rinde como EA, un 18,8 % como DCL, 14 % como DFT y el 34,9 % restante como SDC. Por último, dentro de las personas sanas (SDC), vemos que el 71 % rinde en esta prueba como tal, aunque el 3,2 % rinde como EA, el 6,5 % como DFT y el 19,4 % restante como MCI.

Las funciones discriminantes resultantes de las correlaciones canónicas de las variables discriminantes en este análisis discriminante, donde se observó una aportación diferencial mayor de la variable “Cubos” a la primera y única función discriminante. En las funciones en los centroides de los grupos observamos que el menor rendimiento se da en las personas con EA, seguidos de las que padecen DCL y, finalmente, de las DFT, siendo las de mayor puntuación los sujetos SDC y MCI, respectivamente.

Modelo 7

El séptimo modelo construido que resulta en variables discriminantes tiene como base los síntomas neuropsiquiátricos analizados en el presente estudio, comprendiendo para ello no sólo el cuestionario NPI, sino también la escala de depresión que hemos usado. De esta manera, dentro de todos los síntomas de este tipo estudiados, sólo la puntuación total del NPI supone variable discriminante, con un $\lambda=.848$

Lamba de Wilks

Paso	Número de variables	Lambda	gl1	gl2	gl3	F exacta			
						Estadístico	gl1	gl2	Sig.
1	1	,848	1	4	143	6,384	4	143,000	,000

Este modelo construido a partir de estos síntomas puede discriminar un total de 28,3 % de personas. De esta forma, dicha variable discrimina de la siguiente manera: Dentro del grupo de EA, el 12,5 % de los casos rinde como tal, el 7,5 % como DCL, el 22,5 % como DFT, el 15 % como MCI y la gruesa mayoría (42,5 %) como SDC. En el grupo de DCL, el 7,7 % se comporta como EA, el 30,8 % como DFT y el 61,5 % restante como SDC. Analizando el grupo DFT, la mitad de casos rinde como tal, rindiendo el 71, % como DCL, el 14,3 % como MCI y el 28,6 % como controles. Si observamos el grupo de MCI, solo el 9,8 % se comporta como tal, comportándose el 4,9 % como EA, el 14,6 % como DCL, el 31,7 % como DFT y el restante 39 % como SDC. Finalmente, el grupo control se comporta como tal en el 87,1 % de los casos, mientras dos porciones de 6,5 % se comportan como DCL y DFT respectivamente.

Las funciones discriminantes resultantes de las correlaciones canónicas de las variables discriminantes en este análisis discriminante, donde se observó una aportación diferencial mayor de la variable “NPI total” a la primera y única función discriminante. En las funciones en los centroides de los grupos observamos que el mayor número de síntomas (y, por tanto, peor “rendimiento” en esta área) se da en el caso de las personas con DFT, y lejos de ésta se encuentran de manera homogénea colocadas el grueso de grupos restantes, donde destaca por la mayor ausencia de síntomas, el grupo control o SDC.

Modelos 8 y 9

Posteriormente, se intentaron construir dos modelos más para analizar si presentaban alguna variable discriminante, atendiendo a variables de sobrecarga y Calidad de Vida Relacionada con la Salud. No obstante, dentro de estos modelos ninguna variable ha resultado significativamente discriminante y han sido ignoradas en el análisis discriminante.

Modelo 10

Vista la poca discriminación de los modelos contruidos y con el fin de observar cómo se dan estos errores de discriminación, tomamos el que suele usarse como prueba universal de despistaje: El más usado en demencias como es el MMSE (Folstein et al., 1975). De esta forma, observamos que este test es capaz de discriminar el 44,2 % de nuestra muestra a nivel general ($\lambda=0,685$; $p=.000$). De esta manera, de las diagnosticadas como EA en nuestro estudio, el 55,6 % se comporta como tal en el test MMSE, el 37 % como DCL, el 41,2 % como DFT y el 9,3 % restante como MCI. De los diagnosticados como DCL, encontramos el 22,2 % como tal, un 37 % como EA, un 33,3 % como MCI y un 7,4 % como SDC. De los DFT diagnosticados ninguno se comporta como su patología, de forma que el 41,2 % se comporta como EA, el 17,6 % como DCL, el 35,3 % como MCI y el restante porcentaje de 5,9 % como SDC. De los diagnosticados como MCI, sendos porcentajes iguales de un 37,2 % de pacientes se comportan como SDC y como propios MCI, mientras el 16,3 % lo hacen como DCL y el restante 9,3 % como EA. Podría ser interesante analizar las diferencias de ítems existentes entre las diferentes demencias, pero éste no es el objeto de la presente Tesis Doctoral y daría incluso para otro trabajo.

En las funciones en los centroides de los grupos observamos que la mayor disfuncionalidad cognitiva (y, por tanto, menor puntuación en el MMSE) se da en el caso de las personas con EA, mientras la DFT se encuentra no muy lejos de este grupo, y después el grupo con DCL. El grupo MCI se encuentra entre las mejores puntuaciones, aunque es el grupo control quien más puntúa.

Modelo 11

Dado que varios de nuestros análisis coinciden en apuntar que la escala GDS pudiera ser una de las variables más importantes y eficientes a la hora de permitirnos discriminar a los sujetos con demencias de entre las 3 diferentes demencias degenerativas primarias, cuando establecemos la puntuación GDS como posible variable discriminante, observamos una λ de 0,301 ($p=.000$), de forma que el porcentaje de la muestra que se clasifica correctamente se establece en el 44,4 % de los casos. Desglosados, debemos reseñar que el 100 % de los casos de EA están mal agrupados, correspondiendo por esta puntuación en un 62,2 % a un diagnóstico de DFT y en un 35,6 % de casos a una DCL, mientras el 2,2 % restante se comporta en ésta como si

fueran personas del grupo control. Lo mismo sucede con el grupo de DCL, dado que este mismo análisis nos informa de que el porcentaje de casos incorrectamente asignados a su grupo diagnóstico dentro del grupo DCL es del 100 % (de los cuales son asignados al grupo DFT un 34,6 % y a MCI un 65,4 %). En el caso de los pacientes con DFT, el porcentaje del 52,9 % es asignado correctamente, al tiempo que el 41,2 % se comporta como si fueran constituyentes del grupo MCI y el 5,9 % como SDC. Finalmente, encontramos que dentro del grupo MCI también existen algunos errores de asignación de los casos según este análisis, ya que el 14 % es asignado al grupo con DFT, mientras a los controles se les asigna un 11,6 % del total de casos diagnosticados como MCI, siendo el total de casos correctamente asignados del 74,4 %.

En las funciones en los centroides de los grupos observamos que la mayor disfuncionalidad (y, por tanto, mayor puntuación en la escala GDS) se da en el caso de las personas con DFT, mientras la EA se encuentra no muy lejos de este grupo, y el grupo DCL y el MCI se encuentran en términos medios. Quienes mejor puntúan esta variable suponen las personas SDC, como cabría esperar.

8.7. ANÁLISIS DE CASOS SALIENTES

Como hemos visto con anterioridad, algunos casos puntuales se salen de lo que cabría esperar, a saber del grupo al que ha sido asignado por el neurólogo derivador original. Y sorprenden en la puntuación que el neurólogo del presente estudio consigna en su GDS, o incluso por el estado cognitivo general que muestran (a juzgar por la puntuación del MMSE), aunque cabría esperarse puntuaciones GDS menores y puntuaciones MMSE mayores. Éstos han sido analizados con el grueso de pacientes de la presente tesis doctoral dado que cumplían con los criterios de inclusión acordados con el equipo facultativo y con el fin de no sesgar en exceso mediante la sugestión y búsqueda hacia resultados validantes de las hipótesis de trabajo previamente planteadas, aunque su rendimiento posterior han demostrado poder pertenecer a grupos de mayor severidad disfuncional o de mayor déficit cognitivo.

Sea como fuere, si analizamos en primer lugar el grupo MCI, encontramos dentro de este grupo dos perfiles de rendimiento fuera de lo esperado: Los codificados como MCI 16 y MCI13. En el primer caso, el codificado como MCI16, observamos una puntuación GDS de 5 y un estado cognitivo general de 16 puntos en el MMSE. Ambos

valores escapan a la lógica clínica, ya que éstos serían pruebas suficientemente consistentemente sólidas para asignar a este paciente a un grupo de demencia, dado que el deterioro cognitivo constatado no puede llegar a considerarse “ligero”. Si analizamos de forma pormenorizada los resultados cognitivos obtenidos por la evaluación llevada a cabo con el objeto de la presente Tesis doctoral,

Por otro lado, encontramos dentro del grupo SDC personas consideradas precisamente sin deterioro cognitivo de ningún tipo (población sana que configura el preceptivo grupo control). Aunque a priori cabría esperar esto, en la población general también pueden existir personas que, por la circunstancia que fuera, padeciera deterioro cognitivo de algún tipo o incluso funcional. Con ese fin, se revisaron todas las pruebas de las personas de dicho grupo, descartando aquellas que puntuaran 2 desviaciones típicas por debajo de la media, las cuales eran derivadas a una consulta de neurología con el fin de profundizar en un posible diagnóstico de deterioro cognitivo ligero o demencia. Aún así, encontramos algunos casos en los que la funcionalidad no era la que se esperaba, como son los 3 casos con puntuaciones de GDS de 2 puntos que podemos ver en la tabla sociodemográfica. En éstos, existían quejas subjetivas de memoria, pero éstas no venían objetivadas y constatadas en las pruebas neuropsicológicas correspondientes. Por tanto, aunque dentro de la presente Tesis Doctoral, era necesario y metodológicamente procedente incluirlos dentro de los análisis, como prueba elocuente de que en la población general también existen casos con algún grado de deterioro cognitivo- funcional, aunque no estén diagnosticados de demencia ni deterioro cognitivo alguno.

Dentro de los grupos con demencias, donde es más esperable que algunos pacientes, pese a cumplir criterios diagnósticos, a la hora de realizarse la evaluación puedan no cumplirlos o incluso el neurólogo que realiza el diagnóstico en la presente Tesis Doctoral no esté de acuerdo en éstos para con el neurólogo derivador y sea éste objeto de corrección. Tenemos, en esta situación, a 10 casos que, pese a no cumplir en el momento de la evaluación con los criterios de inclusión, a la hora de la inclusión (momento en el que es derivado por el neurólogo de referencia), sí los cumplían y, por tanto, es de recibo incluirlos. No obstante, merecen ser analizados en detalle y de manera individualizada, a saber de las posibles repercusiones en los resultados y conclusiones del presente trabajo. De esta manera, comenzando por el grupo con EA,

encontramos a cuatro pacientes con puntuaciones GDS de 5, e incluso uno con puntuación de 6, lo que denota alteraciones funcionales y cognitivas moderadas- graves o graves. Empezaremos de manera pormenorizada a analizar caso por caso:

- EA6: Con puntuaciones GDS de 5 y MMSE de 16, este paciente presenta déficits cognitivos severos en todas las áreas, según se evidencia en la evaluación neuropsicológica, con puntuaciones en varias áreas que incluso superan 3 veces la desviación estándar. Sin embargo, parece tener en el momento de la evaluación algunas áreas relativamente preservadas, como por ejemplo el lenguaje y la atención (inclusive memoria de trabajo). Cabe decir que este paciente no tiene una edad excesivamente elevada (74 años), cerca de la media de la muestra analizada y en donde los baremos aún tienen suficiente capacidad psicométrica para discernir diferentes patrones de disfuncionalidad cognitiva.
- EA 8: Con iguales puntuaciones en GDS y MMSE (5 y 16, respectivamente), en este caso la edad sí que es completamente diferente: 90 años. No obstante, llama la atención la irregularidad en cuanto al deterioro cognitivo, ya que mientras en la lectura/denominación y el razonamiento espacial se presentan puntuaciones incluso por encima de la media (con el percentil de 78 y una puntuación estandarizada de 14, respectivamente), en áreas mnésicas, pese a presentar puntuaciones generales algo más bajas de la media, no se evidencia una afectación suficientemente “severa” que justifique tan pobre resultado a nivel de MMSE (estado cognitivo global) y funcionalidad.
- EA23: Este paciente, dentro del grupo de personas con EA, es el que mayor afectación funcional presenta (GDS de 6), aunque no sea así en cuanto al rendimiento cognitivo (MMSE con una puntuación de 14). Este paciente, consistentemente con la observación con el neurólogo de referencia, es incapaz de acometer varias de las pruebas del protocolo, como la evaluación mnésica, el Stroop con 0 ítems bien contestados en las tres pruebas, ningún punto en el caso de los dígitos (atención), un razonamiento espacial y visoespacialidad impracticable, y con puntuaciones muy bajas en el

componente lingüístico, tanto en la denominación como en la fluidez. La edad se encuentra dentro de la media muestral

- EA37: La puntuación del MMSE es preocupante desde el punto de vista de una afectación muy severa (11 puntos), lo que se corresponde perfectamente con el GDS (5 puntos). La edad no es un dato reseñable ya que se encuentra dentro de la normalidad de la muestra. En este caso, el stroop se muestra alterada en todas las subpruebas, no así el lenguaje espontáneo. A nivel mnésico también se presentan déficits ligeros (entre dos y tres desviaciones estándar por debajo de la media en los subíndices), al igual que la atención, pero no así en el caso del razonamiento espacial y la visopercepción, que se presenta gravemente alterada.
- EA41: Con un estado funcional gravemente afectado (GDS 5), el estado cognitivo general, aunque alterado, no presenta tal grado de afectación (MMSE de 19 puntos). La edad no es un dato reseñable ya que se encuentra dentro de la normalidad de la muestra. Cabe reseñar las puntuaciones de 0 en todas las pruebas del Stroop, que fue incapaz de llevar a cabo. Empero, la función lingüística se encuentra dentro de los parámetros de la normalidad, a juzgar por las pruebas específicas de la misma, lo mismo que sucede con la atención. La atención, no obstante, se encuentra alterada, sobre todo en cuanto a funciones de medio- largo plazo se refiere, de donde puede devenir todo el deterioro funcional y cognitivo observado en este caso. Tanto es así, que el razonamiento espacial, aunque alterado, lo hace justo en el límite de ésta.

Por otro lado, el grupo con DCL también presenta a pacientes que, aunque en origen cumplían con los preceptos de inclusión, el neurólogo de referencia posteriormente los clasifica con puntuaciones propias de afectaciones más severas que las requeridas para la presente Tesis Doctoral. En este caso, no obstante, sólo es un caso el que resulta discordante, aunque por razones más extremas que en otros, ya que éste presenta una puntuación GDS de 7 puntos, resultando la afectación funcional más severa (“defecto funcional muy grave”) que puede darse. Llama mucho la atención su MMSE, ya que tan sólo es capaz de responder de manera correcta un ítem del mismo. Así, es obvia su incapacidad a lo largo de toda la evaluación neuropsicológica y

psicológica, ya que puntúa en mínimos en todas las pruebas, a excepción de en el área lingüística, donde no obstante las puntuaciones que ha podido obtener se encuentran 4 desviaciones estándar por debajo de la media esperada. La edad, no obstante, no parece un factor importante en esta afectación, ya que se encuentra dentro de la media muestral.

En el último de los grupos con demencias analizados (el grupo que padece DFT), hallamos 4 casos dignos de análisis, a saber de la puntuación GDS que presentan en el momento de la evaluación. Así, llevaremos un análisis pormenorizado del mismo con el fin de que queden bien descritos los déficits que padecen:

- DFT6: La incapacidad de este paciente es evidente, ya que no puede llevar a cabo de manera satisfactoria ni tareas lingüísticas ni las propiamente mnésicas, en las que obtiene 0 puntos en todos los casos. Las puntuaciones del GDS y del MMSE así lo atestigüan, igualmente (5 y 16 puntos, respectivamente). En cuanto al resto de pruebas, se evidencian déficits ligeros (denominación de colores del Stroop y la subprueba PC del mismo), normalidad relativa en cuanto a nivel atencional (incluida la memoria de trabajo) y puntuaciones normales en cuanto al razonamiento espacial (aunque rozando el límite del déficit) y buenos en cuanto a la visopercepción. Llama la atención en este caso la edad, ya que parece constituir un caso excepcional por su juventud (65 años), a saber de las medias de edad obtenidas. Por ello, este componente, a priori, debiera ejercer un efecto más protector que el que parece estar teniendo lugar.
- DFT9: Un paciente con un rendimiento cognitivo global extremado (puntuación de 6 en el MMSE), al igual que sucede con el funcional (puntuación GDS de 6 puntos). De hecho, es incapaz de llevar a cabo casi todas las tareas que se le encomiendan, llevando a cabo con relativo éxito tan sólo la prueba de dígitos, donde se evidencian aún más las dificultades a nivel atencional. La edad entra dentro de lo que cabría esperar según los parámetros de la muestra.
- DFT13: Con una función cognitiva global ligeramente alterada (puntuación de MMSE de 23 puntos), la función se encuentra alterada en niveles

moderado- graves (GDS de 5 puntos). Las áreas neuropsicológicas evaluadas muestran algunos déficits severos (Stroop en sus tres subtests y la capacidad de razonamiento abstracto medido mediante la subpruebas de matrices), aunque es más llamativa la irregularidad del rendimiento en este paciente, ya que algunos índices evidencian rendimientos incluso por encima de la media (porcentaje de retención de palabras observado en la capacidad de memoria verbal). No obstante, a nivel lingüístico también se evidencia un rendimiento deficitario. La edad del paciente se encuentra ligeramente por encima de la media observada en conjunto muestral.

- DFT17: Las puntuaciones del GDS y del MMSE muestran afectaciones severas- graves (con 5 y 16 puntos, respectivamente), en un paciente que tiene una edad por debajo de la media de edad de la muestra. En cuanto a los resultados neuropsicológicos obtenidos, vemos una clara afectación en el Stroop (en todas las subpruebas) y en el componente mnésico, aunque el déficit a nivel atencional y en cuanto al razonamiento perceptual no es tan pronunciado. El lenguaje y la visopercepción presentan rendimientos por encima de lo esperado, según los baremos de los test administrados.

9.DISCUSIÓN

Como hemos podido observar con anterioridad, el intento de distinguir entre las diferentes demencias degenerativas primarias mediante un perfil de test y escalas neuropsicológicas y psicológicas no es un reto baladí. Queda constatado que a menudo estas patologías toman formas mixtas e incluso tipologías atípicas que dificultan aún más el esclarecimiento de rasgos constatables y determinables de manera clara y rotunda.

Igualmente difícil es la misión de diseñar un protocolo que incluya todos los posibles dominios psicológicos y neuropsicológicos afectados en las demencias, y que además posea a nivel psicométrico todas las bondades en ración suficiente como para permitirnos un diagnóstico certero y eficaz. En este sentido, Cochrane prepara metanálisis acerca de algunos instrumentos muy utilizados en la práctica clínica actual (por ejemplo, del MMSE) con este tipo de enfermedades que verán la luz en un breve lapso de tiempo, si no lo ha hecho ya para la edición y la defensa de esta Tesis Doctoral.

No abundan los artículos, y mucho menos los metanálisis, que intentan establecer en un mismo estudio la comparativa en cuanto al rendimiento cognitivo en las diferentes DDP. Son muchos los dominios que ésta abarca, y son muy variables los resultados que de este tipo de análisis se derivan. Además, generalmente los estudios toman como concepto patológico analizable la demencia en general, sin llevar a cabo distinciones entre primarias y secundarias. Esto puede ser debido a que, como comentan Harciarek y Cosentino (2013), aunque la DFT y otras demencias neurodegenerativas como la EA están caracterizadas precisamente por los cambios progresivos en la cognición y el comportamiento que se dan en un inicio de manera focal y que se derivan naturalmente en deterioros más globales, las personas que presentan estadios moderados son difícilmente diferenciables a nivel diagnóstico.

De esta manera, podemos observar en la tabla 30 cómo Karantzoulis y Galvin (2011) esbozan el patrón de deterioro cognitivo de cada tipo de demencia, donde para el presente trabajo focalizamos nuestra atención en las primeras tres columnas en las que se recogen las diferentes DDPs. Igualmente, la tabla 30 recoge los rasgos característicos y centrales de estas mismas patologías neurodegenerativas, de manera exhaustiva y concisa.

Tabla 30.

Perfiles cognitivos de las causas comunes de demencia

Dominio cognitivo	EA	DCL	DFT (conductual)	Demencia vascular	Depresión
Memoria episódica					
Recuerdo libre	+++	++	+/-	+	+
Reconocimiento	+++	-	-	-	-
Pistas	X	V	V	V	V
Intrusiones	+++	+++	+++	+	+
Memoria semántica (denominación)	++	+	+	+	+/-
Memoria procedimental	-	+	-	+	+
Memoria de trabajo	++	+++	+++	++	
Insight	+++	+	+++	-	-
Atención	++	+++	++	++	+++
FFEE	++ EA típica +++ Variante frontal	+++	+++	+++	++
Habilidades visoespaciales	++ EA típica +++ ACP	+++	-	+	+

+++ Deterioro precoz y severo

++ Deterioro moderado

+ Deterioro ligero

+/- Deterioro en algunos estudios, pero no en otros

- Deterioro no significativo

X No ayuda

V No ayuda

Nota. +++ Los pacientes que padecen la variante frontal de la DFT muchas veces rinden en rangos normales en test diseñados para medir las FFEE en cuanto a memoria de trabajo, planificación, flexibilidad mental, respuestas inhibitorias y formación de conceptos, aunque esto puede reflejar la dificultad para captar funciones específicas del lóbulo frontal en medidas de ejecución estándar.

Fuente: Karantzoulis, S., Galvin, J.E. (2011). Distinguishing Alzheimer's disease from other major forms of dementia. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 11, 1579-1591. doi:10.1586/ern.11.155.

Tabla 31

Características principales de las DDPs

Cause of dementia	Characteristics and clinical and cognitive features
AD	Brain disease that encompasses pre-dementia and dementia phases. Memory changes and AD biomarker evidence required for diagnosis of probable AD. Slow cognitive and functional decline with early loss of awareness. Amnesic and nonamnesic phenotypes
Lewy body dementia	Spectrum of disorders with movement, cognitive, autonomic changes. Includes dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. Early visual hallucinations, muscle rigidity, sleep disturbance. α -synuclein deposits present in neurons
Frontotemporal lobar degeneration	Focal atrophy of frontal and temporal lobes; knife-edge atrophy noted on MRI. Younger onset, changes in personality and behavior, language impairment, strong familial component

Nota. Fuente: Karantzoulis, S., Galvin, J.E. (2011). Distinguishing Alzheimer's disease from other major forms of dementia (p. 19). *Expert Review of Neurotherapeutics*, 11, 1579- 1591. doi:10.1586/ern.11.155.

Además, todo esto se da pese a que a nivel anatómico y funcional las diferencias entre las tres DDP sean, a priori, claras y constatadas. Así lo recogen las figuras 32, 33 y 34, extraídas de Shaik y Varma, (2012) en un estudio reciente en el que intentan establecer patrones neurológicos diferenciadores entre las tres demencias neurodegenerativas primarias, y donde observamos las diferencias en cuanto a la anatomía cerebral consecuencia del padecimiento de éstas (mediante el uso de la RM) y de la perfusión sanguínea (analizada por el SPECT) en estas patologías.

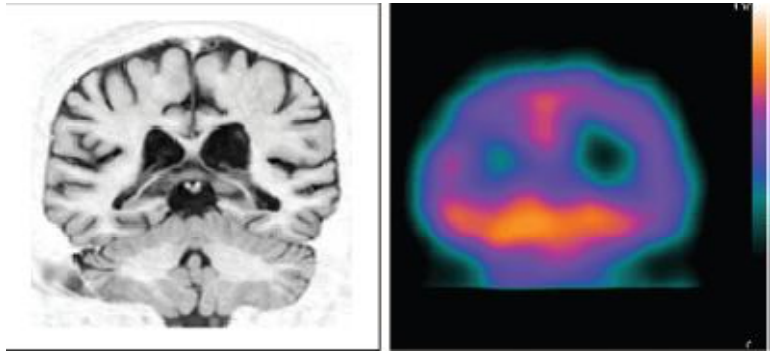


Figura 32. EA. RM coronal (izquierda) e imágenes del SPECT donde se observan la atrofia moderada y la reducción metabólica en las regiones parietales.

Fuente: Shaik, S.S., y Varma, A.R. (2012). Differentiating the dementias: A neurological approach. *Progress in Neurology and Psychiatry*, 16, 11- 18 (p. 16). doi:10.1002/pnp.224.

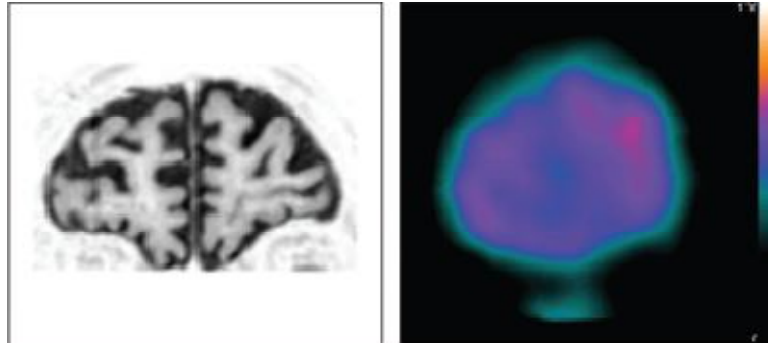


Figura 33. DFT. RM coronal (izquierda) e imágenes del SPECT donde se observa la atrofia severa y la reducción metabólica en las regiones frontales.

Fuente: Shaik, S.S., y Varma, A.R. (2012). Differentiating the dementias: A neurological approach. *Progress in Neurology and Psychiatry*, 16, 11- 18 (p. 16). doi:10.1002/pnp.224.

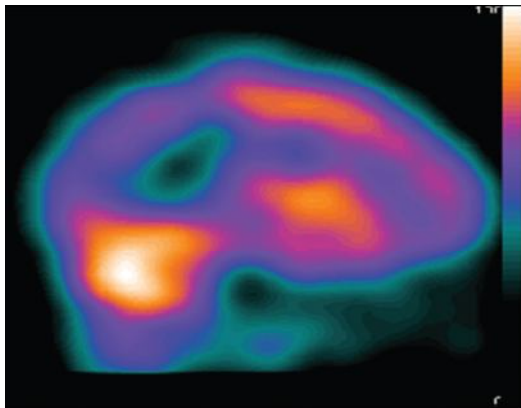


Figura 34. DCL. SPECT sagital donde se observa la reducción posterior de la irrigación sanguínea.

Fuente: Shaik, S.S., y Varma, A.R. (2012). Differentiating the dementias: A neurological approach. *Progress in Neurology and Psychiatry*, 16, 11- 18 (p. 16). doi:10.1002/pnp.224.

Las diferencias, como podemos observar en las diferentes figuras, estriban sobre todo en el área donde se dan los cambios a nivel anatomofuncional, de manera que la EA genera degeneraciones lobulares parietales, la DCL las ejerce a nivel posterior y la DFT, como cabe esperar, en áreas frontales y prefrontales del cerebro. Todo esto, claro está, provoca déficits diferentes, objetivo en el que centramos nuestro foco de atención.

Shaik y Varma (2012) estiman curioso que las demencias no se definieran de manera clásica por los déficits que provocan sino por la localización en la que inciden, como forma de mostrar que el término de manera elocuente ya supone un descriptor suficiente, de manera que hoy en día éstos continúan obedeciendo a los términos originarios aunque recientes manuales sugieran que el término demencia denota un deterioro de todas las funciones cognitivas e intelectuales.

Así, en las últimas tres décadas ha sido creciente el interés de la ciencia y la literatura por diferenciar las diferentes formas de demencias (Dunn, Owen, y Sahakian, 2000; Rossor, 2000), de manera que los enfoques más actuales abogan por ver la demencia como un término netamente genérico que engloba los síndromes neuropsicológicos que acompañan a las enfermedades cerebrales (Snowden, Neary, y Mann, 1996). El hecho de que se pueda hacer realidad la diferenciación clínica de estos síndromes, cada uno de ellos caracterizado por los déficits clínicos identificables que infligen al paciente y que vienen determinados por la localización topográfica cerebral de la patología, es una idea que ha venido entusiasmando a los autores involucrados en esa búsqueda en el ámbito de la investigación contemporánea en demencias (Shaik y Varma, 2012). El análisis neurológico y neuropsicológico profundamente crítico, junto con el uso de técnicas de neuroimagen, ayuda a delimitar las diferentes formas de demencias.

	Alzheimer's disease	Frontotemporal dementia	Vascular dementia	Dementia with Lewy bodies
<i>History</i>	memory loss, spatial disorientation, language failure	early personality change, stereotyped behaviour	mental and physical decline	confusion, physical slowness
<i>Neurology</i>	myoclonus, akinesia, rigidity (late)	early primitive reflexes, occasional akinesia, rigidity	pyramidal weakness, ataxia, pseudobulbar palsy	akinesia, rigidity, myoclonus
<i>Memory</i>	severe amnesia	variable loss	variable loss	variable loss/amnesia
<i>Language</i>	aphasia	adynamic speech, mutism	dysarthria	incoherent, rambling
<i>visuo-spatial function</i>	spatial disorientation	preserved	preserved	spatial disorientation
<i>Perception</i>	primary recognition failure	preserved	preserved	misperceptions
<i>Conduct</i>	appropriate concern	Inappropriate unconcern	appropriate concern	appropriate concern
<i>Mental effort</i>	high	low	slow	slow
<i>Motor skills</i>	impaired spatial configuration	impaired sequencing	impaired sequencing	impaired sequencing/spatial configuration
<i>CT/MRI</i>	hippocampal atrophy	severe anterior atrophy	prominent white matter change/lacune	atrophy
<i>SPECT</i>	posterior	anterior	patchy	posterior
<i>EEG</i>	slow	normal	slow	grossly slow

Figura 35. Características clínicas, neuropsicológicas y de neuroimagen en EA, DFT, demencia vascular y DCL.

Fuente: Shaik, S.S., y Varma, A.R. (2012). Differentiating the dementias: A neurological approach. *Progress in Neurology and Psychiatry*, 16, 11- 18 (p. 16). doi:10.1002/pnp.224.

Cuando la demencia progresa hasta niveles de afectación severos, la diferenciación puede resultar algo más sencilla, aunque a su vez muchas capacidades resultan irremediabilmente deterioradas, hasta el punto de que se cree que en esos momentos pudiera decirse que existe un deterioro cognitivo a nivel global. Empero, cuando el inicio de la patología es relativamente reciente, o el avance de la misma no ha sido suficientemente severa aún, los déficits observables pueden permanecer agazapados o presentarse de manera tan ligera que sean imperceptibles al ojo clínico, y también al instrumento clínico correspondiente, sean cuales sean las propiedades psicométricas de éste. Por tanto, el objetivo de esta Tesis Doctoral resulta una empresa altamente exigente y compleja.

9.1. Hipótesis de trabajo

La muestra de la que disponemos, a priori, ofrece un tamaño suficiente para implementar en ella todos los análisis pertinentes, aunque hubiera sido deseable poder disponer de más sujetos en algunos grupos determinados (sobre todo en los grupos con DFT y DCL) con el fin de reunir un grupo más sólido y con propiedades más robustas de cara al análisis con el resto de grupos. No obstante, la baja prevalencia de demencias como la DCL y la DFT en comparación con casos de EA, e incluso MCI, suponen un hándicap lógico que se corresponde con la escasez muestral en estos grupos, y que se da en muchos estudios.

Por otro lado, resulta lógico encontrar una *edad media* con una distribución que no obedece a patrones de normalidad, ya que cuando hablamos de patologías neurodegenerativas la incidencia de este tipo de enfermedades suele darse en la segunda mitad de la vida, encontrando pocos casos de demencias por debajo de los 60 años. Es por eso que nuestra media de edad ronda los 75 años, que supone el momento donde las demencias, tal y como hemos podido ver, empiezan a cobrar mayores tasas de incidencia, aunque a nivel de prevalencia hemos observado mayores porcentajes de casos cuanto más mayor es la población objeto de estudio, incrementándose por tanto el riesgo de estas patologías a mayores edades. Sea como fuere, el único grupo en el que se observan diferencias en esta variable respecto a las demás es en el MCI, que se diferencia estadísticamente de la EA y el DCL, lo que constituye una prueba más de que ésta puede ser una fase prodrómica de la demencia, acorde con diversos autores (Feldman y Jacova, 2005; Feldman y Kandiah, 2008; Gabryelewicz et al., 2007;

Lambon, Patterson, Graham, Dawson, y Hodges, 2003; Petersen et al., 2001), siendo el MCI la primera fase o la fase inicial de la posterior demencia.

Siguiendo con el efecto de los años, esta vez analizaremos los *años de educación* de la muestra, teniendo con ello un claro termómetro de la reserva cognitiva de la que dispone la misma (Meng y D'Arcy, 2012) y habiéndose demostrado ésta como la mejor variable predictora de la demencia (Mejía, Gutiérrez, Villa, y Ostrosky- Solís, 2004; Meléndez et al., 2013b; Vance y Crowe, 2006) y como la que mayor peso aporta a la puntuación final de la reserva cognitiva (Ramí et al., 2011). Además, por si todo esto fuera poco, es uno de los mejores indicadores en cuanto a la predicción de qué casos de MCI van a llegar a progresar a padecer una EA (Allegri et al., 2010).

Como hemos podido observar con anterioridad, ésta incide sobremanera en la conectividad cerebral, además de provocar una mayor o menor facilidad a la hora de evidenciar la sintomatología clínica propia de las demencias (Bozzali et al., 2015). Nuestra muestra, en este caso, muestra diferencias de reserva cognitiva entre los diferentes grupos de DDP, aunque no sucede así cuando lo que se analiza son los 5 grupos de análisis (demencias, además del grupo MCI y el SDC). Las diferencias, pues, se atenúan cuando analizamos todos los grupos a la vez. El hecho de que el grupo EA presente una menor escolaridad, pudiera suponer una clara prueba de que esta patología aparece, sobre todo, en personas con una baja formación, lo que provocaría también una diferente conectividad cerebral acorde con Bozzetti y sus colaboradores (2015). También es consistente con los hallazgos que revelan que la reserva cognitiva supone una protección hacia los primeros síntomas, aunque cuando la demencia per se se desencadena, el proceso de deterioro se ve acelerado por esta misma circunstancia (Amieva et al., 2014).

Así, no sería casualidad que, aunque a nivel estadístico no se observen diferencias en los años de educación que presentan los diferentes grupos de pacientes con demencias, sea el grupo con EA el que muestre un menor número de éstos, a la par que cuando insertamos el grupo MCI entonces sí se deriven diferencias significativas, siendo curiosamente este grupo el que presenta mayores años de escolaridad. Así, al parecer, el grupo MCI viene resistiendo su conversión a la demencia, gracias en parte al mayor bagaje en el aprendizaje que han adquirido por medio de los años de estudios. No es de extrañar, por tanto, la concordancia con el dato en cuanto a los años de evolución,

donde también observamos mayor tiempo de padecimiento de los síntomas o de inicio de los síntomas en el grupo con EA, aunque los que padecen MCI también presentan evoluciones muy similares, pese a lo que a priori cabría esperar dado que son estadios intermedios entre la normalidad y el envejecimiento patológico (Albert et al., 2011; Wolf et al., 1998). Sea como fuere, coincidiendo con Amieva y sus colaboradores (2014), pudiera ser que nuestra muestra presentara dos grupos claramente diferenciados de EA, donde una porción tendría evoluciones y deterioros que vienen de largo (aunque el problema aquí residiría en que posiblemente no han acudido a consulta hasta mucho después de padecer los primeros síntomas que, por otro lado, tienden a minimizar, tal y como hemos visto en las discrepancias entre paciente y cuidador principal), sobre todo a nivel amnésico y a saber de su alto nivel cultural dado, entre otras cosas, por sus años de escolaridad, y que estarían ahora mismo encuadrados posiblemente en el grupo MCI; por otro lado, los pacientes con EA per se, encuadrados correctamente en el grupo de EA confeccionado para esta Tesis Doctoral, donde se observan menores grados de escolaridad y, presenten una menor evolución, a saber que muestran iguales años en este sentido que el grupo MCI que tenemos. De esta manera, se explicarían los casos de EA que, habiendo sido derivados con puntuaciones GDS y MMSE mucho más “benévolas”, al llegar a la evaluación (normalmente en un lapso medio de 30 días) ya han sufrido un deterioro significativo que les hace estar fuera de los criterios de inclusión que planteamos en el presente trabajo. Dado que en nuestro trabajo sólo disponemos de personas con puntuaciones GDS medias, no sería extraño que muchos pacientes con EA con altas tasas de años de educación hayan pasado de largo en las derivaciones, ya que cuando éstos llegan a consulta ya parecen tener niveles de disfuncionalidad y de deterioro cognitivo incompatibles con la inclusión en nuestro estudio. De esta manera se explicaría, también, que los grupos MCI y EA presenten similares tasas de años de evolución. Todo esto teniendo en cuenta que el grupo con MCI es significativamente menor en edad que el grupo con EA, como cabría de esperar si tenemos en cuenta que el primero supone, al menos en un porcentaje significativo de casos, un grupo transicional hacia la demencia y, tal y como hemos visto, habitualmente hacia una de tipo EA.

Cabe la posibilidad de una explicación complementaria o alternativa, donde, en nuestro trabajo, no hemos profundizado en demasía, pero que cabría reseñar: Para acudir a consulta hace falta un alto grado de insight y de reconocimiento del problema, cosa que marca de manera determinante la muestra de cualquier estudio llevado a cabo

en este ámbito. Atendiendo a este criterio, cabe esperar un grupo MCI algo más afectado por la sintomatología o, cuanto menos, más presionado a nivel ambiental (por parte de la familia, entorno laboral, etc.) de lo normal, y es por ello que acude a consulta. No debemos olvidar, al hilo de esto, que el insight depende en gran medida de los años de escolaridad o, hablando de manera global, de la reserva cognitiva del paciente (Spitznagel, Tremont, Brown, y Gunstad, 2006), por lo que en cierta manera sería coherente encontrarnos con un grupo MCI con un alto grado de escolaridad (significativamente mayor que en los grupos de demencias, como hemos podido observar) pero igual años de evolución. Mientras tanto, en los grupos de demencias los años de evolución son similares pero la afectación es notablemente mayor. Atendiendo a este argumento, no es raro encontrarnos con algunas puntuaciones de la CVRS más bajas que incluso en alguno o todos los grupos de demencias (Rol Físico, Dolor Corporal, Vitalidad, Función Social, Salud Mental, por ejemplo, teniendo en cuenta que el Total Mental tanto del paciente como del familiar se encuentra, cuanto menos, en niveles propios de personas con demencia), siendo el más “cruel” con sus propios déficits y su estado cognitivo general el propio paciente.

Se requieren, no obstante, mayores conjuntos de evidencia empírica y, sobre todo, mayores estudios con muestras más amplias donde se recojan, acorde con Petersen (2011), un mayor número de pruebas que evidencien y describan la evolución de las personas con MCI, así como estudios más específicos donde el objetivo principal, precisamente, sea el estudio del insight y los años de escolaridad, además de la interacción entre ambas, en la manera evolutiva de la patología demente.

Siguiendo en el mismo tipo de análisis de datos, observamos que los *años de evolución* no nos aportan diferencias significativas en cuanto a la gravedad de las demencias que estudiamos en el presente trabajo, ya que mayores lapsos de tiempo desde el inicio de la patología neurodegenerativa no provocan una mayor disfuncionalidad. Queda constatado, por tanto, una vez más, la gran variabilidad que se da en este tipo de trastornos en función de la persona que lo padece, de manera que median variables como los factores de aprendizaje (bagaje cultural, años de educación o reserva cognitiva, profesión principal del paciente, etc.) y experiencia personal y/o tipo de dedicación a las actividades de ocio y tiempo libre. No en vano, este tipo de variables suscitan cada vez un mayor volumen de publicaciones en los últimos tiempos, y pudieran ser el inicio de múltiples terapias estimulantes de cara a prevenir y reforzar la

reserva, sobre todo en grupos de riesgo. En ello se basan las múltiples vacunas y terapias basadas en el ejercicio físico y la medicación que van tomando curso en los últimos años.

El *género* es otra de las variables que, a priori, cabría encontrar causando diferencias, al menos en determinadas variables. No sucede así, y es testimonial la aparición de diferencias estadísticamente significativas en el recuerdo y en el número de intrusiones, pese a que en la literatura ha quedado suficientemente demostrado el papel del género en las diferencias que se hallan en muchas variables (Carter, Resnick, Mallampalli, y Kalbarczyk, 2012; Colombo et al., 2014; Irvine, Laws, Gale, y Kondel, 2012), incluso en fases pródrómicas y tempranas (Pérès et al., 2011). No obstante, en nuestro caso pocas variables se observan en diferencias significativas en base al género del paciente, como es el caso del recuerdo y de las intrusiones, ambas en el dominio mnésico. Así, mientras el recuerdo parece más preservado en el caso de las mujeres, el nivel de confabulación parece también estar por encima del de los hombres. Existen diferencias significativas en otros ámbitos, pero por circunscribirse al análisis de todos los grupos y no ser detectadas estas diferencias en cuanto a los 3 grupos de demencias, con el ánimo de no extender más esta Tesis Doctoral y marcharnos del camino trazado por las hipótesis de trabajo, no entraremos a desgranar. Sólo se explicitan, por tanto, las diferencias significativas obtenidas del análisis de los tres grupos de demencias.

Los problemas de memoria, de hecho, son una característica definitoria de uno de nuestros grupos, la EA, de manera que en un metanálisis reciente (Irvine et al., 2012) se revela una pequeña e insignificante ventaja de los hombres en tareas de memoria. Algunos estudios muestran una memoria inmediata en mujeres sanas mayor en el aprendizaje de palabras (van Hooren et al., 2007), memoria verbal y memoria episódica (Gerstorf, Herlitz, y Smith, 2006). Otros, sin embargo, son incapaces de mostrar diferencias significativas intersexuales en cuanto a memoria verbal (Parsons, Rizzo, van der Zaag, McGee, y Buckwalter, 2005) ni para el aprendizaje demorado de palabras (van Hooren et al., 2007). Por si todo esto fuera poco, algunos otros muestran mejor memoria visual (Proust- Lima et al., 2008), memoria de trabajo (Read et al., 2006) y memoria episódica (Read et al., 2006) en hombres ancianos en comparación con las mujeres. Por tanto, no existen claros patrones en cuanto a la ventaja o desventaja que supone cada sexo, al tiempo que éstas sería de esperar que fueran dependientes de cada tarea. Sea como fuere, el metanálisis llevado a cabo por Irvine y sus colaboradores (2012)

observa una mayor frecuencia de ventajas por parte de los hombres, aunque también muestran una poco labrada evidencia a favor de un nivel más molecular de análisis en la mnesia y en la comparativa entre géneros.

Las evidencias halladas en el presente trabajo contradicen la tendencia general de los estudios, ya que presentan a las mujeres de manera más conservada en el recuerdo, al tiempo que en el resto de habilidades no se hallan diferencias significativas. En cuanto al número de intrusiones del test, se ve que las mujeres tienden a usarlas con más asiduidad, aunque la hipótesis causal de la misma escapan al propósito de este trabajo, ya que no se ha encontrado en la literatura ningún estudio referido única y exclusivamente a estas paramnesias, aspecto en el que conviene profundizar con mayor ahínco y dedicación. El único efecto que tiene, por tanto, sobre nuestro trabajo es el de condicionar el tipo de análisis llevado a cabo sobre estas variables, tal y como hemos podido observar en el capítulo de resultados.

Por su parte, los años de evolución nos hacen pensar que la muestra que tenemos se encuentra en estadíos iniciales de la patología, a juzgar con la horquilla de mayor mortalidad media que nos ofrecen en su metanálisis Todd y sus colaboradores (2013) y que se sitúa entre los 7 y los 10 años después del diagnóstico. Esto les confiere a nuestros pacientes una mayor sutileza a todos los déficits que analizamos, característica o virtud de la que adolecen la mayoría de herramientas de evaluación y diagnóstico en general, pero sobre todo en el área de las demencias en particular. Encontramos un resultado que también coincide con estos autores aunque sólo sea a nivel cualitativo, ya que la patología que presenta una mayor precocidad en la mortalidad es la DFT, dado que sólo encontramos 2 casos con una cantidad de años de evolución de más de 6 años, mientras en el resto de demencias esta cantidad es mayor. A la hora de realizar el análisis, según hemos podido ver, no se observan diferencias estadísticamente significativas, lo que sin duda se explica por las diferencias en los tamaños muestrales de las tres demencias. Curiosamente, en la comparativa de los grupos con deterioro cognitivo a nivel cualitativo no observamos, tampoco, diferencias según estas tablas de contingencia, lo que nos indica en cierta manera que el grupo con MCI constituye, en cierta manera, un grupo de demencia más, con iguales características en esta variable. De hecho, ésta se comporta, en cuanto a los años de evolución, similar a la DFT, lo que no deja de reflejar que ambas tienen su inicio en edades parecidas y se desarrollan con relativa similaridad.

No obstante, no debemos olvidar que existen diferencias entre las variables que miden los estudios a la hora de analizar la mortalidad (lo suelen hacer en años desde el diagnóstico) y nuestra variable, que se centra en describir a vuelapluma, los años que lleva el paciente sufriendo los síntomas desde que se detectaron por primera vez. Esto se dio así dado que el diagnóstico se producía, incluso, en los meses justamente anteriores a la derivación al proyecto, por lo que se vio más rico y productivo recoger esta variable, además de que generaría una mayor varianza y, por ende, expresión estadística. Por tanto, los años de evolución que registramos en el presente trabajo suponen una variable mayor que los años desde el inicio de la patología, para el que suele tenerse en cuenta el momento de diagnóstico. No debemos olvidar que esta variable fue recogida según el recuerdo que el cuidador tenía, por lo que no consiste en una variable totalmente rigurosa, y puede incluso variar por bloques de seis meses a un año, a saber del funcionamiento mnésico de este tipo de personas a la hora de recordar este tipo de eventos.

En algunos casos, no obstante, hemos visto que los pacientes eran derivados en el momento de mayor “ebullición” de la enfermedad, dado que aunque pasaba relativamente poco tiempo desde que eran derivados hasta que se les pasaba la evaluación, en algunos casos éste era suficiente como para provocar un deterioro súbito y rápido a nivel cognitivo y funcional. De aquí deriva la pérdida de parte de la muestra que, pese a acudir a consulta, no pudo ser incluída en el estudio. No obstante, en nuestro caso, estos años de evolución no tienen excesivo efecto ni sobre la funcionalidad ni sobre el estado cognitivo general, o al menos así lo atestigüa la estadística.

Nuestra muestra, a nivel de calidad en cuanto al poder comparativo que ofrece el grupo control, así como el grupo “intermedio” como es el de personas que padecen MCI, parece cumplir con las expectativas. De esta forma, se ven diferencias suficientemente significativas en cuanto a las puntuaciones del MMSE respecto a estos dos grupos en comparación con los grupos con demencias, al igual que pasa en cuanto al estado funcional. El MMSE también diferencia los estados patológicos (grupos de demencias), los intermedios (MCI) y los sanos o sin deterioro cognitivo (grupo SDC o control). No obstante, las puntuaciones del MMSE se declaran incompetentes para distinguir los grupos de demencias mediante este escala, lo que concuerda con la literatura científica, donde se ha evidenciado una incapacidad de ésta para discriminar

demencias de tipo DCL y DFT (Villarejo y Puertas- Martín, 2011), especialmente esta segunda patología (Shaik y Varma, 2012).

Si lo analizamos cualitativamente, observamos a tres grupos de demencias con una media en cuanto a esta escala que sugiere una alteración cognitiva leve, puesto que están en o por debajo de los 23 puntos que se establece como punto de corte entre la normalidad cognitiva y la disfunción a este nivel. Por otro lado, el grupo con MCI se encuentra en puntuaciones medias en el rendimiento cognitivo que resultan normales, aunque la puntuación significativamente menor en el grupo con MCI nos evidencia cierto deterioro cognitivo (aunque no en niveles “patológicos”, que sería cuando sobrepasaría la línea de los 24 puntos), al igual que sucede con las puntuaciones del GDS. La distribución de los perfiles cualitativos obtenidos desde la puntuación tanto del MMSE como del GDS resultan diferentes cuando analizamos los cinco grupos del estudio, al igual que pasa en cuanto a la comparativa entre los cuatro grupos con deterioro cognitivo, lo que le confiere aún mayor fiabilidad y calidad.

De igual manera nos sucede con el test de *Stroop*, el cual evidencia deterioros cognitivos relativamente severos, mientras no nos permite detectar la sutil diferencia existente entre cada una de las demencias degenerativas primarias. Aquí, como ya sucediera con el MMSE, observamos que el grupo con MCI puntúa a caballo entre la normalidad (tanto según el test como según el grupo control) y los grupos con un comprobado deterioro cognitivo general. De esta manera, supone un estadio intermedio entre ambos estados a nivel cognitivo (con demencia o cognitivamente sano) en el que cada persona se situaría en una localización concreta del *continuum* que suponen la patología y la normalidad, constatándose como estaciones de inicio y fin del estado cognitivo general.

Por otro lado, el análisis de las puntuaciones del *GDS* nos muestra que, una vez más, no puede distinguir los diferentes grupos con demencias, aunque sí diferencia al grupo intermedio (MCI) y, más aún, al grupo sin ningún deterioro cognitivo (SDC).

El análisis pormenorizado de las puntuaciones de cariz cualitativo del *GDS* nos muestra una mayor frecuencia de personas con EA con tasas significativas de deterioro funcional (y se da de manera estadísticamente significativa en comparación con otros grupos con demencia), al mismo tiempo que en el espacio diametralmente opuesto nos

encontramos con las personas del grupo control, quienes apenas padecen disfuncionalidades a saber de la puntuación de esta escala. El grupo MCI, una vez más, se muestra como un estadio intermedio entre los grupos de demencia, los cuales representan la patología, y el grupo control, que se presuponen relativamente fuera de la misma. Estas diferencias no se observan en el análisis de las puntuaciones brutas del GDS, donde aunque el grupo con DFT puntúa de manera significativamente más disfuncional (seguida muy de cerca por el grupo con EA), no se evidencian diferencias estadísticas.

Así, vemos que instrumentos tan ampliamente utilizados como son el MMSE y el GDS sirven para una identificación grosera del estado general tanto a nivel cognitivo como funcional de la persona evaluada. A nivel general y cualitativo, sí que vemos cierta tendencia de los grupos con EA y DFT a padecer mayores disfuncionalidades y más severos deterioros cognitivos, pero en el detalle interindividual, estas diferencias se diluyen y se requiere de otros recursos para llevar a cabo la diferenciación. Por tanto, una vez detectado y constatado el estado disfuncional y de deterioro cognitivo en el paciente, estos instrumentos de nada nos sirven para el trazo más fino y preciso que requiere el discernimiento de las diferentes demencias. Al parecer, sucede de diferente manera en otros tipos de demencias como puede ser la demencia vascular (Paul et al., 2002), donde el GDS ha demostrado ser un instrumento suficientemente sensible y específico al clasificar hasta el 87 % de los pacientes con este tipo de demencias, aunque cabe poner en tela de juicio este estudio por su escaso tamaño muestra, además de que cuenta con personas con mayores déficits funcionales y cognitivos. Instrumentos generales a parte, esto nos hace ver que necesitaremos cuestionarios y test muy específicos y que tengan cualidades psicométricas suficientemente buenas como para discernir pequeñas diferencias.

9.1.1. Hipótesis de trabajo 1- 5

Entrando en la parte central de esta Tesis Doctoral, hallamos el pilar básico de ésta: Las *variables neuropsicológicas*. Sabemos, a día de hoy, la importancia vital que adquieren la historia, la manera de inicio de ésta (insidiosa o aguda), la progresión, las fluctuaciones y la evolución en este tipo de patologías neurodegenerativas (Shaik y Varma, 2012), aunque en nuestro caso, pese a que el deseo y proyecto inicial era complementar la foto fija que la presente tesis recoge con un seguimiento longitudinal,

los recusos no posibilitaron tal fin. Por tanto, nuestro objetivo se centra precisamente en observar esa foto e intentar distinguir dentro de ella las diferencias estáticas que suceden.

De esta manera, vemos que, pese a utilizar variables que analizan la mayoría de los dominios cognitivos, a simple vista el dominio que más ayuda nos dispensa a la hora de discriminar las diferentes demencias es el *mnésico*. Pero no todos los subíndices obtenidos muestran diferencias intergrupales significativas suficientemente sensibles, sino dos de las funciones más idiosincrásicas en estas demencias a saber de la presencia de la EA dentro de las DDPs: El recuerdo y el reconocimiento. El déficit que más potencia discriminatoria tiene en las DDPs son estas dos, de manera que la peor parada siempre resulta la EA. Hemos de tener en cuenta, no obstante, que estos dos subíndices suponen, en cierta manera, los indicadores más puros y específicos de todos cuantos se analizan, ya que recogen el rendimiento de funciones que se encuentran psicométricamente bien aisladas y pueden medirse de manera específica, sin requerir de otras funciones que habitualmente se deterioran en estadios más tardíos de las DDPs (a excepción hecha, claro está, de funciones más globales y que responden casi genéricamente a cualquier exigencia cognitiva). Tal es así, que vemos cómo la demencia que mejor responde a ambos subíndices es la DFT, que en algunos casos (en las variantes lingüísticas, como hemos visto en la introducción) pueden ver mermado su rendimiento en estas tareas, pero no por falta de capacidad a la hora de almacenar y recuperar la información, sino por la incapacidad de denominar y ser lingüísticamente fluidos que les caracteriza. Dentro de las conjeturas propias que pudieran ayudar a construir futuras herramientas de evaluación, y con suficiente reserva que éstas exigen, es posible que si esta tarea tuviera una presión en forma de segundos para responder, las dificultades del grupo con DFT se mostraran más floridas.

Así, vemos cómo de manera primaria, el primer déficit que se observa a la hora de distinguir las diferencias DDPs se encuentra en el área mnésica, donde el recuerdo y el reconocimiento del material (en nuestro caso verbal) previamente almacenado nos muestra un grupo EA significativamente más incapaz en estadios iniciales que el resto de grupos con demencias (Weintraub, Wicklund y Salmon, 2012), y la manera en que esta incapacidad se da es, coincidente con la literatura (Varma et al., 1999), por la nula habilidad de retención que caracteriza a esta patología neurodegenerativa. Ésta, se

relaciona con patología de áreas mediales- temporales (Shaik y Varma, 2012), propia de lesiones corticales, tal y como hemos visto con anterioridad.

El hecho de que ninguna otra variable nos muestre, de manera estadísticamente significativa y contundente, ninguna diferencia neta entre los tipos de demencias, nos lleva a pensar que, en estadios iniciales de las DDPs, la más fácilmente distinguible con el “simple” vistazo del rendimiento neuropsicológico pudiera ser la EA y, de manera genérica, los déficits propios del área temporo-medial. Cabe destacar que en estas áreas es donde se ubica el hipocampo, una de las estructuras sobre la que recae el “ataque” inicial de los déficits en las demencias, dado que es en éste sobre el que comienzan a imbrincarse los ovillos neurofibrilares propios de la EA y sobre la que mayores proporciones de reducciones estructurales resulta en estadios iniciales (Hong et al., 2013). Y es precisamente esta estructura la más estrechamente relacionada con la memoria, ya que juega un importante papel en la consolidación de la información en la conversión de corto a largo plazo, así como se encuentra envuelto en tareas relacionadas más complejas, como el aprendizaje y la memoria de almacenamiento (Maiti, Singh, Mallick, Muthuraju, y Ilavazhagan, 2008). No es extraño, como veíamos anteriormente, que se haya constatado el inicio de la afectación en la corteza entorrinal lateral, puerta de entrada al hipocampo y donde se ubican las neuronas más sensibles a los cambios nocivos del tau y de la precursora amiloidea (Khan et al., 2014). Los cambios en lenguaje, praxia, habilidad visoespacial y funciones ejecutivas vendrían en momentos posteriores a cuando se hizo nuestra evaluación, a saber de la propagación posterior de la patología neurodegenerativa a áreas temporales, corteza cingulada posterior y finalmente, el neocórtex (Drago et al., 2011).

Por otro lado, aunque algunos instrumentos no nos sirvan para diferenciar entre las varias demencias, sí nos permiten establecer un diagnóstico diferencial entre demencia, MCI y sujeto sano. Así, todos los datos arrojados por los índices del test *Stroop* nos hacen concluir que los pacientes con demencia tienen puntuaciones más bajas en la automatización de la lectura y en el control de los procesos automáticos de la lectura y la denominación. No obstante, cabe destacar que los MCI también evidencian haber perdido, al menos en parte, estas habilidades, ya que también presentan rendimientos significativamente diferentes (y menores) a los SDC; no resulta así en el índice de “interferencia” ($\chi^2=0.061$; $p=.805$).

Las pruebas *lingüísticas* también nos permiten distinguir los diferentes estadios de deterioro cognitivo, a saber de su capacidad para discernir el proceso de demencia, MCI y normalidad relativa a nivel cognitivo. Así, tanto la denominación como la fluidez se ven reducidas en el inicio del proceso de deterioro cognitivo (MCI), y aún en mayor medida cuando el deterioro cognitivo atraviesa la frontera cognitiva y se adentra en el territorio de las demencias.

En cuanto a las pruebas de dominio *mnésico*, se observan numerosos subíndices que arrojan diferencias estadísticamente significativas entre las demencias, el MCI y los sujetos SDC. Así, nuevamente el “Recuerdo” y el “Reconocimiento” nos ofrecen valores estadísticos suficientemente válidos para distinguir los diferentes subtipos de DDPs, pero también para diferenciar éstos de procesos de deterioro cognitivo más ligeros como es el MCI, además de la normalidad en esta área. Por si esto fuera poco, la memoria a corto plazo (“A1”), el “contraste 2” (que constata la diferencia de información residual entre los momentos anterior y posterior al proceso de interferencia que ejerce la lista B del test), la capacidad de “recuperación” y el “porcentaje de retención” suponen indicadores fiables a la hora de discernir los grupos de demencias del que padece MCI y el grupo SDC.

La capacidad *atencional* parece ser otra variable que nos ofrece una relativa posibilidad de distinguir entre los diferentes grupos, concordante con estudios recientes (Kawai et al., 2013; Ramlall, Chipp, Bhigjee, y Pillay, 2014), aunque en este caso observamos resultados que nos invitan a interpretar la prueba de dígitos (sobre todo en su subprueba de “dígitos directos”) con cierta cautela, ya que en este caso las personas con MCI (posiblemente hipervigilantes en una tarea en la que se les presupone suficientemente competentes) puntúan incluso por encima de los grupos de demencias, pero también del grupo SDC. Resulta más fiable la medición de la memoria de trabajo donde, en este caso sí, la capacidad de discernir entre demencia, MCI y SDC es estadísticamente evidente. Tanto es así, que transmite esta capacidad al total de la prueba de dígitos y la convierte en un índice capaz de constatar diferencias estadísticamente significativas entre las demencias, el MCI y el grupo SDC. No obstante, la mayor capacidad estadística de los dígitos inversos supone una buena razón para tener éstos más en cuenta en la confección de un protocolo diagnóstico en esta área. Además, debemos tener muy presente la manifiesta influencia de la edad en este tipo de variables, la cual parece sobre todo influir hasta los 60 años, edad a partir de la

cual la influencia se estanca y permanece inalterable (porque sufre en cierta manera la “máxima saturación”) en edades posteriores (Kumar y Priyadarshi, 2013).

El *razonamiento espacial*, como hemos podido observar, también nos ofrece suficiente capacidad para discernir entre los diferentes bloques de deterioro cognitivo que hemos confeccionado en este estudio: Las demencias, el grupo con MCI y los sujetos SDC. Empero, pese a las diferencias cualitativas observadas, no se evidencian suficientes diferencias a nivel estadístico que nos permitan distinguir entre las diferentes DDPs, todo y ello pese a que, como podemos ver, las personas con EA rinden por debajo en ambas tareas de razonamiento espacial y capacidad de visopercepción. En este caso es importante tener en cuenta y neutralizar sobre todo el efecto de la edad, pero también de los años de escolaridad en tareas que no midan de manera pura el razonamiento espacial (como por ejemplo una tarea de matrices) o la visuopercepción (que suele implicar la acción de tareas de razonamiento espacial, en si mismas, por lo que resultan más difícilmente mesurables de manera pura y diferenciada), razón por la cual es posible que en este caso las diferencias no hayan resultado suficientemente significativas hasta el punto de convertirse en significativas.

La construcción de los *dominios* nos permite poder hilar más fino, ya que obtenemos diferencias significativas en todos ellos, aunque requeriremos siempre controlar los efectos de los años de escolaridad y la edad del paciente, a saber de la necesidad de llevar a cabo análisis ANCOVA que hemos observado. Esta es una práctica habitual en la clínica, donde los cuestionarios reciben ingente cantidad de esfuerzo en cuanto a la elaboración de sus baremos, objetivo hacia el cual van encaminados proyectos recientes como el denominado “proyecto NEURONORMA” (Peña- Casanova et al., 2012), aunque la validez metodológica del mismo pudiera provocar un encendido debate por el “escaso” tamaño muestral. Así, las pruebas que más se usan en la práctica clínica (alguna también se ha utilizado en nuestra evaluación, como el Test de Stroop) tendrían una adaptación más “justa” gracias a estos trabajos y vendrían a controlar el efecto del género, los años de educación (gran parte de la reserva cognitiva, como hemos podido observar) y la edad del paciente.

Observando los dominios cognitivos, vemos que la EA es la que peor rendimiento obtiene a nivel general. Por tanto, pudiéramos aseverar que es ésta la demencia con mayor afectación a nivel neuropsicológico y, por ende, la que permite una

más precoz y más fiable identificación en estadios iniciales, o al menos para la que nuestros instrumentos resultan más capacitados para detectar. No obstante, observamos la habitual confusión diagnóstica existente entre la EA y la DFT (que hemos observado ya en los análisis y que analizaremos y discutiremos con mayor profusión más adelante), que ya se lleva observando mucho tiempo y sobre la que los criterios diagnósticos aún no han implementado soluciones (Forman et al., 2006; Hodges et al., 2004; Knopman et al., 2001 y 2005; Méndez et al., 1993; Varma et al., 1999). Los criterios diagnósticos tienen una buena sensibilidad y especificidad (más del 80 %) para distinguir entre pacientes con EA y pacientes sin demencias, pero su capacidad de distinguir pacientes con EA de aquellos que padecen alguna otra demencia es poco precisa (entre el 23 y el 88 %), según Ballard y sus colaboradores (Ballard et al., 2011). Por tanto, los criterios diagnósticos según están contruidos actualmente, según hemos podido constatar, no son capaces de distinguir por sí solos las diferentes DDPs, aunque lo que sí discriminan con gran tino es la existencia o no de una demencia.

Esto nos hace pensar que quizás, más que patologías específicas en el área de las demencias, pudiéramos hallar patrones de deterioro primario, al menos en estadios iniciales, que es el foco de nuestro estudio. Quizás, lo que se halle detrás de esta claridad diagnóstica que sólo sucede en el dominio cognitivo no sea otra cosa que la sensibilidad clínica hacia déficits a nivel mnésico, en contraposición a otros déficits que, quizás, pasan más desapercibidos o incluso sobre los que el conocimiento social no está tan extendido y existe tanta concienciación. Con esto, es posible que dentro de este grupo de pacientes que, a saber de su rendimiento en el MMSE es diagnosticado de una demencia en estadio inicial, a nivel primario sea porque tiene déficits mnésicos en el recuerdo y el reconocimiento del material aprendido de manera inicial, mientras personas con déficits en otros dominios, pasaran desapercibidos o incluso no llegaran a acudir a la consulta. Además de esto, debemos tener en mente la escasa sensibilidad de la que disponen las herramientas clínicas actuales para discriminar a las personas con deterioro cognitivo no- amnésico. De esta forma, otros patrones de déficits (por ejemplo de las funciones ejecutivas) se muestran u objetivan mediante test y cuestionarios con una mayor lentitud o en un estadio patológico más evolucionado de lo que sucede con el componente amnésico, ya que se encuentran, quizás, en mayor medida mediados por factores que precisamente, se han visto que diferencian a menudo los distintos tipos de demencias, como son la edad o los años de escolaridad, o incluso por el “simple” hecho

de que el mnésico suponga el dominio cognitivo más “discapacitante” al comienzo de la disfuncionalidad. Todo esto podría devenir de la especial sensibilidad a las patologías *tau* que muestran las estructuras temporo- mediales (Karantzoulis y Galvin, 2011), sin dejar de lado ni olvidarnos de los cambios estructurales que las personas con MCI parecen padecer en regiones del lóbulo anteromedial temporal (donde se encuentra, entre otras estructuras, el anteriormente mencionado hipocampo) incluso varios años antes de la aparición de los primeros síntomas clínicos *per se* (Smith et al., 2007), al igual que sucede en el caso de la EA (Smith, Andersen, Gold, y Alzheimer’s disease neuroimaging initiative, 2012).

En consonancia con lo dicho, podemos aseverar que tenemos una población con MCI tendente a evolucionar hacia la demencia de tipo EA, dado que si observamos el rendimiento mnésico constatamos claros déficits. Podríamos enclavar estos casos, siendo rigurosos, en el ámbito del MCI de tipo amnésico (Petersen, 2004). Empero, algunos ya evidencian déficits no sólo en el dominio mnésico, sino también en algún otro (en las funciones ejecutivas como la atención o la inhibición, en el componente lingüístico, o el razonamiento espacial, entre las variables que hemos medido en la presente evaluación), por lo que pudieran ser denominados como personas con MCI de tipo multidominio (Petersen, 2004). De esta manera, observamos un recuerdo por debajo de dos desviaciones típicas (con una puntuación estandarizada de 7,65 puntos de media), como claro síntoma de la dificultad por procesar y consolidar la información a corto plazo. Este dato es especialmente importante, ya que cuando una persona acude al servicio ambulatorio de neurología, a menudo es diagnosticado de MCI como forma de mantener en observación o en un “estado preventivo” la patología o los síntomas que padece (lo que en muchas codificaciones diagnósticas puede observarse como el “deterioro cognitivo en estudio”). Así, como podemos observar en el análisis pormenorizado de casos, son numerosos los sujetos de este grupo que presentan dificultades generalizadas en este ámbito, aunque también pueden evidenciarse casos en los que no se halle alterado ninguno o un número poco significativo de índices de las pruebas neuropsicológicas del protocolo, o en el que los resultados obtenidos deban ser tomados con cautela y observar la evolución, a saber de la incongruencia del patrón de deterioro en las funciones neuropsicológicas halladas. El porcentaje de personas con MCI que presentan deterioros en este dominio y, sobre todo en esta capacidad, supone un buen motivo de análisis para futuros trabajos que se deriven de la presente Tesis

Doctoral, dado que excede de los objetivos principales de ésta y supondría un aumento sustancial del volumen, además de la complejidad hasta límites inmanejables, de los análisis: El nivel molecular podría ser un interesante y complejo estudio posterior, aunque nos centraremos en el nivel molar.

Abriendo un inciso en este punto, cabe destacar el hecho de que, pese a las recomendaciones de los últimos criterios diagnósticos correspondientes al MCI actualmente (Petersen, 2007), y que ya estaban vigentes en el momento de inicio del presente trabajo, ninguno de los pacientes con MCI derivados al presente estudio traían indicado de manera aparejada el tipo de MCI que padecían, a saber del tipo de deterioro cognitivo que padecían (amnésico o no- amnésico) y de la extensión del mismo (de dominio único o multidominio).

Al hilo de las funciones mnésicas, cabe observar que el WMS-III ofrece, en el caso de algunos índices, una insuficiente sensibilidad, a saber de los subíndices de contraste y su traslación a puntuaciones estandarizadas, donde el mínimo que se puede obtener son 9 puntos que representa una relativa normalidad mnésica. No es poco habitual el efecto techo o suelo en muchas pruebas, y en este caso tenemos un claro ejemplo del primero.

En otro orden de cosas, a nivel lingüístico también vemos a una población con demencia más deteriorada de lo que se muestran tanto el grupo con MCI como el grupo control. Empero, se siguen sin observar diferencias estadísticamente significativas entre las diferentes demencias, todo y cuando se sabe que algunas variantes tanto de la EA como de la DFT cursan con trastornos a este nivel (Barr y Brandt, 1996; Hutchinson y Mathias, 2007; Pasquier et al., 1995). No sólo esto, ya que se ve que el grupo con EA se encuentra, en general, en niveles patológicos a nivel de la fluidez verbal. Era de preveer la influencia de la variable edad en esta variable (Acevedo et al., 2000; Buriel, Fombuena, Bohm, Rodés, y Peña- Casanova, 2004; Casals- Coll et al., 2013; Kempler, Teng, Dick, Taussig, y Davis, 1998), aunque, según los mismos autores, cabría esperar también la influencia de variables como los años de educación y el sexo, que no se da en nuestro caso.

Es importante hacer notar la diferencia hallada entre los grupos SDC y el MCI, ya que supone otra evidencia más de que este último se encuentra a medio camino entre

los grupos de demencias y la normalidad a nivel cognitivo, visto que se distingue tanto del grupo con SDC como que provoca diferencias estadísticamente significativas cuando se inserta este grupo al de demencias, que por si solas no generan suficiente variancia diferencial. Hablamos, en este caso, de un grupo MCI con una acusada lentitud en la fluidez verbal en relación a la población general, en dos grupos que precisamente no se diferencian entre sí por los años de escolaridad, como hemos podido observar. Debemos recordar que la fluidez verbal proviene, en gran parte, de las funciones ejecutivas (Ruiz, Moratilla, y Llanero, 2011), además de las funciones propias del lenguaje, mostrándose las funciones ejecutivas, sobre todo, alteradas en esta población con MCI, hasta el punto que han demostrado incluso una mayor capacidad discriminante que la que tienen instrumentos generalmente utilizados como el MMSE (Sager, Hermann, La Rue, y Woodard, 2006)

Hasta ahora, queda palpable la construcción epistemológica de la demencia a lo largo de un *continuum*, donde se encontrarían en un extremo los primeros síntomas de disfunción cognitiva y al otro una curva asintótica que podría alargarse hasta deterioros cognitivos más y más profundos cada vez, sin un fin concreto al menos a priori. De esta manera, no parece haber una constatación clara de cuáles pueden ser los déficits cognitivos más profundos, ya que parece que cada paciente sólo llegaría hasta un punto de ese camino, donde la asíntota termina por romperse en el momento de confluir con la muerte de la persona que la padece, momento en el que el deterioro global está tan extendido que las capacidades parecen ya no tener importancia alguna ya. A lo largo de ese camino, los autores han confluído en marcar algunas estaciones, con una localización topológica difusa y poco clara, por donde todos los pacientes pasan a no ser que la muerte les sorprenda previamente: CIND, MCI y demencia (Petersen et al., 2001; Hsiung et al., 2006). Y es en un punto de entre dos de esas estaciones, el MCI y la demencia, donde los cambios comienzan a ser específicos y ligados a un tipo de demencia determinada, o incluso a un conglomerado conformado por 2 tipos de demencias (Toledo et al., 2012). Finalmente, la demencia termina por evolucionar hasta límites donde el deterioro global es generalizado, y donde discernir los dominios cognitivos más y menos alterados resulta, cuanto menos, una tarea titánica.

Resulta curioso encontrarnos con que es precisamente la DFT la que más precozmente comienza a mostrar *síntomas neuropsiquiátricos*, siendo la que mayores tasas de agitación, irritabilidad y conducta motora aberrante presenta, con diferencias

estadísticamente significativas respecto al resto de demencias en todas ellas. Podríamos aseverar así, que esta demencia se muestra más sensible a este tipo de manifestaciones en estadios iniciales, usualmente relacionadas con trastornos externalizantes o como reacción o mecanismo de defensa frente a la aparición de diferentes trastornos o enfermedades. Es un fenómeno que ya se ha evidenciado en múltiples estudios, donde se ven porcentajes altos de personas que padeciendo una DFT muestran cambios conductuales (Chow et al., 2009; Hodges et al., 2004; Méndez, Lauterbach, Sampson, y ANPA Committee on Research, 2008; Raskovsky et al., 2011).

Todo esto ocurre pese a que, como antes hemos mencionado, al mismo tiempo observamos un alto porcentaje de casos en los que se hace casi imposible la distinción entre la DFT y la EA. No obstante, en la forma típicamente conductual de la DFT, los cambios en este área son notables (Perry y Hodges, 2000), y se dan más frecuentemente en la DFT (Chow et al., 2009), todo y ello aunque los cambios en los criterios diagnósticos llevados a cabo recientemente hayan abierto sobremanera la variabilidad de los síntomas conductuales iniciales (Raskovsky et al., 2011). Al fin y al cabo, ambas demencias tienen afectaciones parecidas a nivel neuropsiquiátrico (Chow et al., 2009) y no es rara la confusión diagnóstica e incluso el solapamiento entre los síntomas de una y otra demencia (Hutchinson y Mathias, 2007). Todo ello pese a la relativamente clara diferenciación en cuanto a la afectación estructural de una y otra patología, donde también apreciamos ciertas áreas de solapamiento.

No debemos obviar, por otro lado, la influencia de los años de evolución en síntomas neuropsiquiátricos que, en nuestro caso, puede observarse en ámbitos tales como la desinhibición. Esto nos da una clara muestra de que desde el mismo momento de la aparición de la demencia comienzan a invadirse ya no solo las competencias cognitivas, sino también los ámbitos conductuales y de la personalidad, de manera que la persona que la padece va perdiendo control sobre sí mismo y sobre sus manifestaciones hacia el exterior. Tanto es así, que el propio grupo con MCI ya muestra más afectación diferencial en algunos de los síntomas de lo que lo hace el grupo control, como muestra de la alta sensibilidad conductual y, por ende, a un mayor padecimiento psiquiátrico y de patologías en esta área a la que predispone per se el padecimiento de una demencia. Realmente, sucede así en áreas como la agitación, donde además de las diferencias evidentes entre los grupos con demencia, cuando en el análisis introducimos el grupo con MCI éstas se neutralizan y diluyen, como clara muestra de la paridad entre

demencias y MCI en este síntoma. No obstante, a la hora de comparar aisladamente el grupo con MCI con el SDC, entonces volvemos a tener dos rangos claramente diferenciados, con el primero padeciendo más síntomas.

Pero no sólo sucede en síntomas iniciales o reactivos al padecimiento o al inicio de patologías, sino que también se observan datos muy esclarecedores en síntomas importantes y graves como lo son las conductas motoras aberrantes. Es obvio que en este caso el grupo con MCI no debe sufrir aún este tipo de síntomas, a saber de su aparición en estadios más tardíos del desarrollo de la patología, pero éste supone otro punto diferencial entre las demencias, de manera que en este caso son las personas con DFT las más perjudicadas en este ámbito, aunque las que padecen EA también las sufren en cierta manera.

Los síntomas internalizantes como son la depresión y la apatía también muestran diferencias entre ambos grupos, posiblemente como fenómeno reactivo al hecho de disponer de una menor capacidad cognitiva (en este punto debemos recordar que el diagnóstico de MCI implica no sólo la aparición de quejas subjetivas de deterioro en algún área cognitiva, sino también la constatación objetiva de éstas, por lo que el déficit cognitivo en el momento de la evaluación y el deterioro cognitivo si lo observamos desde el plano evolutivo han tenido efectivamente lugar) o, cuanto menos, ante la merma en estas capacidades que el paciente experimenta.

Algunos síntomas neuropsiquiátricos como son la agitación, desinhibición, irritabilidad y la conducta motora aberrante, pueden ejercer un papel importante a la hora de distinguir la presencia o no de algún trastorno en el paciente que se analiza. Esto deviene del hecho de que éstos sean capaces de distinguir la presencia o no de deterioro cognitivo, a saber de las diferencias observadas en el análisis llevado a cabo entre todos los grupos. Esto resulta consistente con estudios recientes (Ford, 2014; Rockwood et al., 2015), los cuales también han observado diferencias en los síntomas neuropsiquiátricos en consonancia al estadio de la patología en la que el paciente se encuentra.

Por todo lo visto con anterioridad, queda claro que la intervención sobre las personas con demencia no debe hacerse sólo desde el ámbito de la rehabilitación neuropsicológica (aunque sea en esta área donde la patología tiene efectos más

demoledores y espectaculares en el más estricto sentido de la palabra), sino que debe incluir, teniendo en cuenta la posibilidad que ofrezca la capacidad de introspección, una psicoterapia que ayude a minimizar el efecto intrusivo que este tipo de enfermedades tiene sobre áreas de la personalidad. Como observamos en el momento de la evaluación de la CVRS (que analizaremos más pormenorizadamente dentro de poco), ésta se ve claramente afectada por la aparición de la demencia, de manera que provoca sentimientos, conductas y una manera de afrontar la vida que provoca una bajada en la calidad con la que los pacientes viven y afrontan, a menudo, sus últimos años de vida. Debemos recuperar en este punto el efecto devastador que producen los síntomas neuropsiquiátricos en las personas con demencia, en las cuales provoca un mayor y más virulento declive cognitivo (Montejo et al., 2013; Montenegro et al., 2013; Rosenberg et al., 2013), un deterioro que, debidamente tratado, puede retardar sobremanera la transición a fases de demencia (Rosenberg et al., 2013). Tal es el dato que la evaluación neuropsicológica puede ayudarnos a esclarecer las causas y efectos de los déficits observados, de manera que incluso en un estudio se ha llegado a constatar que en el 3,7 % de la muestra total del mismo el deterioro cognitivo venía explicado por la patología de base (Luna- Lario et al., 2014); este es un porcentaje de pacientes que, en una unidad de neurología sin neuropsicólogo alguno, hubiera pasado desapercibido o, lo que es peor, mal diagnosticado y, por ende, tratado.

Cabe no olvidar la gran importancia que tienen las herramientas o habilidades como el *insight* o la capacidad de introspección, cuyo deterioro en estas patologías resulta incuestionable (Aalten, Van Valen, Clare, Kenny, y Verhey, 2005). Éste provoca que haya ciertos pacientes que, aunque padezcan notablemente déficits a nivel cognitivo, sean capaces o no de reconocerlos y darles una explicación biológica, en contraposición a las posibles disquisiciones contra la propia persona que una persona con alta exigencia pueda hacerse. De esta manera, personas con una buena capacidad de insight que atribuyen el deterioro y los posibles déficits que padezca, buscará consulta y una más rápida intervención sobre éstos; mientras tanto, una pobre capacidad de introspección hará que un paciente pueda llegar en un estado más evolucionado a consulta, habiéndose incluso deteriorado en un lapso de tiempo mucho menor y con síntomas psiquiátricos mucho más exacerbados y violentos. Todo esto viene estrechamente ligado al concepto de reserva cognitiva que hemos tratado anteriormente, ya que, el insight y la reserva cognitiva son dos conceptos íntimamente ligados, como

hemos podido observar (Spitznagel et al., 2006), aunque el insight sigue siendo una habilidad que puede entrenarse y/o mejorarse mediante psicoterapia.

Por todo esto, es necesario construir baremos que tengan en cuenta los años de evolución de la patología, además de la propia edad y el género del paciente, tarea harto complicada si tenemos en cuenta que, además, la evolución de la enfermedad supone un fenómeno muy heterogéneo y que varía en demasía de persona a persona, y ni qué decir tiene si lo miramos de patología a patología. A esto contribuyen proyectos como el anteriormente mencionado NEURONORMA (Peña- Casanova et al., 2012). Además, algunos autores recientes (Maruta et al., 2011) han enfatizado la necesidad de construir consensos entorno al uso de una batería de instrumentos unificada en el caso de las demencias. En la misma línea están estudios actuales donde mediante metanálisis se intenta establecer los test y protocolos más eficientes en cuanto a sensibilidad y especificidad a la hora de evaluar a las personas con patologías neurodegenerativas (Bossers et al., 2012; Alegret et al., 2013).

En otro orden de cosas, no es extraño que los clínicos de atención primaria sean especialmente reacios a llevar a cabo un diagnóstico en el área de las demencias (Todd et al., 2013), de manera que, por ejemplo en el Reino Unido, éstos derivan a todos los pacientes con un posible deterioro cognitivo a un servicio especializado en memoria, donde se les evalúa y diagnostica de manera específica y especializada (Todd et al., 2013). Tanto es así, que un metanálisis reciente (Mitchell, Meader, y Pentzek, 2011) cifra en tan sólo un 73,4 % los casos de demencias debidamente identificados, al tiempo que se identifica el 75,5 % de casos sin demencia. Además, existe una sensibilidad del 62,8 % en cuanto a los casos de deterioro cognitivo detectados. Este estudio también centra su foco de análisis en el grupo MCI, donde halla una correcta identificación de sólo el 44,7 % de los casos.

Y es que si entramos de lleno en el análisis de la hipótesis de trabajo nº 6, donde intentamos identificar un protocolo o al menos aquellas pruebas que más nos ayuden a discernir entre las diferentes DDPs, observamos que las variables clínicas no nos serán de gran ayuda, a saber de los criterios diagnósticos clínicos, la puntuación del GDS y el MMSE. Estos instrumentos vienen siendo utilizados, como ya hemos visto, en la mayoría de evaluaciones en demencias a día de hoy. De esta manera, el MMSE, nos permite poder distinguir muy poco y de manera poco fiable en cuanto a las diferentes

demencias, de forma que supone la EA la patología que más puede beneficiarse de la aplicación de esta prueba, dado que el 55,6 % de las personas pueden verse “diagnosticadas” mediante el MMSE. El resto de patologías ofrecen incluso una especificidad menor, hasta el punto de que la DFT no puede distinguirse mediante este test. Es más, un porcentaje nada desdeñable de casos diagnosticados de MCI ofrecen rendimientos más propios de personas sin deterioro cognitivo que los esperados dados sus déficits. Por tanto, este instrumento no nos ayudaría a distinguir los casos con MCI, en los que la única manera de diagnóstico posible pasaría por una evaluación neuropsicológica completa.

Se pone, una vez más, en relevancia el papel del neuropsicólogo en la unidad de demencias y, más de manera más genérica, en el servicio de neurología de cualquier hospital o centro ambulatorio (De Noreña y Ríos, 2007; Luna- Lario et al., 2014; Maestú, 2011). Nuestro sistema nacional de salud no solo no ofrece estos servicios actualmente, sino que tampoco prevee la incorporación de éstos al espacio sanitario público.

A pesar de todo esto, un análisis conglomerado compuesto por el diagnóstico, la puntuación GDS y la MMSE pueden orientarnos en cierta manera, basándonos en algunas pruebas concretas, en la realización del diagnóstico. De esta manera, sí observamos cómo los pacientes con DFT tienen mayores problemas en el test de Stroop, ya que un porcentaje muy amplio puntúa siempre por debajo de la mediana del conjunto de pacientes que hemos analizado. Por tanto, este test sería necesario a la hora de llevar a cabo un diagnóstico diferencial y podríamos decir que, con una gran probabilidad, los bajos rendimientos en el mismo pudieran estar indicándonos una mayor probabilidad de que la demencia que estamos evaluando sea de tipo frontotemporal. No obstante, debemos atribuirle un mayor poder discriminatorio al subíndice de “colores”, a juzgar por su estadístico discriminante. El problema que hayamos en este test es su escasa especificidad, ya que sólo clasifica correctamente el 39,2 % de todos los casos, pese al gran tino que ofrece en la DFT (62,5 % de casos). Es más, vemos un porcentaje muy corto de personas con MCI que se ven bien clasificadas, lo que pudiera hacernos pensar que es un test válido en estadios donde el deterioro ya sea marcado, y en menor grado en patologías con una afectación más inespecífica como pueden resultar la EA (sólo un 13,2 % de casos está bien discriminado). De hecho, vemos un buen rendimiento de las personas con MCI en este test, a juzgar por las funciones centroides de los grupos. Por

tanto, aunque el grupo con DFT supone el más claramente discriminado en este test, y éste resulta válido (aunque limitado), debe ser usado en combinación con otros test que puedan aportar un mayor grado de especificidad al diagnóstico.

En cuanto al test de función *lingüística*, observamos un mayor porcentaje de personas con deterioro en la función denominativa en el caso de las personas con EA (81,8 %), de manera que la que presuponíamos tendría una muestra más deteriorada en este ámbito, como es la DFT por su variante lingüística, presenta rendimientos por encima de la mediana en general y supone la demencia con menores tasas de deterioro en esta prueba. He aquí una nueva muestra de la difícil línea fronteriza a trazar entre las DFT y las EA, ya que en algunos casos la afectación de una invade el espacio de competencias de la otra. Aún y todo, esto es acorde con Hutchinson y Mathias (2007), quienes llevaron a cabo un metanálisis encaminado a intentar determinar qué test distinguían mejor entre las demencias de EA y DFT, entre los que no se encontraban tests del dominio lingüístico.

Este test nos ofrece una sensibilidad suficiente a la hora de discriminar los diferentes grados de afectación, a saber de las etapas de sujetos sanos, MCI y demencia, pero lo hace en su subtest de fluidez, donde las diferencias entre el grupo con MCI, SDC y las demencias resultan estadísticamente significativas. No obstante, el análisis de la función discriminante nos orienta a usar la denominación como variable discriminativa más potente entre las diferentes demencias, pero con una capacidad para ello bastante baja (35,6 %). Por tanto, la fluidez puede orientarnos en el padecimiento o no de la demencia, aunque es la denominación la que mejor nos indica en qué sentido se desarrolla esa demencia o de qué tipo pudiera ser, todo ello aunque parezca, a juzgar por la situación de cada patología en la jerarquía de rendimientos, que la EA se viera deteriorada en un amplio porcentaje de casos (83,3 %), a diferencias del resto de las DDPs del estudio.

En cuanto al dominio *mnésico*, el cual hemos constatado como el más importante en la práctica general y, por consiguiente, también en nuestro trabajo, nos encontramos con el índice de “Recuerdo” señalando un porcentaje alto de casos de EA (83,72 %) rindiendo por debajo de la media de pacientes con algún deterioro cognitivo. Además, observamos que éste supone una gran influencia en cuanto a la puntuación del MMSE, ya que observamos que los que presentan algún tipo de deterioro cognitivo

general en gran parte padecen déficits en este índice (79 % y 69 % de los casos, en consonancia al grado de deterioro en el MMSE). De esta forma, casi el 57 % de casos de EA vienen siendo discriminados de manera correcta por esta variable, lo que se traduce en el hecho de que la afectación primaria en esta área indica con ese porcentaje de probabilidades el diagnóstico de EA. No obstante, la heterogeneidad de las restantes DDPs hace que el índice de discriminación general entre los grupos con algún grado de deterioro cognitivo caiga hasta el 47 % de los casos, que resulta a todas luces insuficiente en la práctica clínica. De hecho, pese a que observamos que el grupo con SDC presenta un buen nivel cognitivo, según el análisis discriminante basado en la mnemonia vemos que un 23 % de éstos deberían ser concienzudamente evaluados, ya que parecen presentar algún tipo de deterioro cognitivo, hasta el punto de que el 16 % de éstos se comportan como si padecieran DCL y casi el 7 % como personas con MCI.

Dentro de este dominio, no todos los índices tienen aportaciones equivalentes a los modelos de correlación canónica, ya que se ha observado que los índices de “recuerdo” (nuevamente, tras haber sido advertida como un índice con capacidad para diferenciarse de manera estadísticamente significativa en las distintas DDPs) y “retención” suponen valores discriminantes mayores. De esta forma, este análisis vuelve a señalar a las personas con EA como las que peor rendimiento en “recuerdo” tienen, cosa que no pasa con la “retención”, en la que destacan de manera negativa las personas con DFT. Volvemos a observar, una vez más, cómo ambas patologías vienen mostrando síntomas solapados, que incluso en el caso de la segunda (al menos en estadios tempranos) no se le presuponen a priori, como hemos podido observar en la introducción. Resulta a priori incongruente e incoherente observar dos índices con una interrelación tan marcada señalando hacia direcciones tan opuestas, lo que solamente pudiera explicarse por medio de la afectación de mecanismos de deterioro diferenciales, de manera que el recuerdo fuera más permeable a déficits más próximos a la capacidad de almacenar la información (y, por ende, más relacionado con la habilidad mnémica), mientras que la retención estuviera en mayor medida asociado a la posterior habilidad para recuperar esa información almacenada (y, por consiguiente, más cercana a déficits de las funciones ejecutivas). Esto vendría a constatar los resultados de algunos autores (Frisch et al., 2013; Glosser et al., 2002). No obstante, resulta difícil pensar en una capacidad de operatividad tan molecular y detallista en un test que mezcla tantas habilidades cognitivas que interactúan de manera conjunta para la ejecución de la tarea

que se requiere, pese a su buena capacidad de discriminación entre personas con deterioro cognitivo y personas SDC. Además, Frisch y sus colaboradores (2013) nos invitan a reflexionar acerca de este tema concluyendo que la DFT y la EA no pueden distinguirse mediante pruebas de memoria, pero que además este intento puede provocar que en la práctica clínica ambas patologías se confundan diagnósticamente. Tanto es así, que debemos recordar en este punto que previamente ya se han descrito casos de DFT asociados a daño en áreas hipocampales (Grossman et al., 2007; Hatanpaa et al., 2004), así como variantes frontales de la EA (Johnson et al., 1999), por lo que en algunos casos ya resulta difícil distinguir entre ambas patologías dada la base etiopatogénica subyacente.

Las *funciones ejecutivas*, pese a que la literatura nos indica que pudiera ser un dominio suficientemente sensible y específico en el área de las demencias (Baudic et al., 2006; Crowell, Luis, Vanderploeg, y Schinka, 2002; Johns et al., 2009; Karantzoulis y Galvin, 2011; Ramlall et al., 2014), nos ofrecen unos valores discriminantes con poca potencia, sobre todo en lo que al Test de Colores Stroop se refiere, pese a que ya se ha demostrado su eficacia a la hora de distinguir entre algunas de las demencias degenerativas primarias (Johns et al., 2009). No obstante, Razani, Boone, Miller, Lee, y Sherman (2001) ya advertían de que en ciertas demencias y en estadios iniciales, en este dominio no se apreciaban suficientes diferencias como para resultar estadísticamente significativas.

El subtest de “Dígitos”, en su puntuación total resultante de la suma de “dígitos directos” y la de “dígitos indirectos” (“dígitos totales”), sólo nos ofrece información relevante en los casos con un notable déficit cognitivo generalizado.

Cuando analizamos de manera aislada el test de Stroop, a diferencia de cómo sucede con el estudio llevado a cabo por Johns y sus colaboradores (2009), éste no nos facilita la discriminación del rendimiento entre los diferentes grupos. Sumado el test de dígitos, dado que el índice de “dígitos indirectos” supone, como hemos podido observar, una medida de la memoria de trabajo, y el de “dígitos directos” de la función atencional, ambas a su vez formando parte de las funciones ejecutivas, el análisis sólo cambia en la dirección del déficit, ya que apenas se gana en capacidad de discriminación, y en lo que se gana parece que la EA tiene mucha influencia dado que en cierta manera podríamos

aseverar que en este modelo sólo cabría rendir de dos formas: Como un paciente afectado de posible EA o como un paciente sin EA.

En las últimas décadas, el estudio de los déficits neuropsicológicos en las demencias se está encaminando hacia el análisis de variables que hasta ahora no estaban tan manidas en esta área, como pueden suponer aquellas relacionadas con la habilidad visoespacial (Alegret et al., 2012; Rizzo, Anderson, Dawson, y Nawrot, 2000). Ésta supone una de las primeras funciones en deteriorarse en las primeras fases de la EA (Mendez, Mendez, Martin, Smith, y Whitehouse, 1990; Quental, Brucki, y Bueno, 2013). Es por ello que en este trabajo hemos querido recoger esta habilidad con el fin de observar y analizar su comportamiento de cara a poder ser un rasgo distintivo interdemencias. No obstante, en nuestra muestra no se ofrecen demasiadas garantías de discriminación entre los cinco grupos de demencias, a no ser en el grupo de EA, donde el porcentaje de casos correctamente asignados es suficientemente elevado (70,5 %), aunque lejos de niveles de calidad suficientes para la práctica clínica. Aquí, también tendríamos dos grupos de rendimiento: Las personas con un rendimiento en esta área propio de la EA y aquellos que no rinden como tal, formando un grupo más heterogéneo en el rendimiento. Así, cuando el objetivo de la evaluación supone ver el posible padecimiento o no de un deterioro cognitivo por parte de un sujeto, o incluso cuando pretendemos diferenciar el grado de deterioro con el fin de establecer un diagnóstico diferencial entre un patrón de rendimiento de una persona con MCI y una con EA, estas pruebas sí son suficientemente válidas. No obstante, debemos tener en cuenta que en esta área, las personas con MCI se comportan de manera heterogénea, de manera que ofrecen numerosos patrones de rendimientos diferentes. Es en el grupo de EA donde se dan los rendimientos más bajos en esta prueba, con un porcentaje de padecimiento de EA en el caso de rendimientos deficitarios suficientemente alto (63 % en el caso de la prueba de cubos y el 79 % en el caso de las matrices), mientras las personas que padecen sólo un deterioro cognitivo de tipo ligero (MCI) no suelen ver comprometidas las habilidades de razonamiento visoespacial y visoconstructiva. De este modo, podemos aseverar que la prueba de matrices nos ofrece un índice más fiable a la hora de poder distinguir una EA de cualquier otra demencia o incluso MCI.

El GDS supone un instrumento muy inespecífico, con una capacidad de distinción de demencias muy bajo, perjudicando sobre todo al grupo con EA que es quien, a tenor del rendimiento de esta prueba, muestra perfiles diferentes a los de su

propia patología. La DFT, en este caso, tiene un porcentaje relativamente alto de casos que muestran rendimientos acordes a su patología, coincidiendo además que es este mismo grupo el que menores puntuaciones (y por tanto una mayor disfuncionalidad) evidencia. El grupo con MCI, en la mayoría de los casos, también puede distinguirse gracias a esta escala.

En otro orden de síntomas y variables, encontramos que los *síntomas neuropsiquiátricos* pudieran aportarnos (al menos en cuanto a algunos subíndices de estas pruebas) algunos datos relevantes y útiles en la práctica clínica. De esta manera, el modelo construido se compone de la puntuación del NPI (y sus subíndices), así como de la puntuación de depresión del cuestionario *Geriatric Depression Scale*. Aunque el análisis nos informa de que es la puntuación total del NPI el índice más significativo, éste no tiene la suficiente capacidad de discriminación a saber de su gran inespecificidad para discriminar a los sujetos en base a la demencia que padecen.

Analizando uno a uno los diferentes síntomas neuropsiquiátricos comprendidos dentro del NPI, sólo algunos resultan suficientemente significativos a la hora de poder llevar a cabo un análisis de sus rangos promedios. Entre estos, destaca la agitación, la cual ofrece información acerca del grupo con DCL, de modo que éste tiende a no estar agitado al menos en estadios iniciales. No obstante, tanto la EA como la DFT muestran una heterogeneidad en sus casos que no permite dibujar una tendencia general a padecer, o no, este tipo de síntomas. En cuanto a las diferencias que provocan los diferentes grados de afectación cognitiva general, hallamos que cuanto más profundo es éste, menores tasas de agitación se observan, posiblemente como muestra de la poca conciencia de déficits que estos pacientes suelen mostrar y, por ende, el menor despliegue de mecanismos de defensa o “resistencia” ante el deterioro.

De manera similar sucede con la conducta motora aberrante, donde es el grupo con DCL el que sale mejor parado como tendencia general al padecer menores tasas de síntomas en este índice. En este caso, la disfuncionalidad supone un marcador completamente fiable de la presencia o no de estos síntomas, ya que una disfuncionalidad más severa provoca la aparición de éstos.

Cabe destacar la precocidad con la que comienzan a aparecer los síntomas en este sentido, vista la presencia de déficits neuropsiquiátricos incluso en el grupo con

MCI. Así, además de una mayor tasa sintomatológica general, observamos mayores índices de agitación, depresión y apatía. Pudiéramos considerar estos tres síntomas como aquellos con una mayor probabilidad de alteración en las fases más incipientes del deterioro cognitivo, por lo que el continuo control y medida de éstas pudiera resultar una manera fiable de constatar inicialmente la presencia clínica de los primeros síntomas cognitivos.

9.1.2. Hipótesis de trabajo nº 6

Hemos visto cómo otras variables, como la CVRS, inciden sobremanera en la cognición del ser humano, además de sobre otras variables importantes (Banerjee et al., 2009). Por ello, existe cada vez un mayor consenso a la hora de analizar e intervenir sobre este tipo de variables como *conditio sine qua non* para procurarle la mejora clínica y en el bienestar personal de cualquier patología, especialmente en el caso de las demencias, hasta el punto de que se presentan con una importancia similar a la que se les suele conferir a variables incontestables como son la cognición o la conducta (Rabins y Black, 2007; Whitehouse, 2000). Por si todo esto fuera poco, existe un estudio reciente donde se ha constatado que la actuación aislada sobre la cognición no hace mejorar la CVRS (Bosboom y Almeida, 2014) por lo que se requieren intervenciones más amplias e integrales con el fin de intervenir no sólo en la salud física y directamente psiquiátrica del paciente, sino también su bienestar psíquico, que a su vez incidirá directamente sobre el bienestar de las personas de su entorno.

No obstante, pese a ser una variable que empieza a cobrar especial importancia, aún queda por construir suficiente conocimiento científico a su alrededor, de manera que el mayor hito en ésta supone el hecho de poder constatar de manera inequívoca y fehaciente la validez o no de la aplicación de este tipo de cuestionarios sobre el propio paciente. Igualmente, resulta interesante el ejercicio de analizar y comparar las diferentes perspectivas que asumen tanto el paciente como su cuidador principal respecto a una variable que resulta a todo punto subjetiva. La aportación de este trabajo camina en ese sentido, ya que además de observar la validez de este tipo de variables en la práctica clínica (máxime utilizando un cuestionario fácil y rápido de aplicar en el día a día, como es el SF-12, dada su brevedad y múltiple información que facilita), pretende poner un punto de luz sobre la discrepancia que se da entre ambos actores.

Son pocos los estudios que se han llevado a cabo en esta área en el caso de las demencias, por lo que éste resulta especialmente pionero y útil a la hora de poder orientar en futuras investigaciones más profusas en el área. En la presente Tesis Doctoral, la avanzada edad ya provee per se de una particular idiosincrasia a nuestra muestra en lo que a CVRS se refiere, dado que ésta decrece de manera natural a medida que vamos cumpliendo edad, y especialmente en edades avanzadas (Esteban y Peña et al., 2010). Además, cabría esperar una DCL más mermada en este sentido, posiblemente debido a la mayor incidencia de casos de florida sintomatología que provoca esta demencia degenerativa primaria (Banerjee et al., 2009). Debemos tener en cuenta que, recientemente, se ha descubierto el hecho de que el cuidador parte de su propia CVRS para juzgar la del paciente (Arons, Krabbe, Schölzel- Dorenbos, van der Wilt, y Olde, 2013), lo que deviene en la recomendación de que el propio cuidador sea sometido a una evaluación en algunos trastornos o variables que se ven generalmente alteradas (ansiedad, depresión, etc.) como forma de intentar neutralizar su tendencia innata a incluir la autovaloración de su CVRS en la evaluación del de los demás. Por tanto, la opinión del cuidador en este ámbito nunca puede ser un sustituto de la del propio paciente, sino un complemento matizador de la opinión de éste (Arons et al., 2013).

Comenzando por los análisis comparativos entre los diferentes grupos del presente trabajo, observamos cómo la Función Física y el Rol tanto Físico como Emocional suponen variables que nos ayudan a diferenciar entre los diferentes grupos de demencias, aunque en el último caso sólo nos sirva cuando la opinión sobre el CVRS proviene del propio paciente. En el resto de subíndices, las diferencias son estadísticamente significativas desde ambos puntos de vista. Entrando más en detalle, observamos cómo, efectivamente, las personas con DCL son las que mayor deterioro sufren en cuanto a la Función Física, a diferencia de cómo esperaríamos que rindieran los diferentes grupos a saber de la disfuncionalidad (puntuación del GDS) que muestran a los ojos del propio neurólogo. De esta manera, el grupo con EA mostraba peor capacidad funcional, aunque, paradójicamente, en cuanto al índice de Función Física es el grupo que mayores puntuaciones obtiene, por delante incluso de grupos como el MCI y el SDC, y de igual manera desde el punto de vista de la persona afectada como del cuidador del mismo. La explicación de ésta la podemos encontrar en el hecho de que, como hemos visto con anterioridad, la EA resulta una patología especialmente temible y cuyo nombre “asusta” y prevee serios deterioros cognitivos y personales a nivel global y

desde el principio. Por lo tanto, el estigma de la patología puede llegar a pesar hasta el punto de que una persona con EA se vea más competente de lo esperado, además de que trate de negar y sobrecompensar, como hemos observado con anterioridad, los déficits inherentes a la enfermedad. Así, el familiar se vería también contagiado con esta cognición, de forma que ve a una persona que preserva sus facultades y capacidades en estadios iniciales cuando en realidad cabría esperarse una merma de las mismas. En el caso de las personas con DFT y DCL no sucede así, dado el escaso conocimiento social de éstas, además de los evidentes signos de deterioro que suponen los síntomas psiquiátricos que éstas provocan.

De igual manera sucede en el subíndice “Rol Físico”, donde las diferencias observadas se comportan como en el caso de la “Función Física”.

Llama poderosamente la atención el hecho de que no se evidencian diferencias estadísticamente significativas en las áreas mentales, a saber del deterioro que claramente sufren las personas con demencia, lo que sin duda ha de achacarse al hecho de que las personas de nuestra muestra no presentan aún un cuadro severo de deterioro, a saber del estadio inicial en el que se encuentran. De esta manera, su salud mental, de la que forma parte su rendimiento cognitivo, no se vería especialmente mermado, aunque a nivel físico, donde se encuadran síntomas psiquiátricos externamente más visibles, sí se puedan constatar signos. Tanto es así, que precisamente las demencias más deterioradas en este sentido son aquellas que, según la literatura, más síntomas en este sentido provocan, como son la DFT y la DCL (Ballard et al., 2004), además de la variante conductual de la EA (como hemos visto con anterioridad), incluso hasta el punto de que llegan a ser síntomas que ayudan en la distinción de las diferentes demencias (Ferman et al., 2013).

Aunque es obvia la etiología multifactorial de los síntomas neuropsiquiátricos en las demencias, entre ellos se encuentran, además de los cambios a nivel estructural del cerebro, las necesidades físicas y las patologías en este ámbito (por ejemplo, las infecciones del tracto urinario), el propio dolor (Lyketsos et al., 2006). De esta manera, no resulta extraño la mediación del dolor en la percepción de la CVRS se refiere, sobre todo al nivel de la “Función Física” (Husebo, Ballard, Fritze, Sandvik, y Aarsland, 2013). Por tanto, el dolor pudiera ser una de las variables que estuviera generando el déficit en esta variable, que por otro lado pudiera estar representado precisamente por

síntomas de irritabilidad e hiperreactividad (AGS Panel on Persistent Pain in Older Persons, 2002), presentes en gran magnitud en nuestra muestra con DFT. De sobra conocida es la relación entre los síntomas neuropsiquiátricos y el dolor (Ahn y Horgas, 2013), que a su vez se ven relacionadas con la función física del propio paciente (Lin, Lin, Shyu, y Hua, 2011).

La presencia de una menor CVRS en ciertos subíndices nos hacen constatar la presencia de procesos psicológicos internos en los pacientes con demencia, todo y ello a pesar de la baja tasa sintomática en algunos dominios. Esto supone otra prueba de la inoperancia de los criterios diagnósticos además de los cuestionarios más usados en los síntomas de este tipo, dado que aunque es obvio el suceso de eventos psiquiátricos en los pacientes, no se muestran con nitidez. De hecho, aunque es obvia la general aparición de síntomas psicóticos positivos en la DCL, lo que resulta uno de los criterios diagnósticos principales, en nuestra muestra las personas diagnosticadas de esta patología no muestran en absoluto síntoma alguno en este sentido. Resulta, por tanto una contradicción en sí misma, lo que nos invita a reflexionar acerca de los procesos diagnósticos que se llevan a cabo en estas patologías hoy en día, además de que se lleven a cabo estudios que se centren en analizar los parámetros estadísticos que provocan este tipo de diagnósticos. De esta manera, analizar uno a uno los criterios diagnósticos que llevan a la constatación clínica de cada una de las demencias degenerativas primarias resulta uno de los objetivos primarios y urgentes en el ámbito de la neurología, ya que de lo contrario el error en los diagnósticos y, por ende, en el tratamiento prescrito resulta prácticamente inevitable.

El profesor Martínez- Lage (1998) ya advertía hace muchos años de las limitaciones de los criterios diagnósticos, aludiendo para ello a Cummings y Khachaturian (1996), y señalando a las indicaciones operativas como uno de los mayores errores de éstos. Incidía en la necesidad de que los criterios y definiciones fueran más “finos, más eficientes y eficaces, estableciendo incluso la especificidad diagnóstica respectiva de los datos clínicos, de neuroimagen y neuropsicológicos hasta que no se disponga de marcador diagnóstico enfermedad por enfermedad” (Martínez- Lage, 1998, p.32). Los avances han permitido que en demencias como la EA, la cual resulta la más analizada y estudiada por la comunidad científica actualmente, se tengan hoy en día nuevos criterios diagnósticos basados en biomarcadores, tal y como preveía Martínez- Lage (1998). No obstante, aunque éstos han mejorado la sensibilidad y

especificidad diagnóstica, los parámetros de calidad aún quedan lejos de una buena capacidad de discriminación (Bloudek, Spackman, Blankenburg, y Sullivan, 2011; Ivanoiu et al., 2015). Además, la mejoría diagnóstica se experimenta sobre todo en cuanto a poder discriminar los casos con demencia de las personas sanas o incluso con MCI, mientras la capacidad de discriminar las diferentes demencias degenerativas primarias deben esperar, al menos, a la evolución de la patología. Esto se debe, al menos en parte, al hecho de que en algunas patologías ya se haya constatado una enorme heterogeneidad patológica, la cual dificulta la identificación de los diferentes posibles fenotipos. Pero no solo esto, ya que además es inevitable que en los grupos control que se construyen de manera experimental se cuelen personas que pudieran estar en la fase preclínica de estas demencias, contaminando y sesgando sobremanera los resultados que se obtienen (Guerreiro et al., 2015).

A día de hoy, se sigue trabajando por encontrar aquellos criterios o signos más efectivos a la hora de discriminar los diferentes tipos de demencias, pero también de los diferentes subtipos dentro de cada demencia (Chare et al., 2014; Dubois et al., 2014; Rascovsky et al., 2011; Seelaar et al., 2011), donde la neuroimagen y la genética cobran especial relevancia, además de la ya presente neuropsicología.

En cuanto al objetivo secundario planteado en la presente tesis doctoral en torno a la CVRS, observamos un gran acuerdo entre pacientes y familiares, provocado en gran medida por el estadio inicial en el que éstos se ubican. Así, los acuerdos se dan en más subíndices y de manera más fiel que lo que se da en personas sanas en la mayoría de los casos. No obstante, cabe reseñar que éstos no se dan por igual en todos los ámbitos, ya que, como cabría esperar, a nivel psicológico existen más diferencias de las que se dan a nivel físico. Por tanto, aunque deben tomarse con cautela y reserva, en los estadios iniciales de las demencias, podemos aseverar que tanto la opinión del paciente como la del cuidador valen lo mismo, aunque a medida que el parámetro que queremos medir supone un mayor procesamiento íntimo y subjetivo, aunque valiosa la opinión del cuidador debe tomarse como un complemento a la del paciente.

Además, observamos cómo la pérdida en la CVRS en el caso de una medida general como pudiera suponer la “Vitalidad” en el grupo MCI supone una discrepancia estadísticamente significativa, de manera que al parecer los cuidadores observan a la persona con MCI como más vital de lo que él se percibe. Esto resulta significativo a la

hora de poderse generar síntomas y, como consecuencia, patologías del estado del ánimo, de manera que estudios complementarios nos deberían posibilitar observar si estos pacientes sufren mayores tasas de ansiedad y estrés de lo que pudieran padecer otros enfermos, por ejemplo. Además, es importante e interesante analizar más en profundidad este fenómeno, de manera que observemos cómo se da la relación entre paciente y cuidador, máxime si tenemos en cuenta que uno de los síntomas que más influencia tiene sobre la discrepancia supone el estado funcional. Éste, se supone, debiera permanecer intacto en las personas con MCI, al contrario de cómo observamos en nuestro trabajo, donde al parecer es uno de los causantes de la diferente discrepancia que observamos, a diferencia de en patologías como el Alzheimer, donde el conocimiento sobre la misma resulta habitual y, en consecuencia, existe una mayor previsión de deterioro tanto por parte del cuidador como por parte del paciente.

El análisis de las discrepancias no nos ofrece ninguna información adicional cuando el foco de atención se centra única y exclusivamente en las demencias, algo que no resulta extraño si tenemos en cuenta que los pacientes que estamos analizando se encuentran en estadíos iniciales de las patologías que padecen y, por tanto, aún no sufren en toda su extensión las dificultades que éstas provocan.

9.1.3. Hipótesis de trabajo nº 7

Recientemente se ha ido desarrollando el concepto de la “Sobrecarga del Cuidador”, así como de los instrumentos que nos sirven para medirlo. De esta manera, en los últimos años se han validado múltiples instrumentos, algunos de ellos han sido validados para uso en el idioma castellano (Crespo y Rivas, 2015). Sea como fuere, éste sigue siendo el cuestionario por excelencia en muchos casos en cuanto a la medición de la sobrecarga de las enfermedades, y más específicamente en cuanto al ámbito de las demencias, se refiere (Crespo y Rivas, 2015).

En lo que a nuestro trabajo se refiere, pese a encontrarnos con un grupo con DFT cuyos cuidadores principales resultan cualitativamente más sobrecargados, a nivel estadístico no se observan diferencias. Esto resulta la consecuencia de analizar grupos con un grado de deterioro ligero, a saber del estadío inicial en el que se encuentran, además de la disfuncionalidad moderada que presentan a nivel general. Además, la extensa gama de tipologías de cuidadores que integran la muestra de cuidadores de los

sujetos analizados nos hacen perder especificidad y ganar en heterogeneidad, lo que a su vez redundaría en la validez estadística de esta variable. Y es que se ha comprobado la influencia de múltiples variables en la sobrecarga del cuidador, en la que no interfieren sólo aquellos atributos propios del enfermo, sino también del cuidador, y de manera muy significativa, como sucede con la forma de afrontar las demandas del familiar al que cuida (García- Alberca et al., 2013).

Es interesante, precisamente, remarcar la estrecha asociación existente entre esta sobrecarga del cuidador y los síntomas conductuales que acabamos de observar, de manera que el estilo de afrontamiento del cuidador también incide sobre éstos, además de que la agitación que hemos visto se halla presente en nuestra muestra, también provoca una mayor sobrecarga en el cuidador, pudiendo llegar a ser uno de los ingredientes más fundamentales de ésta (Özel- Kizil, Altintas, Bastug, Durmaz, y Altunöz, 2014). Por tanto, ambas variables, cuando observamos estadíos moderados y/o avanzados, interactúan de manera considerable.

9.2. Conclusiones generales y líneas de futuro

Tal y como podemos apreciar en el apartado de resultados, la EA supone la demencia que provoca el mayor deterioro a todos los niveles y sobre muchos de los dominios cognitivos. Así, la memoria supone, a excepción de la procedimental, el área cognitiva más perjudicada por la acción de este tipo de enfermedades neurodegenerativas. Al mismo tiempo, la neuroimagen evidencia claramente patrones disfuncionales y atróficos dispares en la comparativa entre las tres demencias degenerativas primarias. Por otro lado, hoy en día comienza a hablarse con suficiente propiedad y rigor acerca de éstas distinguiendo claramente el deterioro y el cambio personal que generan, teniendo cada una de los tres rasgos muy marcados y diferenciales. Esto permite, a la luz de la evolución, etiquetar correctamente el diagnóstico en muchos casos. Cabe resaltar, no obstante, que en muchos casos existen combinaciones patológicas tan complejamente ovilladas que se hace imposible la detracción de cada componente y el efecto que ejerce cada uno sobre el cuadro psicopatológico. Al margen de todo esto, la distinción de las diferentes demencias degenerativas primarias (DDP) se encuentra en fase terminal y pronto será una realidad, con ayuda de los ahora imprescindibles biomarcadores.

Con todo esto, nuestra muestra no permite apreciar con total nitidez y rotundidad la idiosincrasia de cada DDP. El objetivo de la presente Tesis Doctoral, por tanto, quizás resultara excesivamente ambiciosa y pretenciosa. Empero, otra muestra con déficits más severos hubiera provocado problemáticas metodológicas en otro sentido, como por ejemplo la escasa elaboración de herramientas diagnósticas y de evaluación, que puedan ser sensibles a cambios en fases de deterioro severo (efecto suelo mediante, por ejemplo) o la escasa posibilidad de evaluar a sujetos con déficits globales que provocan notables disfunciones personales y una severa dependencia. De esta manera, la distinción de los diferentes dominios y capacidades cognitivas dentro de una disfuncionalidad global suele convertirse en una tarea harto complicada. Sea como fuere, las herramientas de evaluación y diagnóstico existentes hoy en día vienen centrando su foco en intentar juzgar capacidades cognitivas aisladas, mientras en la vida común la habilidad de dichas capacidades cognitivas es inevitable. Todo esto sin tener en cuenta que, además, éstas fueron creadas y “programadas” con el fin de medir el daño cerebral, de manera que no son suficientemente capaces de detectar pequeños déficits. A todo ello no ayuda, en ningún caso, la estructuración de los test neuropsicológicos, además de la extensión de la batería diagnóstica necesaria para un buen proceso evaluador, añadiendo fatiga a la cognición del paciente/voluntario y atenuando con ello la verdadera capacidad del mismo.

Así, la mnemonia resulta una de las funciones para las que tenemos mejores y más sensibles formas de medida, fiel reflejo del hecho de que sea en esta área en la que mayores tasas de afectación suelen presentar los pacientes con DDP. Otros dominios (por ejemplo, las funciones ejecutivas), relativamente nuevos y con un recorrido aún corto, resultan además extremadamente complejos de evaluar, así como tienen hoy en día umbrales de diferencias mínimamente perceptibles altos. Resulta obvia la necesidad de focalizar el esfuerzo investigador en el desarrollo de instrumentos de medida centrados en nuestro “ordenador central”, así como desarrollar en mayor medida, y de forma más rigurosa, el conocimiento neuropsicológico profesional. Por todos los profesionales de la neuropsicología es sobradamente conocida la falta de acuerdo existente en el uso de términos técnicos (“cognitivo” vs. “neuropsicológico” vs. “neurocognitivo”), así como en la disquisición de la clasificación de las habilidades cognitivas (las funciones ejecutivas no reflejan las mismas capacidades para todos los expertos en cognición), existiendo numerosas codificaciones de los procesos cognitivos

y lenguajes profesionales. Esto sólo provoca una incomunicación interprofesional que, al fin y a la postre, redundará en una peor calidad atencional en el trabajo con los pacientes.

Consideraciones profesionales aparte, el presente trabajo (como muchos otros que hemos ido viendo, pero sobre todo las numerosas diferentes conclusiones que se extraen de ellos) constata una vez más la “pobreza” práctica y clínica de los criterios diagnósticos existentes en la actualidad. Evidencia, así, la incapacidad presente de poder establecer diagnósticos estancos (tampoco los combinados rigurosamente establecidos y/o métricamente distinguibles), y mucho menos mutuamente excluyentes (como sucede, no sin dificultades, en el ámbito de la salud mental), tal y como exige una clasificación científica y rigurosa. Todo esto sucede a pesar de la gran ayuda que instrumentos como la neuroimagen y los biomarcadores suponen al área de las demencias y pese al ingente trabajo que dentro de éstas se está acometiendo en la última década. De esta forma, mientras algunos pocos casos resultan rigurosos y clínicamente clasificables de manera indubitativa (los coloquialmente llamados “casos de libro”), la gran mayoría de cuadros no obedecen a los patrones de desarrollo y déficit típicamente esperados. Esto puede suponer la consecuencia clara de una gran heterogeneidad clínica en este campo, así como, tal y como sucede en esta Tesis Doctoral, la escasez muestral equivalente y equiparable en algunas de las DDP. Asimismo, es posible que algunos estigmas y usos y costumbres pasadas estén jugando un papel de arraigo importante (el uso, aún hoy, de términos semiológicos caducos como por ejemplo el de “demencia senil”). De esta manera, podríamos tener un mapa topológico donde ubicar a cada paciente en un punto concreto, a saber de las habilidades cognitivas afectadas así como de la severidad del deterioro que sobre éstas recae. Resulta lógico, pues, encontrarnos patologías neurodegenerativas mixtas, entendiendo que puede incluso prevalecer alguna de ellas por encima de la(s) otra(s), pero ubicadas a menudo en terrenos de afectación fronterizos, dado que las diferentes DDP se solapan en la gran mayoría de casos.

Dentro de esta “pobreza” en la práctica clínica, hallamos que instrumentos ampliamente utilizados y reconocidos resultan de poca ayuda a la hora de describir la DDP que encontramos en la consulta. De esta forma, el tan usado MMSE supone un instrumento que vuelca su mayor capacidad diagnóstica en los déficits de tipo amnésico, concediendo poca atención e importancia (con la consiguiente pérdida de

especificidad y sensibilidad) a los restantes dominios cognitivos. De ahí su poco poder predictivo.

En el hilo de las “novedades” recientes en el campo de las demencias, encontramos una patología relativamente nueva que supone un salto cualitativo en la manera de entender el deterioro cognitivo, ya que establece un paso previo a la demencia: El MCI. Nuestro estudio (como muchos otros que hemos podido observar y analizar) deja clara la relación entre ésta y la demencia, de manera que parece suponer dos momentos temporales de una misma patología en muchos casos. Aunque aún hoy ignoremos el patrón de funcionamiento de éstos, vemos que algunos casos tienden a evolucionar hacia una demencia empezando primero por la manifestación de algunos déficits menores en magnitud pero similares a nivel cualitativo. Cabe entenderlo, pues, como el paso intermedio entre el proceso de envejecimiento cognitivo y el proceso degenerativo global que supone la demencia, aunque se debe establecer la génesis causal del hecho de que algunos pacientes con MCI evolucionen hasta cuadros completos de demencia, mientras otros parecen permanecer en el deterioro cognitivo ligero *sine die*.

Siguiendo con el mismo tema de los avances, a día de hoy disponemos de mejores medios y de nuevos instrumentos de medida que facilitarían la mejor identificación y nos permitirían, en mayor medida, el discernimiento de las DDP. El conocimiento científico en esta área ha cambiado radicalmente desde que se esbozara el diseño metodológico de esta Tesis Doctoral en el año 2010. Así, los baremos han sufrido una actualización y adaptación específica a la población local, suponiendo una mejora metodológica sustancial. Esto se engloba dentro de un plan general y psicométricamente rico de incluir dentro de los criterios de corrección variables y ajustes que provean de mayor validez a las evaluaciones (proyecto NEURONORMA, Peña- Casanova et al., 2012). Igualmente, hoy en día existe un mayor conocimiento del funcionamiento de algunas variables en las personas con demencia, como es el caso de la propia capacidad cognitiva previa (reserva cognitiva), la capacidad de insight del sujeto y la interacción entre ambas. En este mismo sentido, nuevas variables adoptadas en la presente Tesis Doctoral suponen acercamientos pioneros en áreas de medición novedosas, pero que marcarán el futuro a medio plazo de no sólo las enfermedades neurodegenerativas, sino de muchas otras. Así, la CVRS o la sobrecarga del cuidador principal suponen poder ampliar el círculo de análisis para también implicar en la mejora de las intervenciones y desarrollo de las patologías, además de no centrar y focalizar la atención sólo en

medidas cognitivas que, por otro lado, vienen determinadas por este tipo de variables hasta ahora ignoradas. Y, como hemos podido observar, los primeros acercamientos resultan a todo punto alentadores e ilusionantes. Pero, como habitualmente, hacen falta más estudios que, entendiendo los cortes transversales, recojan medidas longitudinales. Y aquí, encontramos uno de los mayores escollos y problemas en investigación.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aalten, P., de Vugt, M.E., Lousberg, R., Korten, E., Jaspers, N., Senden, B.... Verhey, F.R. (2003). Behavioral problems in dementia: a factor analysis of the neuropsychiatric inventory. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 15, 99- 105. doi: 10.1159/000067972.
- Aalten, P., Van Valen, E., Clare, L., Kenny, G. y Verhey, F. (2005). Awareness in dementia: A review of clinical correlates. *Aging Mental Health*, 9, 414- 422. doi:10.1080/13607860500143075.
- Aalten, P., Verhey, F.R.J., Boziki, M., Bullock, R., Byrne, E.J., Camus, V.,... Robert, P.H. (2007). Neuropsychiatric syndromes in dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 24, 457- 463. doi:10.1159/000110738.
- Aarsland, D., Ballard, C.G. y Halliday, G. (2004). Are Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies the same entity? *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 17, 137- 145. doi:10.1177/0891988704267470.
- Aarsland, D., Londos, E. y Ballard, C. (2009). Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies: Different aspectos of one entity. *International Psychogeriatrics*, 21, 216- 219. doi:10.1017/S1041610208008612.
- Abbott, R.D., White, L.R., Ross, G.W., Masaki, K.H., Curb, J.D. y Petrovitch, H. (2004). Walking and dementia in physically capable elderly men. *JAMA*, 292, 1447- 1453. doi:10.1001/jama.292.12.1447.
- Abi- Saab, W.M., Maggs, D.G., Jones, T., Jacob, R., Srihari, V., Thompson, J.,... Sherwin, R.S. (2002). Striking differences in glucose and lactate levels between brain extracellular fluid and plasma in conscious human subjects: effects of hyperglycemia and hypoglycemia. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 22, 271- 279. doi:10.1097/00004647-200203000-00004
- Acevedo, A., Loewenstein, D.A., Barker, W.W., Harwood, D.G., Luis, C., Bravo, M.,... Duara, R. (2000). Category Fluency Test: Normative data for English and panishspeaking elderly. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 6, 760– 769, doi:10.1017/S1355617700677032.

- Adenzato, M., Cavallo, M. y Enrici, I. (2010). Theory of mind ability in the behavioural variant of frontotemporal dementia: an analysis of the neural, cognitive, and social levels. *Neuropsychologia*, 48, 2– 12. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.08.001.
- Adolphs, R. (1999). Social cognition and the human brain. *Trends in cognitive Sciences*, 3, 469- 479. doi:10.1016/S1364-6613(99)01399-6.
- Agency for Healthcare Research and Quality (2012). *Total expenses and percent distribution for selected conditions by type of service: United States, 2008- Medical Expenditure Panel Survey: household component data*. Accesible desde la web: <http://meps.ahrq.gov>
- Agbayewa, M.O. (1986). Earlier psychiatric morbidity in patients with Alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, 34, 561- 564. doi:10.1111/j.1532-5415.1986.tb05759.x
- AGS Panel on Persistent Pain in Older Persons (2002). The management of persistent pain in older persons. *Journal of American Geriatric Society*, 50, 205- 224.
- Aguero- Torres, H. (2001). Institutionalization in the elderly: the role of chronic diseases and dementia. Cross- sectional and longitudinal data from a population-based study. *Journal of Clinical Epidemiology*, 54, 795- 801. doi:10.1016/S0895-4356(00)00371-1
- Ahn, H. y Horgas, A. (2013). The relationship between pain and disruptive behaviors in nursing home resident with dementia. *BMC Geriatric*, 13, 14- 21. doi:10.1186/1471-2318-13-14
- Alafuzoff, I., Aho, L., Helisalmi, S., Mannermaa, A. y Soininen, H. (2009). Beta-amyloid deposition in brains of subjects with diabetes. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 35, 60- 68. doi: 10.1111/j.1365-2990.2008.00948.x
- Alberca, R. (2006). El estado predemencial patológico. Deterioro cognitivo leve y entidades afines. En Alberca, R., López-Pousa, S. (Eds.) *Enfermedad de Alzheimer y otras demencia*. Madrid: Médica Panamericana.

- Albert, M. S. (2011). Changes in cognition. *Neurobiology of Aging*, 32, 58- 63. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2011.09.010.
- Alegret, M., Boada- Rovira, M., Vinyes- Junqué, G., Valero, S., Espinosa, A., Hernández, I.,... Tárraga, L. (2009). Detection of visuoperceptual deficits in preclinical and mild Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer Disease*, 31, 860-867. doi:10.1080/13803390802595568.
- Alegret, M., Espinosa, A., Valero, S., Vinyes- Junqué, G., Ruiz, A., Hernández, I.,... Boada, M. (2013). Cut- off scores of a brief neuropsychological battery (NBACE) for Spanish individual adults older than 44 years old. *Plos One*, 8, e76436. doi:10.1371/journal.pone.0076436.
- Alexopoulos, G.S., Meyers, B.S., Young, R.C., Mattis, S. y Kakuma, T. (1993). The course of geriatric depression with "reversible dementia": a controlled study. *American Journal of Psychiatry*, 150, 1693- 1699.
- Alexopoulos, G.S., Jeste, D.V., Chung, H., Carpenter, D., Ross, R. y Docherty, J.P. (2005). The expert consensus guideline series. Treatment of dementia and its behavioral disturbances. Introduction: methods, commentary, and summary. *Postgraduate Medicine, Special Report*, 6– 22.
- Allegri, R.F., Taragano, F.E., Krupitzki, H., Serrano, C.M., Dillon, C., Sarasola, D.,... Sánchez, V. (2010). Role of cognitive reserve in progression from mild cognitive impairment to dementia. *Dementia e Neuropsychologia*, 4, 28- 34.
- Allison, T., Puce, A. y McCarthy, G. (2000). Social perception from visual cues: Role of the STS region. *Trends in Cognitive Science*, 4, 267- 278. doi:10.1016/S1364-6613(00)01501-1.
- Alonso, J., Prieto, L., Ferrer, M., Vilagut, G., Broquetas, J.M., Roca, J.,... Antó, J.M. (1998). Testing the measurement properties of the Spanish version of the SF-36 Health Survey among male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Clinical Epidemiology*, 51, 1087- 1094.

- Alonso- Navarro, H., Jabbour- Wadih, T., Ayuso- Peralta, L. y Jiménez- Jiménez, F.J. (2006). Neuroquímica y neurofarmacología de la demencia frontotemporal. *Revista de Neurología*, 42, 556- 561.
- Altshuler, L. (1993). Bipolar disorder: Are repeated episodes associated with neuroanatomic and cognitive changes? *Biological Psychiatry*, 33, 563- 565. doi:10.1016/0006-3223(93)90093-S
- Alzheimer, A., Stelzmann, R.A., Schnitzlein, H.N. y Murtagh, F.R. (1995). An english translation of Alzheimer's 1907 paper, "Über eigenartige Krankheitsfalle des spateren Alters". *Clinical Anatomy*, 8, 429- 431. doi: 10.1002/ca.980080612
- Alzheimer's Association (2008). Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dementia*, 4, 110- 113. doi:10.1016/j.jalz.2008.02.005
- Alzheimer's Association (2010a). *Incidence and Prevalence of the Major Causes of Brain Disorder*. Chicago: Alzheimer's Association.
- Alzheimer's Association (2010b). *Changing the Trajectory of Alzheimer's Disease: A national imperative*. Chicago: Alzheimer's Association.
- Alzheimer's Disease Internacional (2010). *World Alzheimer Report*. Disponible en: <http://www.alz.co.uk/research/files/WorldAlzheimerReport2010ExecutiveSummary.pdf>
- American Psychiatric Association (1980). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Tercera edición*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (1987). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Tercera edición- Revisada*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (1991). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Cuarta edición*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Cuarta edición- Revisada*. Washington, DC: American Psychiatric Association.

- American Psychiatric Association (2014). *Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing.
- Amieva, H., Mokri, H., Le Goff, M., Meillon, C., Jacqmin- Gadda, H.,... Dartigues, J.F. (2014). Compensatory mechanisms in higher- educated subjects with Alzheimer's disease: A study of 20 years of cognitive decline. *Brain*, 137, 1167-1175. doi:10.1093/brain/awu035.
- Ancoli- Israel, S., Parker, L., Sinaee, R., Fell, R.L. y Kripke, D.F. (1989). Sleep fragmentation in patients from a nursing home. *The Journal of Gerontology*, 44, M18-M21. doi: 10.1093/geronj/44.1.M18.
- Andel, R., Crowe, M., Pedersen, N.L., Fratiglioni, L., Johansson, B. y Gatz, M. (2008). Physical exercise at midlife and risk of dementia three decades later: A population- based study of Swedish twins. *The Journals of Gerontology*, 63, 62-66. doi:10.1093/gerona/63.1.62.
- Andersson, S., Krogstad, J.M. y Finset, A. (1999). Apathy and depressed mood in acquired brain damage: Relationship to lesion localization and psychophysiological reactivity. *Psychological Medicine*, 29, 447- 456.
- Andlin- Sobocki, P., Jönsson, B., Wittchen, H.U. y Olesen, J. (2005). Cost of disorders of the brain in Europe. *European Journal of Neurology*, 12(Suppl.1), 1- 27.
- Andreasen, N., Blennow, K., Sjödin, C., Winblad, B. y Svärdsudd, K. (1999). Prevalence and incidence of clinically diagnosed memory impairments in a geographically defined general population in Sweden. *Neuroepidemiology*, 18, 144-155. doi:10.1159/000026206.
- Andresen, E.M., Vahle, V.J. y Lollar, V. (2001). Proxy reliability: Health-related quality of life (HRQoL) measures for people with disability. *Quality of Life Research*, 10, 609- 619. doi:10.1023/A:1013187903591
- Anstey, K.J., Cherbuin, N.N., Budge, M.M. y Young, J.J. (2011). Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies. *Obesity Reviews*, 12, 426- 437. doi:10.1111/j.1467-789X.2010.00825.x

- Anthony, J.C., LeResche, L., Niaz, U., von Korff, M.R. y Folstein, M.F. (1982). Limits of the Mini Mental State as a screening test for dementia and delirium among hospital patients. *Psychological Medicine*, 12, 397- 408. doi:10.1017/S0033291700046730
- Apostolova, L.G., Akopyan, G.G., Partiali, N., Steiner, C.A., Dutton, R.A., Hayashi, K.M.,... Thompson, P.M. (2007). Structural correlates of apathy in Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 24, 91– 97. doi:10.1159/000103914.
- Arendt, T. y Bigl, V. (1987). Alzheimer's disease as a presumptive threshold phenomenon. *Neurobiology of Aging*, 8, 552- 554. doi:10.1016/0197-4580(87)90131-X
- Arons, A.M.M., Krabbe, P.F.M., Schölzel- Dorenbos, C.J.M., van der Wilt, G.J. y Olde, M.G.M. (2013). Quality of life in dementia: A study on proxy bias. *BMC Medical Research Methodology*, 13, 110- 118. doi:10.1186/1471-2288-13-110.
- Ash, S., Moore, P., Antani, S., McCawley, G., Work, M. y Grossman, M. (2006). Trying to tell a tale. Discourse impairments in progressive aphasia and frontotemporal dementia. *Neurology*, 55, 1405- 1413. doi:10.1212/01.wnl.0000210435.72614.38.
- Ash, S., Xie, S.X., Gross, R.G., Dreyfuss, M., Boller, A., Camp, E.,... Grossman, M. (2012). The organization and anatomy of narrative comprehension and expression in Lewy body spectrum disorders. *Neuropsychology*, 26, 368- 384. doi:10.1037/a0027115.
- Ashford, J.W., Atwood, C.S., Blass, J.P., Bowen, R.L., Finch, C.E., Iqbal, K.,... Perry, G. (2005). What is aging? What is its role in Alzheimer's disease? What can we do about it? *Journal of Alzheimer's Disease*, 7, 247- 253.
- Attix, D.K. y Welsh- Bohmer, K.A. (2006). *Geriatric Neuropsychology: Assessment and intervention*. New York: Oxford University Press.
- Audureau, E., Rican, S. y Coste, J. (2012). Worsening trends and increasing disparities in health- related quality of life: Evidence from two French population- based

- cross- sectional surveys, 1995- 2003. *Quality Life Research*, 22, 13- 26. doi:10.1007/s11136-012-0117-7.
- Bachman, D.L., Wolf, P.A., Linn, R., Knoefel, J.E., Cobbs, J., Belanger, A.,... White, L.R. (1993). Prevalence of dementia and probable senile dementia of the Alzheimer type in the Framingham study. *Neurology*, 42, 115- 119. doi:10.1212/WNL.42.1.115.
- Backman, L. y Dixon, R.A. (1992). Psychological compensation: A theoretical framework. *Psychological Bulletin*, 112, 259- 283. doi:10.1037/0033-2909.112.2.259.
- Bahro, M., Silber, F. y Sunderland, T. (1995). How do patients with Alzheimer's disease cope with their illness? A clinical experience report. *Journal of American Geriatric Society*, 43, 41- 46.
- Ballard, C.G., Neill, D., O'Brien, J., McKeith, I.G., Ince, P. y Perry, R. (2000). Anxiety, depression and psychosis in vascular dementia: prevalence and associations. *Journal of Affective Disorders*, 59, 97- 106. doi:10.1016/S0165-0327(99)00057-9
- Ballard, C.G., Jacoby, R., Del Ser, T., Khan, M.N., Muñoz, D.G., Holmes, C.,... McKeith, I.G. (2004). Neuropathological substrates of psychiatric symptoms in prospectively studied patients with autopsy-confirmed dementia with Lewy bodies. *American Journal of Psychiatry*, 161, 843- 849. doi:10.1176/appi.ajp.161.5.843
- Ballard, C., Gauthier, S., Corbett, A., Brayne, C., Aarsland, D. y Jones, E. (2011). Alzheimer's disease. *Lancet Neurology*, 377, 1019- 1031. doi:10.1016/S0140-6736(10)61349-9.
- Bak, T.H., O'Donovan, D.G., Xuereb, J.H., Boniface, S.W. y Hodges, J.R. (2001). Selective impairment of verb processing associated with pathological changes in Broadmann areas 44 and 45 in the motor neurone disease- dementia- aphasia syndrome. *Brain*, 124, 103- 120. doi:10.1093/brain/124.1.103.

- Baker, M., Mackenzie, I.R., Pickering- Brown, S.M., Gass, J., Rademakers, R., Lindholm, C.,... Hutton, M. (2006). Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. *Nature*, 442, 916- 919. doi:10.1038/nature05016.
- Baker, L.D., Frank, L.L., Foster- Schubert, K., Green, P.S., Wilkinson, C.W., McTiernan, A.,... Craft, S. (2010). Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: A controlled trial. *Archives of Neurology*, 67, 71- 79. doi:10.1001/archneurol.2009.307.
- Baker- Nigh, A., Vahedi, S., Goetz, E., Weintraub, S., Bigio, E.H., Klein, W.L. y Geula, C. (2015). Neuronal amiloid- β accumulation within cholinergic basal forebrain in ageing and Alzheimer's disease. *Brain*, 138, 1722- 1737. doi:10.1093/brain/awv024.
- Balk, E., Chung, M., Raman, G., Tatsioni, A., Chew, P., Ip, S.,... Lau, J. (2006). B vitamins and berries and age- related neurodegenerative disorders. *Evidence Report/Technology Assessment*, 134, 1, 161.
- Banerjee, S., Smith, S.C., Lamping, D.L., Harwood, R.H., Foley, B., Smith, P.,... Knapp, M. (2006). Quality of life in dementia: More than just cognition. An analysis of associations with quality of life in dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 77, 146- 148. doi:10.1136/jnnp.2005.072983.
- Banerjee, S., Willis, R., Matthews, D., Contell, F., Chan, J. y Murray, J. (2007). Improving the quality of care for mild to moderate dementia: An evaluation of the Croydon Memory Service Model. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 22, 782- 788. doi:10.1002/gps.1741.
- Banerjee, S., Samsi, K., Petrie, C.D., Alvir, J., Treglia, M., Schwam, E.M. y del Valle, M. (2009). What do we know about quality of life in dementia? A review of the emerging evidence on the predictive and explanatory value of disease specific measures of health related quality of life in people with dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 24, 15- 24. doi:10.1002/gps.2090.
- Banks, S.J., Raman, R., He, F., Salmon, D.P., Ferris, S., Aisen, P. y Cummings, J.L. (2014). The Alzheimer's disease cooperative study prevention instrument

project: longitudinal outcome of behavioral measures as predictors of cognitive decline. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 4, 509- 516. doi:10.1159/000357775.

Barber, R., Snowden, J.S. y Craufurd, D. (1995). Frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: Retrospective differentiation using information from informants. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 59, 61- 70.

Barclay, L.L., Zemcov, A., Blass, J.P. y Sansone, J. (1985). Survival in Alzheimer's disease and vascular dementias. *Neurology*, 35, 834- 840. doi: 10.1212/WNL.35.6.834.

Barnes, L.L., Mendes de Leon, C.F., Wilson, R.S., Bienias, J.L. y Evans, D.A. (2004). Social resources and cognitive decline in a population of older African Americans and whites. *Neurology*, 63, 2322- 2326. doi: 10.1212/01.WNL.0000147473.04043.B3.

Barnes, D. E., Covinsky, K. E., Whitmer, R. A., Kuller, L. H., Lopez, O. L. y Yaffe, K. K. (2009). Predicting risk of dementia in older adults: The late-life dementia risk index. *Neurology*, 73, 173- 179. doi:10.1212/WNL.0b013e3181a81636

Barnes, D.E. y Yaffe, K. (2011). The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurology*, 10, 819- 828. doi:10.1016/S1474-4422(11)70072-2.

Barnett, J. H., Salmond, C. H., Jones, P. B. y Sahakian, B. J. (2006). Cognitive reserve in neuropsychiatry. *Psychological Medicine*, 36, 1053- 1064. doi:10.1017/S0033291706007501.

Barr, A. y Brandt, J. (1996). Word- list generation deficits in dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 18, 810- 822. doi:10.1080/01688639608408304.

Barroso, J., Correia, R. y Nieto, A. (2011). Neuropsicología del envejecimiento y las demencias. En O. Bruna, T. Roig, M. Puyuelo, C. Junqué y A. Ruano (Eds.).

Rehabilitación neuropsicológica. Intervención y práctica clínica. Barcelona: Elsevier Masson.

- Basely, M., Ceccaldi, M., Boyer, L., Mundier, O. y Guedj, E. (2013). Distinct patterns of medial temporal impairment in degenerative dementia: A brain SPECT perfusion study in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging*, 40, 932- 942. doi:10.1007/s00259-013-2389-8.
- Baudic, S., Barba, G.D., Thibaudet, M.C., Smagghe, A., Remy, P. y Traykov, L. (2006). Executive function deficits in early Alzheimer's disease and their relations with episodic memory. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21, 15- 21. doi:10.1016/j.acn.2005.07.002.
- Beats, B.C., Sahakian, B.J. y Levy, R. (1996). Cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction in the elderly depressed. *Psychological Medicine*, 26, 591- 603. doi:10.1017/S0033291700035662.
- Beaudreau, S.A. y O'Hara, R. (2008). Late- life anxiety and cognitive impairment. A review. *American Journal of Geriatric Psychology*, 16, 790- 803. doi:10.1097/JGP.0b013e31817945c3.
- Belfor, N., Amici, S., Boxer, A.L., Kramer, JH., Gorno- Tempini, M.L., Rosen, H.J. y Miller, B.L. (2006). Clinical and neuropsychological features of corticobasal degeneration. *Mechanism of Ageing and Development*, 127, 203- 207. doi:10.1016/j.mad.2005.09.013
- Beerli, M.S., Werner, P., Davidson, M. y Noy, S. (2002). The cost of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) in community dwelling Alzheimer's disease patients. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 17, 403- 408. doi: 10.1002/gps.490.
- Bendszus, M., Reents, W., Franke, D., Müllges, W., Babin- Ebell, J., Koltzenburg, M.,... Solymosi, L. (2002). Brain damage after coronary artery bypass grafting. *Archives of Neurology*, 59, 1090- 1095. doi:10.1001/archneur.59.7.1090.

- Bennett, D.A., Schneider, J.A., Bienias, J.L., Evans, D.A. y Wilson, R.S. (2005). Mild cognitive impairment is related to Alzheimer disease pathology and cerebral infarctions. *Neurology*, 5, 834- 841. doi:10.1212/01.WNL.0000152982.47274.9E
- Benoit, M., Robert, P.H., Staccini, P., Brocker, P., Guerin, O., Lechowski, L.,... Group, R.F. (2005). One- year longitudinal evaluation of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. The REAL.FR Study. *The Journal of Nutrition Health and Aging*, 9, 95- 99.
- Benson, D. (1985). Aphasia. En Heilman, K.M., Valenstein, E. *Clinical Neuropsychology*. New York: Oxford University Press.
- Bergareche, A., De la Puente, E., López de Munain, A., Sarasqueta, C., De Arce, A., Poza, J.J. y Martí Massó, J.F. (2001). Prevalence of essential tremor: a door-to-door survey in Bidasoa, Spain. *Neuroepidemiology*, 20, 125- 128. doi:10.1159/000054771
- Bergareche, A., De la Puente, E., López de Munain, A., Sarasqueta, C., De Arce, A., Poza, J.J. y Martí Massó, J.F. (2004). Prevalence of Parkinson's disease and other types of Parkinsonism. A door-to-door survey in Bidasoa, Spain. *Journal of Neurology*, 251, 340- 345. doi:10.1007/s00415-004-0333-3
- Berger, A. K., Fratiglioni, L., Forsell, Y., Winblad, B. y Backman, L. (1999). The occurrence of depressive symptoms in the preclinical phase of AD: A population-based study. *Neurology*, 53, 1998– 2002. doi: 10.1212/WNL.53.9.1998.
- Berger, K.S. (2011). *The developing person through life span* (8th Ed.). Duffield: Worth Publishers.
- Bergeron, C., Daavis, A. y Lang, A.E. (1998). Corticobasal ganglionic degeneration and progressive supranuclear palsy presenting with cognitive decline. *Brain Pathology*, 8, 355- 365. doi:0.1111/j.1750-3639.1998.tb00159.x.
- Berlow, Y., Wells, W., Ellison, J., Sung, Y., Renshaw, P. y Harper, D. (2010) Neuropsychiatric correlates of white matter hyperintensities in Alzheimer's

- disease. *The International Journal of Geriatric Psychiatry*, 25, 780- 788. doi:10.1002/gps.2418.
- Bermejo, F. (1987). Epidemiología de la demencia. Revisión del tema y datos de España. *Revista Clínica Española*, 181(Supl. 1), 13- 21.
- Bermejo, F. (1991). Epidemiología de la demencia senil en España. Situación actual y perspectivas futuras. En: Tolosa, E. Bermejo, F., Boller, F. (Ed.) *Demencia Senil*. Barcelona: SpringerVerlag Ibérica, 1- 15.
- Bermejo- Pareja, F., Gabriel, R., Vega, S., Morales, J.M., Rocca, W.A. y Anderson, D.W. (2001). Problems and issues with door-to-door, two-phase surveys: An illustration from central Spain. *Neuroepidemiology*, 20, 225– 231. doi:10.1159/000054794
- Bermejo- Pareja, F., Benito- León, J., Vega, S., Medrano, M.J. Román, G.C. y Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. (2008a). Incidence and subtypes of dementia in three elderly populations of central Spain. *Journal of the Neurological Science*, 264, 63- 72. doi:10.1016/j.jns.2007.07.021.
- Bermejo- Pareja, F., Porta-Essam, F., Díaz, J. y Martínez-Martín, P. (2008b). *Más de cien escalas en neurología*. Madrid: Aula Médica.
- Berrios, G.E. (1996). *The History of Mental Symptoms*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Bialystok, E., Craik, E.I. y Freedman, M. (2007). Bilingualism as a protection against the onset of symptoms of dementia. *Neuropsychologia*, 45, 459- 464. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2006.10.009.
- Bianchetti, A., Scuratti, A., Zanetti, O., Binetti, G., Frisoni, G.B., Magni, E. y Trabucchi, M. (1995). Predictors of mortality and institutionalization in Alzheimer disease patients 1 year after discharge from an Alzheimer dementia unit. *Dementia*, 6, 108- 111. doi:10.1159/000106930

- Bierman, E.J., Comijs, H.C., Jonker, E. y Beekman, A.T.F. (2007). Symptoms of anxiety and depression in the course of cognitive decline. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 24, 213– 219. doi:10.1159/000107083.
- Binnetti, G., Locascio, J.J., Corkin, S., Vonsattel, J.P. y Growdon, J.H. (2000). Differences between Pick disease and Alzheimer disease in clinical appearance and rate of cognitive decline. *Archives of Neurology*, 57, 225- 232. doi:10.1001/archneur.57.2.225.
- Bird, T., Knopman, D. y van Swieten, J., (2003). Epidemiology and genetics of frontotemporal dementia/Pick's disease. *Annals of Neurology*, 54(Suppl. 5), 29-31. doi:10.1002/ana.10572.
- Blackford R.C. y La Rue A. (1989). Criteria for diagnosing age-associated memory impairment: Proposed improvements from the field. *Developmental Neuropsychology*, 5, 295- 306. doi:10.1080/87565648909540440
- Blair, C.K., Folsom, A.R., Knopman, D.S., Bray, M.S., Mosley, T.H. y Boerwinkle, E. (2005). APOE genotype and cognitive decline in a middle- aged cohort. *Neurology*, 64, 268- 276. doi:10.1212/01.wnl.0000149643.91367.8a
- Blesa, R., Pujol, M., Aguilar, M., Santacruz, P., Bertran- Serra, I., Hernandez, G.,... Peña- Casanova, J. (2001). Clinical Validity of the “mini-mental state” for Spanish speaking communities. *Neuropsychologia*, 39, 1150- 1157. doi:10.1016/S0028-3932(01)00055-0
- Blessed, G., Tomlinson, B.E. y 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*, 114, 797- 811. doi:10.1192/bjp.114.512.797
- Bliwise, D.L., Tinklenberg, J., Yesavage, J.A., Davies, H., Pursley, A.M., Petta, D.E.,... Dement, W.C. (1989). REM latency in Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry*, 25, 320- 328. doi:10.1016/0006-3223(89)90179-0

- Bloudek, L.M., Spackman, D.E., Blankenburg, M. y Sullivan, S.D. (2011). Review and meta- analysis of biomarkers and diagnostic imaging in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 26, 627- 645. doi:10.3233/JAD-2011-110458.
- Boeve, B. (2007). Relationship between frontotemporal dementia, corticobasal degeneration, progressive supranuclear palsy and amyotrophic lateral sclerosis. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 21, 31- 38. doi:10.1097/WAD.0b013e31815bf454
- Boland, R.J. (2000). Depression in Alzheimer's disease and other dementias. *Current Psychiatry Reports*, 2, 427- 433. doi:10.1007/s11920-000-0028-0.
- Bolandzadeh, N., Kording, K., Salowitz, N., Davis, J.C., Hsu, L., Chan, A.,... Liu-Ambrose, T. (2015). Predicting cognitive function from clinical measures of physical function and health status in older adults. *PLoS ONE*, 10, e0119075. doi:10.1371/journal.pone.0119075.
- Bolla, K.I., Lindgren, K.N., Bonaccorsy, C. y Bleecker M.L. (1991) Memory complaints in older adults. Fact or fiction? *Archives of Neurology*, 48, 61- 64. doi:10.1001/archneur.1991.00530130069022.
- Boone, K.B., Miller, B.L., Lesser, I.M., Mehninger, C.M., Hill-Gutierrez, E., Goldberg, M.A. y Berman, N.G. (1992). Neuropsychological correlates of white-matter lesions in healthy elderly subjects. A threshold effect. *Archives of Neurology*, 49, 549- 554. doi:10.1001/archneur.1992.00530290141024.
- Boone, K.B., Miller, B.L., Lee, A., Berman, N., Sherman, D. y Stuss, D.T. (1999). Neuropsychological patterns in right versus left frontotemporal dementia. *Journal of International Neuropsychological Society*, 5, 616- 622.
- Borson, S. y Fletcher, P.M. (1996). Mood disorders. En: Reichman, W.E., Katz, P.R., (Eds.). *Psychiatric care in the nursing home*. New York: Oxford University Press.
- Bosboom, P. y Almeida, O. (2014). Do changes in specific cognitive functions predict changes in health- related quality of life in people with Alzheimer's disease.

International Journal of Geriatric Psychiatry, 29, 694- 703.
doi:10.1002/gps.4050

- Bosch, B., Bartrés- Faz, D., Ramí, L., Arenaza- Urquijo, E., Fernández- Espejo, D., Junqué, C.,... Molinuevo, J.L. (2010). Cognitive reserve modulates task-induced activations and deactivations in healthy elders, amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Cortex*, 46, 451- 461. doi:10.1016/j.cortex.2009.05.006
- Bossers, W.J., van der Woude, L.H., Boersma, F., Scherder, E.J. y van Heuvelen, M.J. (2012). Recommended measures for the assessment of cognitive and physical performance in older patients with dementia: A systematic review. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 2, 589- 609. doi:10.1159/000345038.
- Botez, M.I. (1992). The Neuropsychology of the cerebellum: an emerging concept. *Archives of Neurology*, 49, 1229- 1230.
- Bowen, J.D., Malter, A.D., Sheppard, L., Kukull, W.A., McGormick, W.C., Teri, L. y Larson, E.B. (1996). Predictors of mortality in patients diagnosed with probable Alzheimer's disease. *Neurology*, 47, 433- 439. doi:10.1212/WNL.47.2.433.
- Bozeat, S., Gregory, C.A., Ralph, M.A. y Hodges, J.R. (2000). Which neuropsychiatric and behavioural features distinguish frontal and temporal variants of frontotemporal dementia from Alzheimer's disease? *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 69, 178- 186. doi:10.1136/jnnp.69.2.178.
- Bozeat, S., Lambon- Ralph, M.A., Patterson, K. y Hodges, J.R. (2002). When objects lose their meaning: What happens to their use? *Cognitive, Affective and Behavioural Neuroscience*, 2, 236- 251. doi:10.3758/CABN.2.3.236
- Bozzali, M., Dowling, C., Serra, L., Spanò, B., Torso, M., Marra, C.,... Cercignani, M. (2015). The impact of cognitive reserve on brain functional connectivity in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimers Disease*, 44, 243- 250. doi:10.3233/JAD-141824.
- Bradshaw, J.M., Saling, M., Anderson, V., hopwood, M. y Brodtmann, A. (2006). Higher cortical deficits influence attentional processing in dementia with Lewy

- bodies, relative to patients with dementia of the Alzheimer's type and controls. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 77, 1129- 1135. doi:10.1136/jnnp.2006.090183.
- Bremner, J.D., Randall, P., Scott, T.M., Bronen, R.A., Seibyl, J.P., Southwick, S.M.,... Innis, R.B. (1995). MRI- based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, 152, 973– 981.
- Brenes, G.A., Guralnik, J.M., Williamson, J.D., Fried, L.P., Simpson, C., Simonsick, E.M. y Penninx, B.W.J.H. (2005). The influence of anxiety on the progression of disability. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53, 34– 39. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53007.x.
- Breteler, M.M., van den Ouweland, F.A., Grobbee, D.E. y Hofman, A. (1992). A community-based study of dementia: the Rotterdam Elderly Study. *Neuroepidemiology*, 11(suppl.1), 23- 28.
- Brod, M., Stewart, A., Sands, L. y Walton, P. (1999). Conceptualization and measurement of quality of life in dementia: The Dementia Quality of Life instrument (DQoL). *The Gerontologist*, 39, 25- 35. doi:10.1093/geront/39.1.25.
- Brodaty, H., Draper, B. y Saab, D. (2001). Psychosis, depression, and behavioral disturbances in Sydney nursing home residents: prevalence and predictors. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 16, 504- 512. doi:10.1002/gps.382.
- Brodaty, H., Seeher, K. y Gibson, L. (2012). Dementia time to death: A systematic literature review on survival time and years of life lost in people with dementia. *International Psychogeriatrics*, 24, 1034- 1045. doi:10.1017/S1041610211002924.
- Brodsky, J. (2003). *Long- term care in developing countries: ten case studies*. Geneva: World Health Organization.
- Broe, M., Hodges, J.R., Schofield, E., Shepherd, C.E., Krill, J.J. y Halliday, G.M. (2003). Staging disease severity in pathologically confirmed cases of

- frontotemporal dementia. *Neurology*, 60, 1005- 1011. doi:10.1212/01.WNL.0000052685.09194.39.
- Brommelhoff, J.A., Gatz, M., Johansson, B., McArdle, J.J., Fratiglioni, L. y Pedersen, N.L. (2009). Depression as a risk factor or prodromal feature for dementia? Findings in a population-based sample of Swedish twins. *Psychology and Aging*, 24, 373- 384. doi:10.1037/a0015713.
- Brookmeyer, R. y Gray, S. (2000). Methods for projecting the incidence and prevalence of chronic diseases in aging populations: Application to Alzheimer's Disease. *Statistics in Medicine*, 19, 1481- 1493. doi:10.1002/(SICI)1097-0258(20000615/30)19:11/12<1481::AID-SIM440>3.0.CO;2-U
- Brookmeyer, R., Corrada, M.M., Curriero, F.C. y Kawas, C. (2002). Survival following a diagnosis of Alzheimer's Disease. *Archives of Neurology*, 59, 1764- 1767. doi:10.1001/archneur.59.11.1764.
- Buccione, I., Perri, R., Carlesimo, G.A., Fadda, L., Serra, L., Scalmana, S. y Caltagirone, C. (2007). Cognitive and behavioural predictors of progression rates in Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology*, 14, 440- 446. doi:10.1111/j.1468-1331.2007.01693.x.
- Buhr, G.T. y White, H.K. (2006). Difficult behaviors in long-term care patients with dementia. *Journal of the American Medical Directors Association*, 7, 180– 192. doi:10.1016/j.jamda.2005.12.003.
- Bulbena, A. y Berrios, G.E. (1986). Pseudodementia: Facts and figures. *The British Journal of Psychiatry*, 148, 87- 94. doi:10.1192/bjp.148.1.87
- Buntinx, F., Kester, A., Bergers, J. y Knottnerus, J.A. (1996). Is depression in elderly people followed by dementia? A retrospective cohort study based in general practice. *Age and Ageing*, 25, 231– 233. doi: 10.1093/ageing/25.3.231.
- Buriel, Y., Fombuena, N.G., Bohm, P., Rodés, E. y Peña- Casanova, J. (2004). Fluencia verbal. Estudio normativo piloto en una muestra española de adultos jóvenes (20 a 49 años). *Neurología*, 19, 153- 159.

- Burns, A., Jacoby, R. y Levy, R. (1990). Psychiatric phenomena in Alzheimer's disease. IV: Disorders of behaviour. *British Journal of Psychiatry*, 157, 86- 94. doi:10.1192/bjp.157.1.86.
- Burns, A., Lewis, G., Jacoby, R. y Levy, R. (1991). Factors affecting survival in Alzheimer's disease. *Psychological Medicine*, 21, 363- 370. doi:10.1017/S0033291700020468.
- Burns, A. y Iliffe, S. (2009). Alzheimer's disease. *British Medical Journal*, 338, 158-174. doi:10.1136/bmj.b158.
- Bylsma, F.W., Folstein, M.F., Devanand, D.P., Richards, M., Bello, J., Albert, M. y Stern, Y. (1994). Delusions and patterns of cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology*, 7, 98-103.
- Caballol, N., Martí, M.J. y Tolosa, E. (2007). Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson disease. *Movement Disorders*, 22, 358- 366. doi:10.1002/mds.21677.
- Cabeza, R., Anderson, N.D., Locantore, J.K. y McIntosh, A.R. (2002). Aging gracefully: Compensatory brain activity in high- performing older adults. *Neuroimage*, 17, 1394- 1402. doi:10.1006/nimg.2002.1280.
- Cabeza, R., Daselaar, S.M., Dolcos, F., Prince, S.E., Budde, M. y Nyberg, L. (2004). Task- independent and task specific age effects on brain activity during working memory, visual attention and episodic retrieval. *Cerebral Cortex*, 14, 364- 375. doi:10.1093/cercor/bhg133.
- Caine, D., Patterson, K., Hodges, J.R., Heard, R. y Halliday, G. (2001). Severe anterograde amnesia with extensive hippocampal degeneration in a case of rapidly progressive frontotemporal dementia. *Neurocase*, 7, 57- 64. doi:10.1093/neucas/7.1.57.
- Cairns, N.J., Bigio, E.H., Mackenzie, I.R.A., Hatanpaa, K.J., White, C.L., Schneider, J.A.,... Mann, D.M.A. (2007). Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: Consensus of the Consortium for

Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathologica*, 114, 5- 22.
doi:10.1007/s00401-007-0237-2

Calderon, J., Perry, R.J., Erzinclioglu, S.W., Berrios, G.E., Dening, T.R. y Hodges, J.R. (2001). Perception, attention, and working memory are disproportionately impaired in dementia with Lewy bodies compared with Alzheimer's Disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry with Practical Neurology*, 70, 157- 164. doi:10.1136/jnnp.70.2.157.

Callahan, M.C., Hall, K.S., Hui, S.L., Musick, B.S., Unverzagt, F.W. y Hendrie, H.C. (1996). Relationship of age, education, and occupation with dementia among a community-based sample of African Americans. *Archives of Neurology*, 53, 134- 140. doi:10.1001/archneur.1996.00550020038013.

Cankurtaran, M., Yavuz, B.B., Cankurtaran, E.S., Halil, M., Ulger, Z. y Ariogul, S. (2008). Risk factors and type of dementia: Vascular or Alzheimer? *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 47, 25- 34.

Caplan L.R. (1995). Binswanger's disease revisited. *Neurology*, 45, 626- 633.
doi:10.1212/WNL.45.4.626

Cappa, S.F., Binetti, G., Pezzini, A., Padovani, A., Rozzini, L. y Trabucchi, M. (1998). Object and action naming in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurology*, 50, 351- 355. doi:10.1212/WNL.50.2.351.

Carey, C.L., Woods, S.P., Damon, J., Halabi, C., Dean, D., Delis, D.C.,... Kramer, J.H. (2008). Discriminant validity and neuroanatomical correlates of rule monitoring in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 46, 1081- 1087. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2007.11.001.

Carlin, D., Bonerba, J., Phipps, M., Alexander, G., Shapiro, M. y Grafman, J. (2000). Planning impairments in frontal lobe dementia and frontal lobe lesion patients. *Neuropsychologia*, 38, 655- 665. doi:10.1016/S0028-3932(99)00102-5.

Carrington, S.J. y Bailey, A.J. (2009). Are there theory of mind regions in the brain? A review of the neuroimaging literature. *Human Brain Mapping*, 30, 2313- 2335.
doi:10.1002/hbm.20671.

- Carter, C.L., Resnick, E.M., Mallampalli, M. y Kalbarczyk, A. (2012). Sex and gender differences in Alzheimer's disease: Recommendations for future research. *Journal of Women's Health*, 21, 1018- 1023. doi:10.1089/jwh.2012.3789.
- Casals- Coll, M., Sánchez- Benavides, G., Quintana, M., Rognoni, T., Calvo, L., Palomo, R.,... Peña- Casanova, J. (2013). Estudios normativos en población adulta joven (proyecto NEURONORMA jóvenes): Normas para los test de fluencia verbal. *Revista de Neurología*, 28, 33- 40. doi:10.1016/j.nrl.2012.02.010.
- Castellví, M., Molinuevo, J.L. y Blesa, R. (2003). Demencia frontotemporal. En J.C., Arango, S., Fernández- Guinea, A., Ardila (Eds.). *Las demencias. Aspectos clínicos, neuropsicológicos y tratamiento*. Mexico: Manual Moderno.
- Caudle, D.D., Senior, A.C., Wetherell, J.L., Rhoades, H.M., Beck, J.G., Kunik, M.E.,... Stanley, M.A. (2007). Cognitive errors, symptom severity, and response to cognitive behavior therapy in older adults with generalized anxiety disorder. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 15, 680. doi:10.1097/JGP.0b013e31803c550d
- Cerami, C., Scarpini, E., Cappa, S. F. y Galimberti, D. (2012). Frontotemporal lobar degeneration: current knowledge and future challenges. *Journal of Neurology*, 259, 2278- 2286. doi:10.1007/s00415-012-6507-5.
- Chan, D., Fox, N.C., Scahill, R.I., Crum, W.R., Whitwell, J.L., Rossor, A.M.,... Rossor, M.N. (2001). Patterns of temporal lobe atrophy in semantic dementia and Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 49, 433- 442. doi:10.1002/ana.92.
- Chang, J.L., Lomen- Hoerth, C., Murphy, J., Henry, R.G., Hramer, J.H., Miller, B.L.,... Gorno- Tempini, M.L. (2005). A voxel- based morphometry study of patterns of brain atrophy in ALS and ALS/FTDL. *Neurology*, 65, 75- 80. doi:10.1212/01.wnl.0000167602.38643.29.
- Chare, L., Hodges, J.R., Leyton, C.E., McGinley, C., Tan, R.H., Kril, J.J. y Halliday, G.M. (2014). New criteria for frontotemporal dementia syndromes: Clinical and pathological diagnostic implications. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 85, 865- 870. doi:10.1136/jnnp-2013-306948.

- Chemerinski, E., Petracca, G., Manes, F., Leiguarda, R. y Starkstein, S.E. (1998). Prevalence and correlates of anxiety in Alzheimer's disease. *Depression and Anxiety*, 7, 166– 170. doi:10.1002/(SICI)1520-6394(1998)7:43.0.CO;2-8.
- Chen, P., Ganguli, M., Mulsant, B.H. y DeKosky, S.T. (1999). The temporal relationship between depressive symptoms and dementia: A community- based prospective study. *Archives of General Psychiatry*, 56, 261- 266. doi:10.1001/archpsyc.56.3.261.
- Chertkow, H., Bergman, H., Schipper, H.M., Gauthier, S., Bouchard, R., Fontaine, S. y Bouchard, R. (2001). Assessment of suspected dementia. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 28(Supl. 1), 28- 41.
- Chow, T.W., Hyman, L.S. y Lipton, A.M. (2006). MMSE scores decline at a greater rate in frontotemporal degeneration than in AD. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 22, 194- 199. doi:10.1159/000094870.
- Chow, T.W., Binns, M.A., Cummings, J.L., Lam, I., Black, S.E., Miller, B.L.,... van Reekum, R. (2009). Apathy symptom profile and behavioral associations in frontotemporal dementia vs dementia of Alzheimer type. *Archives of Neurology*, 66, 888- 893. doi: 10.1001/archneurol.2009.92.
- Chow, T.W., Fridhandler, J.D., Binns M. A., Leed, A., Merrilees J., Rosen, H.J.,... Miller, B.L. (2012). Trajectories of behavioral disturbance in dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, 31, 143- 149. doi:10.3233/JAD-2012-111916.
- Chmura- Kraemer, H., Moritz, D. y Yesavage, J. (1997). Adjusting Mini- Mental State Examination scores for age and educational level to screen for dementia: correcting bias or reducing validity? *International Psychogeriatrics Association*, 10, 43- 51. doi:0.1017/S1041610298005134
- Christensen, H., Korten, A.E., Jorm, A.F., Henderson, A.S., Jacomb, P.A., Rodgers, B. y Mackinnon, A.J. (1997). Education and decline in cognitive performance: Compensatory but not protective. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 12, 323-330. doi:10.1002/(SICI)1099-1166(199703)12:3<323::AID-GPS492>3.0.CO;2-N

- Cohen, R.M., Weingartner, H., Smallberg, S.A., Pickar, D. y Murphy, D.L. (1982). Effort and cognition in depression. *Archives of General Psychiatry*, 39, 593-597. doi:10.1001/archpsyc.1982.04290050061012.
- Cohen- Mansfield, J. y Billig, N. (1986). Agitated behaviours in the elderly, II: preliminary results in the cognitively deteriorated. *Journal of American Geriatric Society*, 34, 722- 727. doi:10.1111/j.1532-5415.1986.tb04303.x
- Cohen- Mansfield, J., Werner, P., Watson, V. y Pasis, S. (1995). Agitation among elderly persons at adult day- care centers: The experiences of relatives and staff members. *International Psychogeriatrics*, 7, 447- 458. doi:10.1017/S1041610295002195.
- Cohen- Mansfield, J. y Mintzer, J.E. (2005). Time for change: The role of nonpharmacological interventions in treating behavior problems in nursing home residents with dementia. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 19, 37- 40. doi:10.1111/j.1532-5415.2010.02951.x.
- Colcombe, S.J., Kramer, A.F., Erickson, K.I., Scalf, P., McAuley, E., Cohen, N.J.,... Elavsky, S. (2004a). Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101, 3316- 3321. doi:10.1073/pnas.0400266101.
- Colcombe, S.J., Kramer, A.F., McAuley, E., Erickson, K.I. y Scalf, P. (2004b). Neurocognitive aging and cardiovascular fitness: Recent findings and future directions. *Journal of Molecular Neuroscience*, 24, 9- 14. doi:10.1385/JMN:24:1:009.
- Colenda, C. (1995). Agitation: a conceptual overview. En: Lawlor (Ed.). *Behavioural complications in Alzheimer's disease*. Washington: American Psychiatric Press.
- Collerton, D., Burn, D., McKeith, I. y O'Brien, J. (2003). Systematic review and meta-analysis show that dementia with Lewy bodies is a visual- perceptual and attentional- executive dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 16, 229- 237. doi:10.1159/000072807.

- Collette, F., Amieva, H., Adam, S., Hogge, M., Van der Linden, M., Fabrigoule, C. y Salmon, E. (2007). Comparison of inhibitory functioning in mild Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Cortex*, 43, 866- 874. doi:10.1016/S0010-9452(08)70686-5
- Colombo, D., Belli, G., Vassellatti, D., Zagni, E., Sgarbi, S. y Rizzoli, S. (2014). A gender- medicine post hoc analysis (MetaGeM) project to test sex differences in previous observational studies in different diseases: Methodology. *Open Access Journal of Clinical Trials*, 6, 111- 116. doi:10.2147/OAJCT.S67914.
- Comisión Europea (2005). *Green paper "Confronting demographic change: a new solidarity between generations"*. Disponible en: http://europa.eu.int/eur-lex/lex/LexUriServ/site/en/com/2005/com2005_0094en01.pdf
- Connor, D.J., Salmon, D.P., Sandy, T.J., Galasko, D., Hansen, L.A. y Thal, L.J. (1998). Cognitive profiles of autopsy- confirmed Lewy bodyvariant vs pure Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 55, 994- 1000. doi:10.1001/archneur.55.7.994.
- Cooper, J.K., Mungas, D. y Weiler, P.G. (1990). Relation of cognitive status and abnormal behaviors in Alzheimer's Disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, 38, 867- 870. doi:10.1111/j.1532-5415.1990.tb05701.x
- Cooper, B. y Holmes, C. (1998). Previous psychiatric history as a risk factor for late-life dementia: A population-based case- control study. *Age and Ageing*, 27, 181- 188. doi:10.1093/ageing/27.2.181.
- Corder, E., Saunders, A., Strittmatter, W., Schemechel, D.E., Gaskell, P.C., Small, G.W.,... Pericak- Vance, M.A. (1993). Gene dose of Apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*, 261, 921- 923. doi:10.1126/science.8346443.
- Coria, F., Gómez- Caso, J.A., Mínguez, L., Rodríguez- Artalejo, F. y Clavería, L.E. (1993). Prevalence of age- asociated memory impairment, dementia and Alzheimer's disease in a rural community. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psichiatry*, 56, 973- 976. doi:10.1136/jnnp.56.9.973

- Coria, F. (1994). Clinical and molecular aspects of age-associated memory impairment. *Annals of Medicine*, 26, 85- 88. doi:10.3109/07853899409147333
- Coria, F. (2006). Deterioro cognitivo durante el envejecimiento. En Alberca, R., López-Pousa, S. (Eds.) *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Madrid: Médica Panamericana.
- Corral, M., Rodríguez, M., Amenedo, E., Sánchez, J.L. y Díaz, F. (2006). Cognitive reserve, age, and neuropsychological performance in healthy participants. *Developmental Neuropsychology*, 29, 479- 491. doi:10.1207/s15326942dn2903_6.
- Costa, D.A., Cracchiolo, J.R., Bachstetter, A.D., Hughes, T.F., Bales, K.R., Paul, S.M.... Potter, H. (2007). Enrichment improves cognition in AD mice by amyloid- related and unrelated mechanisms. *Neurobiology of Aging*, 28, 831- 844. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2006.04.009.
- Costello, A.L. y Warrington, E.K. (1989). Dynamic aphasia: The selective impairment of verbal planning. *Cortex*, 25, 103- 114. doi:10.1016/S0010-9452(89)80010-3.
- Cotman, C.W. y Berchtold, N.C. (2002). Exercise: A behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends in Neurosciences*, 25, 295- 301. doi:10.1016/S0166-2236(02)02143-4.
- Courtney, C., Farrell, D., Gray, R., Hills, R., Lynch, L., Sellwood, E.,... AD2000 collaborative group. (2004). Long- term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): Randomised double- blind trial. *Lancet*, 363, 2105- 2115. doi:10.1016/S0140-6736(04)16499-4.
- Craft, S. y Watson, G.S. (2004). Insulin and neurodegenerative disease: Shared and specific mechanism. *Lancet Neurology*, 3, 169- 178. doi:10.1016/S1474-4422(04)00681-7.
- Craig, D., Mirakhor, A., Hart, D.J., McIlroy, S.P. y Passmore, A.P. (2005). A cross-sectional study of neuropsychiatric symptoms in 435 patients with Alzheimer's disease. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 13, 460- 468. doi:10.1097/00019442-200506000-00004.

- Craik, F.I.M., Bialystok, E. y Freedman, M (2011). Delaying the onset of Alzheimer disease. *Neurology*, 75, 1726- 1729. doi:10.1212/WNL.0b013e3181fc2a1c
- Crespo, M. y Rivas, M.T. (2015). La evaluación de la carga del cuidador: Una revisión más allá de la escala de Zarit. *Clínica y Salud*, 1, 9- 15. doi:10.1016/j.clysa.2014.07.002
- Crook, T., Bartus, R.T., Ferris, S.H., Whitehouse, P., Cohen, G.D. y Gershon, S. (1986) Age-associated memory impairment: Proposed diagnostic criteria and measures of clinical change: Report of the National Institute of Mental Health Work Group. *Developmental Neuropsychology*, 2, 261- 276. doi:10.1080/87565648609540348.
- Crowell, T.A., Luis, C.A., Vanderploeg, R.D., Schinka, J.A. y Mullan, M. (2002). Memory patterns and executive functioning in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Aging Neuropsychology and Cognition*, 9, 288- 297. doi:10.1076/anec.9.4.288.8772.
- Crowell, T.A., Luis, C.A., Cox, D.E. y Mullan, M. (2007). Neuropsychological comparison of Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 23, 120- 125. doi:10.1159/000097791.
- Crum, R.M., Anthony, J.C., Bassett, S.S. y Folstein, M.F. (1993). Population-Based Norms for the Mini-Mental State Examination by Age and Educational Level. *The Journal of American Medical Association*, 269, 2386- 2391. doi:10.1001/jama.1993.03500180078038.
- Cummings, J.L. (1983). Treatable dementias. *Advances in Neurology*, 38, 165- 183.
- Cummings, J.L. (1985). *Clinical Neuropsychology*. New York: Grune & Stratton.
- Cummings, J.L. (1990). *Introduction in subcortical dementia*. New York: Oxford University Press.
- Cumming, J.L. y Benson, D.F. (1992). *Dementia. A clinical approach* (2nd edition). Boston: Butterworth- Heinemann.

- Cummings, J.L. (1993). Frontal- subcortical circuits and human behavior. *Archives of Neurology*, 50, 873- 880. doi:10.1001/archneur.1993.00540080076020.
- Cummings, J.L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D.A. y Gornbein, J. (1994) The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 44, 2308- 2314. doi:10.1212/WNL.44.12.2308
- Cummings, J. y Khachaturian, Z. (1996). Definitions and diagnostic criteria criteria. En S. Gauthier (Ed.). *Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease*. London: Martin Dunitz.
- Cummings, J.L., Ross, W., Absher, J., Gornbein, J. y Hadjiaghai, L. (1995). Depressive symptoms in Alzheimer's disease: Assessment and determinants. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 9, 87- 93. doi:10.1097/00002093-199509020-00005
- Damasio, A.R., Tranel, D. y Damasio, H. (1990). Face agnosia and the neural substrates of memory. *Annual Review of Neuroscience*, 13, 89– 109. doi:10.1146/annurev.ne.13.030190.000513.
- Daviglius, M. L., Plassman, B. L., Pirzada, A., Bell, C. C., Bowen, P. E., Burke, J. R.,... Williams, J. W. (2011). Risk factors and preventive interventions for Alzheimer disease. State of the Science. *Archives of Neurology*, 68, 1185- 1190. doi:10.1001/archneurol.2011.100.
- DeCarli, C. (2003) Mild cognitive impairment: Prevalence, prognosis, etiology, and treatment. *Lancet Neurology*, 2, 15- 21. doi:10.1016/S1474-4422(03)00262-X
- Delaney, P. (1982). Dementia: The search for treatable causes. *Southern Medical Journal*, 75, 707- 709.
- Delgado, E., Suárez, O., de Dios, R., Valdespino, I., Sousa, Y. y Braña, G. (2014). Características y factores relacionados con sobrecarga en una muestra de cuidadores principales de pacientes ancianos con demencia. *Semergen*, 40, 57- 64. doi:10.1016/j.semerg.2013.04.006.

- Delis, D.C., Massman, P.J., Butters, N., Salmon, D.P., Cermak, L.S. y Kramer, J.H. (1991). Profiles of demented and amnesic patients of the California Verbal Learning Test: Implications for the assessment of memory disorders. *Psychological Assessment*, 3, 19- 26. doi:10.1037/1040-3590.3.1.19.
- DeLuca, A.K., Lenze, E.J., Mulsant, B.H., Butters, M.A., Karp, J.F., Dew, M.A.,... Reynolds, C.F. (2005). Comorbid anxiety disorder in late life depression: Association with memory decline over four years. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 20, 848- 854. doi:10.1002/gps.1366.
- Derouesne, C., Thibault, S., Lagha-Pierucci, S., Baudouin-Madec, V., Ancrì, D. y Lacomblez, L. (1999). Decreased awareness of cognitive deficits in patients with mild dementia of the Alzheimer type. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 14, 1019- 1030. doi:10.1002/(sici)1099-1166(199912)14:12<1019::aid-gps61>3.0.co;2-f
- Derouesné, C. y Lacomblez, L. (2000). Memory complaints: epidemiology and diagnostic approach. *Presse Médicale*, 29, 858- 862.
- Devanand, D. P., Sano, M., Tang, M.-X., Taylor, S., Gurland, B. J., Wilder, D.,... Mayeux, R.(1996). Depressed mood and the incidence of Alzheimer's disease in the elderly living in the community. *Archives of General Psychiatry*, 53, 175– 182. doi:10.1001/archpsyc.1996.01830020093011.
- Devinsky, O. (2009). Delusional misidentifications and duplications. Right brain lesions, left brain delusions. *Neurology*, 72, 80- 87. doi:10.1212/01.wnl.0000338625.47892.74.
- Dhingra, U. y Rabins, P.V. (1991). Mania in the elderly. A 5- 7 years follow- up. *Journal of American Geriatric Society*, 39, 581- 583. doi:10.1111/j.1532-5415.1991.tb03597.x
- Díaz- Orueta, U., Buiza, C. y Yanguas, J. (2010). Reserva cognitiva: Evidencias, limitaciones y líneas de investigación futuras. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, 45, 150- 155. doi:10.1016/j.regg.2009.12.007.

- Diehl, J. y Kurz, A. (2002). Frontotemporal dementia: Patient characteristics, cognition, and behavior. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 17, 914- 918. doi:10.1002/gps.709.
- Diehl, J., Monsch, A.U., Aebi, C., Wagenpfeil, S., Krapp, S., Grimmer, T.,... Kurz, A. (2005). Frontotemporal dementia, semantic dementia, and Alzheimer's disease: The contribution of standard neuropsychological tests to differential diagnosis. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 18, 39- 44. doi:10.1177/0891988704272309.
- Diehl- Schmid, J., Pohl, C., Perneczky, R., Forstl, H. y Kurz, A. (2006). Behavioral disturbances in the course of frontotemporal dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 22, 352- 357. doi:10.1159/000095625
- Dijkstra, J.B., Houx, P.J. y Jolles, J. (1999). Cognition after major surgery in the elderly: test performance and complaints. *British Journal of Anaesthesia*, 82, 867- 874. doi:10.1093/bja/82.6.867.
- Directorate General for Economic and Financial Affairs. (2009). *2009 Ageing Report: Economic and budgetary projections for the EU-27 Member States (2008-2060). European Economy 2*. Brussels: Directorate General for Economic and Financial Affairs of the European Commission.
- Dore, G.A., Elias, M.F., Robbins, M.A., Elias, P.K. y Nagy, Z. (2009). Presence of the APOE ε4 allele modifies the relationship between type 2 diabetes and cognitive performance: the Maine- Syracuse Study. *Diabetologia*, 52, 2551- 2560. doi:10.1007/s00125-009-1497-2.
- Dotson, V.M., Beydoun, M.A. y Zonderman, A.B. (2010). Recurrent depressive symptoms and the incidence of dementia and mild cognitive impairment. *Neurology*, 75, 27- 34. doi:10.1212/WNL.0b013e3181e62124
- Drag, L.L. y Bieliauskas, L.A. (2010). Contemporary review 2009: Cognitive aging. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 23, 75- 93. doi:10.1177/0891988709358590.

- Drago, V., Babiloni, C., Bartrés- Faz, D., Carolia, A., Bosch, B., Hensch, T.,... Frisoni, G.B. (2011). Disease tracking markers for Alzheimer's disease at the prodromal (MCI) stage. *Journal of Alzheimer's Disease*, 26, 159- 199. doi:10.3233/JAD-2011-0043.
- Dubois, B., Feldman, H.H., Jacova, C., DeKosky, S.T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J.,... Scheltens, P. (2007a). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *The Lancet Neurology*, 6, 734- 746. doi:10.1016/S1474-4422(07)70178-3.
- Dubois, B., Pillon, B. y MacKeith, I.G. (2007b). Parkinson's disease with and without dementia and Lewy body dementia. En B.L., Miller, J.L., Cummings (Eds.). *The human frontal lobes*. New York: Guilford Press.
- Dubois, B., Feldman, H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J.L., Blennow, K.,... Pasquier, F. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: The IWG- 2 criteria. *Lancet Neurology*, 13, 614- 629. doi:10.1016/S1474-4422(14)70090-0.
- Duncan, J. y Owen, A.M. (2000). Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends in Neuroscience*, 23, 475- 483. doi:10.1016/S0166-2236(00)01633-7.
- Dunkin, J.J. y Anderson- Hanley, C. (1998). Dementia caregiver burden. A review of the literature and guidelines for assessment and intervention. *Neurology*, 51(Suppl. 1), 53- 60. doi:10.1212/WNL.51.1_Suppl_1.S53.
- Dunn, B., Owen, A. y Sahakian, B. (2000). Neuropsychological assessment of dementia. En J. O'Brien, et al (Eds.). *Dementia*. London: Arnold 2000.
- Eaker, E.D., Vierkant, R.A. y Mickel, S.F. (2002). Predictors of nursing home admission and/or death in incident Alzheimer's disease and other dementia cases compared to controls: A population- based study. *Journal of Clinical Epidemiology*, 55, 462- 468. doi:10.1016/S0895-4356(01)00498-X
- Edlund, A., Lundstrom, M., Lundstrom, G., Hedqvist, B. y Gustafson, Y. (1999). Clinical profile of delirium in patients treated for femoral neck fractures.

Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 10, 325- 329.
doi:10.1159/000017163.

Edwards- Lee, T., Miller, B.L., Benson, D.F., Cummings, J.L., Russell, G.L., Boone, K. y Mena, I. (1997). The temporal variant of frontotemporal dementia. *Brain*, 120, 1027- 1040. doi:10.1093/brain/120.6.1027.

Elby, E.M., Hogan, D.B. y Parhad, I.M. (1995). Cognitive impairment in the nondemented elderly. Results from the Canadian Study of Health and Aging. *Archives of Neurology*, 52, 612- 619. doi:10.1001/archneur.1995.00540300086018.

Elderkin- Thompson, V., Boone, K.B., Hwang, S. y Kumar, A. (2004). Neurocognitive profiles in elderly patients with frontotemporal degeneration or major depressive disorder. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10, 753- 771. doi:10.1017/S1355617704105067.

Elfgren, C., Passant, U. y Risberg, J. (1993). Neuropsychological findings in frontal lobe dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 4, 214- 219. doi:10.1159/000107325.

Elliot, J.O. y Mares, A.S. (2012). Gender differences in quality of life among Canadian adults with epilepsy. *Epilepsy Research*, 100, 42- 48. doi:10.1016/j.epilepsyres.2012.01.005.

Esiri, M.M., Nagy, Z., Smith, M.Z., Barnetson, L., Smith, A.D. y Joachim, C. (1999). Cerebrovascular disease and threshold for dementia in the early stages of Alzheimer's disease. *The Lancet*, 354, 919- 920. doi:10.1016/S0140-6736(99)02355-7.

Eskelinen, M.H., Ngandu, T., Tuomilehto, J., Soininen, H. y Kivipelto, M. (2009). Midlife coffee and tea drinking and the risk of late-life dementia: A population-based CAIDE study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 16, 85- 91. doi:10.3233/JAD-2009-0920.

- Eslinger, P.J., Dennis, K., Moore, P., Antani, S., Hauck, R. y Grossman, M. (2005). Metacognitive deficits in frontotemporal dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 76, 1630- 1635. doi:10.1136/jnnp.2004.053157.
- Esmonde, T., Giles, E., Xuereb, J. y Hodges, J. (1996). Progressive supranuclear palsy presenting with dynamic aphasia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 60, 403- 410. doi:10.1136/jnnp.60.4.403
- Essen- Möller, E. (1971). Suggestions for further improvement of the international classification of mental disorders. *Psychological Medicine*, 1, 308- 322. doi:10.1017/S0033291700042276.
- Esteban y Peña, M.M., Hernandez, V., Fernández, X., Gil de Miguel, A., Rodríguez, M., López de Andrés, A. y Jiménez- García, R. (2010). Self- perception of health status, mental health and quality of life among adults with diabetes residing in a metropolitan area. *Diabetes & Metabolism*, 36, 305- 311. doi:10.1016/j.diabet.2010.02.003.
- Ettema, T.P., Dröes, R.M., de Lange, J., Mellenbergh, G.J. y Ribbe, M.W. (2005). A review of quality of life instruments used in dementia. *Quality of Life Research*, 14, 675- 686. doi:10.1007/s11136-004-1258-0.
- Fabiani, M. (2012). It was the best of times, it was the worst of times: A psychophysiolologist's view of cognitive aging. *Psychophysiology*, 49, 283- 304. doi:10.1111/j.1469-8986.2011.01331.x.
- Fahlander, K., Berger, A.K., Wahlin, A. y Backman, L. (1999). Depression does not aggravate the episodic memory deficits associated with Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 13, 532- 538. doi:10.1037/0894-4105.13.4.532.
- Farinpour, R., Miller, E. N., Satz, P., Selnes, O. A., Cohen, B. A., Becker, J. T.,... Visscher, B.R. (2003). Psychosocial risk factors of HIV morbidity and mortality: Findings from the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25, 654– 670. doi:10.1076/jcen.25.5.654.14577.

- Feart, C., Samieri, C., Rondeau, V., Amieva, H., Portet, F., Dartigues, J.F. y Barberger-Gateau, P. (2009). Adherence to a Mediterranean diet, cognitive decline, and risk of dementia. *JAMA*, 302, 638- 648. doi:10.1001/jama.2009.1146.
- Feldman, H.H. y Jacova, C. (2005). Mild cognitive impairment. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 13, 645- 655. doi:10.1097/00019442-200508000-00003
- Feldman, H.H. y Kandiah, N. (2008). Early Identification of Alzheimer's Disease: What Have We Learned From Mild Cognitive Impairment? *CNS Spectrums*, 13 (Suppl. 3), 4- 7. doi:10.1017/S1092852900017181
- Ferman, T.J., Smith, G.E., Boeve, B.F., Graff- Radford, N.R., Lucas, J.A.,... Dickson, D.W. (2006). Neuropsychological differentiation of dementia with Lewy bodies from normal aging and Alzheimer's disease. *The Clinical Neuropsychologist*, 20, 623- 636. doi:10.1080/13854040500376831.
- Ferman, T.J. y Boeve, B.F. (2007). Dementia with Lewy bodies. *Neurologic Clinics*, 25, 741- 760. doi:10.1016/j.ncl.2007.03.001.
- Ferman, T.J., Arvanitakis, Z., Fujishiro, H., Duara, R., Parfitt, F., Purdy, M.,... Dickson, D.W. (2013). Pathology and temporal onset of visual hallucinations, misperceptions and family misidentification distinguishes dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 19, 227- 231. doi:10.1016/j.parkreldis.2012.10.013.
- Fernández, M. (2002). Etiología de las demencias: formas puras y mixtas. En Martínez-Lage, J.M., del Ser, T. Alzheimer 2004. *La pragmática Necesaria*. Madrid: Aula Médica.
- Fernández, M., Castro, J., Pérez, S., Mandaluniz, A., Gordejuela, M. y Zarranz, J.J. (2006). Prevalencia de demencia en Mungialde (Vizcaya). *Neurología*, 21, 551- 577.
- Fernández, M., Castro- Flores, J., Pérez-de las Heras, S., Mandaluniz-Lekumberri, A., Gordejuela, M. y Zarranz, J. (2008a). Prevalencia de la demencia en mayores de 65 años en una comarca del País Vasco. *Revista Neurología*, 46, 89- 96.

- Fernández, M., Castro- Flores, J., Pérez-de las Heras, S., Mandaluniz-Lekumberri, A., Gordejuela, M. y Zarranz, J. (2008b). Risk factors for dementia in the epidemiological study of Munguialde Study. *BMC Neurology*, 8, 39- 47. doi:10.1186/1471-2377-8-39
- Ferrer, I., Hernández, I., Boada, M., Llorente, A., Rey, M.J., Cardozo, A.,... Puig, B. (2003). Primary progressive aphasia as the initial manifestation of corticobasal degeneration and unusual tauopathies. *Acta Neuropathologica*, 106, 419- 435. doi:10.1007/s00401-003-0756-4.
- Filippi, M. y Roca, M.A. (2011). MR Imaging of multiple sclerosis. *Radiology*, 259, 659-681. doi:10.1148/radiol.11101362.
- Filley, C.M. (1995). Neuropsychiatric features of Lewy body disease. *Brain and Cognition*, 28, 229- 239. doi:10.1006/brcg.1995.1254.
- Fillit, H. y Cummings, J.L. (2000). Practice guidelines for the diagnosis and treatment of Alzheimer's disease in a managed care setting: Part II. Pharmacologic therapy. Alzheimer's Disease Managed Care Advisory Council. *Managed Care Interface*, 13, 51- 56.
- Fillit, H.M., Butler, R.N., O'Connell, A.W., Albert, M.S., Birren, J.E., Cotman, C.W.,... Tully, T. (2002). Achieving and maintaining cognitive vitality with aging. *Mayo Clinic Proceedings*, 77, 681- 696. doi:10.4065/77.7.681
- Fineberg, N.A., Haddad, P.M., Carpenter, L., Gannon, B., Sharpe, R., Young, A.H.,... Sahakian, B.J. (2013). The size, burden and cost of disorders of the brain in the UK. *Journal of Psychopharmacology*, 27, 761- 770. doi:10.1177/0269881113495118.
- Finkel, S.I., Costa e Silva, J., Cohen, G., Miller, S. y Sartorius, N. (1996). Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: a consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. *International Psychogeriatrics*, 8(suppl 3), 497- 500. doi:10.1017/S1041610297003943.

- Fisk, J.D., Merry, H.R. y Rocwood, K. V. (2003). Variations in case definition affect prevalence but not outcomes of mild cognitive impairment. *Neurology*, 61, 1179- 1184. doi:10.1212/01.WNL.0000089238.07771.C
- Flicker, C., Ferris, S.H. y Reisberg, B. (1991). Mild cognitive impairment in the elderly: Predictors of dementia. *Neurology*, 41, 1006- 1009. doi:10.1212/WNL.41.7.1006.
- Flicker, L. (2010). Modifiable lifestyle risk factors for Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 20, 803- 811. doi:10.3233/JAD-2010-091624
- Folsom, C.F. (1886). Mental diseases. En W. Pepper, L. Starr (Eds.). *A system of practical medicine*. Philadelphia: Lea Bros.
- Folstein, M.F., Fostein, S.E. y McHugh, P.R. (1975). «MiniMental State». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189- 198. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6
- Ford, E.S., Mokdad, A.H., Li, C., McGuire, L.C., Strine, T.W., Okoro, C.A.,... Zack, M.M. (2008). Gender differences in coronary heart disease and health-related quality of life: findings from 10 states from the 2004 Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Journal of Women's Health*, 17: 757– 768. doi:10.1089/jwh.2007.0468.
- Ford, A. (2014). Neuropsychiatric aspects of dementia. *Maturitas*, 79, 209- 215. doi:10.1016/j.maturitas.2014.04.005.
- Forman, M.S., Farmer, J., Johnson, J.K., Clark, C.M., Arnold, S.E., Coslett, H.B.,... Grossman, M. (2006). Frontotemporal dementia: Clinicopathological correlations. *Annals of Neurology*, 59, 952- 962. doi:10.1002/ana.20873.
- Forsell, Y., Jorm, A.F., Fratiglioni, L., Grut, M. y Winblad, B. (1993). Application of DSM-III-R criteria for major depressive episode to elderly subjects with and without dementia. *American Journal of Psychiatry*, 150, 1199- 1202.
- Forsell, Y. y Winblad, B. (1998). Major depression in a population of demented and nondemented older people: Prevalence and correlates. *Journal of American Geriatric Society*, 46, 27- 30. doi:10.1111/j.1532-5415.1998.tb01009.x

- Franceschi, M., Anchisi, D., Pelati, O., Zuffi, M., Matarrese, M., Fazio, F. y Perani, D. (2005). Glucose metabolism and serotonin receptors in the frontotemporal lobe degeneration. *Annals of Neurology*, 57, 216– 225. doi:10.1002/ana.20365.
- Franssen, E.H., Souren, L.E., Torossian, C.L. y Reisberg, B. (1999). Equilibrium and limb coordination in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Journal of American Geriatric Society*, 47, 463- 469. doi:10.1111/j.1532-5415.1999.tb07240.x
- Frasch, M.G. (2014). Putative role of AMPK in fetal adaptive brain shut- down: Linking metabolism and inflammation in the brain. *Frontiers in Neurology*, 5, 150- 152. doi: 10.3389/fneur.2014.00150.
- Fratiglioni, L., Grut, M., Forsell, Y., Viitanen, M., Grafström, M., Holmén, K.,... Winblad, B. (1991). Prevalence of Alzheimer's disease and other dementias in an elderly urban population: relationship with age, sex, and education. *Neurology*, 41, 1886- 1892. doi:10.1212/WNL.41.12.1886
- Fratiglioni, L., de Ronchi, D. y Agüero- Torres, H. (1999). Worldwide prevalence and incidence of dementia. *Drugs & Aging*, 15, 365- 375. doi:1170-229X/99/0011-0365/\$05.50/0
- Fratiglioni, L., Wang, H.X., Ericsson, K., Maytan, M. y Winblad, B. (2000). Influence of social network on occurrence of dementia: A community- based longitudinal study. *The Lancet*, 355, 1315- 1319. doi:10.1016/S0140-6736(00)02113-9.
- Fratiglioni, L., Paillard- Borg, S. y Winblad, B (2004). An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *The Lancet Neurology*, 3, 343- 353. doi:10.1016/S1474-4422(04)00767-7.
- Fratiglioni, L. y Wang, H.X. (2007). Brain reserve hypothesis in dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, 12, 11- 22.
- Fratiglioni, L., Winblad, B. y von Strauss, E. (2007). Prevention of Alzheimer's disease and dementia. Major findings from the Kungsholmen Project. *Physiology and Behavior*, 92, 98- 104. doi:10.1016/j.physbeh.2007.05.059.

- Freeman, R.Q., Giovanetti, T. y Lamar, M., (2000). Visuoconstructional déficits in dementia: Contributions of executive systems functions. *Neuropsychology*, 14, 415- 426. doi:10.1037/0894-4105.14.3.415.
- Frei, B. (1994). Reactive oxygen species and antioxidant vitamins: Mechanism of action. *American Journal of Medicine*, 97, 5- 13. doi:10.1016/0002-9343(94)90292-5.
- Frias, C.M., Dixon, R.A. y Bäckman, L. (2003). Use of memory compensation strategies is related to psychosocial and health indicators. *Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 58, 12- 22. doi:10.1093/geronb/58.1.P12.
- Friedland, R. (1993). Epidemiology, education and the ecology of Alzheimer's Disease. *Neurology*, 43, 246- 249. doi:10.1212/WNL.43.2.246
- Frisch, S., Dukart, J., Vogt, B., Horstmann, A., Becker, G., Villringer, A.,... Schroeter, M.L. (2013). Dissociating memory networks in early Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration –a combined study of hypometabolism and atrophy. *Plos One*, 8, e55251. doi:10.1371/journal.pone.0055251.
- Frisoni, G.B., Pizzolato, G., Geroldi, C., Rossato, A., Bianchetti, A. y Trabucchi, M. (1995). Dementia of the frontal type: Neuropsychological and [99Tc]-HM-PAO SPET features. *Journal of Geriatrics and Psychiatry Neurology*, 8, 42- 48. doi:10.1177/089198879500800109
- Fuh, J. y Wang, S. (2006). Assessing quality of life in Taiwanese patients with Alzheimer's Disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 21, 103- 107. doi:10.1002/gps.1425
- Fuh, J.L., Lam, L. Hirono, N., Senanarong, V. y Cummings, J.L. (2006). Neuropsychiatric inventory workshop: behavioral and psychologic symptoms of dementia in Asia. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 20, 314- 317. doi:10.1097/01.wad.0000213853.04861.02.

- Fyhn, M., Molden, S., Witter, M.P., Moser, E.I. y Moser, M.B. (2004). Spatial representation in the enthorhinal cortex. *Science*, 305, 1258- 1264. doi:10.1126/science.1099901.
- Gabryelewicz, T., Styczynska, M., Luczywek, E., Barczak, A., Pfeffer, A., Androsiuk, W.,... Barcikowska, M. (2007). The rate of conversion of mild cognitive impairment to dementia: predictive role of depression. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, 22: 563– 567. doi:10.1002/gps.1716
- Gainotti, G. y Marra, C. (1994). Some aspects of memory disorders clearly distinguish dementia of the Alzheimer's type from depressive pseudo- dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 16, 65- 78. doi:0.1080/01688639408402617.
- Galasko, D., Katzman, R., Salmon, D.P. y Hansen, L. (1996). Clinical and neuropathological findings in Lewy body dementias. *Brain and Cognition*, 31, 166- 175. doi:10.1006/brcg.1996.0040.
- Ganguli, M., Dodge, H.H., Shen, C. y Dekosky, S.T. (2004). Mild cognitive impairment, amnesic type. An epidemiological study. *Neurology*, 63, 115- 121. doi: 10.1212/01.WNL.0000132523.27540.81.
- Ganguli, M. (2009). Depression, cognitive impairment and dementia: Why should clinicians care about the web of causation? *Indian Journal of Psychiatry*, 51, 29- 34.
- García, F.J., Sánchez, M.I., Pérez, A., Martín, M., Marsal, C., Rodríguez, G.,... Gutiérrez, G. (2001). Prevalencia de demencia y de subtipos principales en sujetos mayores de 65 años: efecto de la educación y ocupación. Estudio Toledo. *Medicina Clínica*, 116, 401- 407.
- García- Albea, J., Sánchez Bernardos, M.L. y del Viso Pabón, S. (1986). *Test de Boston para el Diagnóstico de la Afasia. Adaptación en español*. Madrid: Editorial Médica Panamericana.

- García- Alberca, J.M., Lara, P., González- Barón, S., Barbancho, M.A., Porta, D. y Berthier, M. (2008). Prevalencia y comorbilidad de síntomas neuropsiquiátricos en la enfermedad de Alzheimer. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 36, 265- 270.
- García- Alberca, J.M., Cruz, B., Lara, J.P., Garrido, V., Lara, A., Gris, E. y González- Herrero, V. (2013). The experience of caregiving: The influence of coping strategies on behavioral and psychological symptoms in patients with Alzheimer's disease. *Aging & Mental Health*, 17, 615- 622. doi:10.1080/13607863.2013.765833
- García- Ptacek, S., Farahmand, B., Kareholt, I., Religa, D., Cuadrado, M.L. y Eriksdotter, M. (2014). Mortality risk after dementia diagnosis by dementia type and underlying factors: A cohort of 15209 patients based on the Swedish dementia registry. *Journal of Alzheimer Disease*, 41, 467- 477. doi:10.3233/JAD-131856.
- Garre- Olmo, J., Batlle, D.G., Fernández, M.M., Marquez, D.F., de Eugenio, R., Casadevall, T.,... Registry of Dementia of Girona Study Group (ReDeGi Study Group). (2010). Incidence and subtypes of early- onset dementia in a geographical defined general population. *Neurology*, 75, 1249- 1255. doi:10.1212/WNL.0b013e3181f5d4c4.
- Gascón- Bayarri, J., Reñé, R., Del Barrio, J.L., De Pedro- Cuesta, J., Ramón, J.M., Manubens, J.M.,... Rubio, F.R. (2007). Prevalence of dementia subtypes in El Prat de Llobregat, Catalonia, Spain: the PRACTICON study. *Neuroepidemiology*, 28, 224- 234. doi:10.1159/000108597
- Gatz, M., Prescott, C.A. y Pedersen, N.L. (2006). Lifestyle risk and delaying factors. *Alzheimer's Disease and Associated Disorders*, 20, 84- 88.
- Gaugler, J.E., Kane, R.L., Kane, R.A., Clay, T. y Newcomer, R. (2003). Caregiving and institutionalization of cognitively impaired older people: Utilizing dynamic predictors of change. *Gerontologist*, 43, 219- 229. doi:10.1093/geront/43.2.219
- Gearing, M., Mirra, S.S., Hedreen, J.C., Sumi, S.M., Hansen, L.A. y Heyman, A. (1995). The Consortium to establish a registry for Alzheimer's Disease

- (CERAD). Part X. Neuropathology confirmation of the clinical diagnosis of Alzheimer's Disease. *Neurology*, 45, 461- 466. doi:10.1212/WNL.45.3.461
- Geerlings, M. I., Schoevers, R. A., Beekman, A. T., Jonker, C., Deeg, D. J., Schmand, B.,... van Tilburg, W. (2000). Depression and risk of cognitive decline and Alzheimer's disease. *British Journal of Psychiatry*, 176, 568–575. doi:10.1192/bjp.176.6.568
- Gerstorf, D., Herlitz, A. y Smith, J. (2006). Stability of sex differences in cognition in advanced old age: The role of education and attrition. *Journal of Gerontology: Psychological Sciences*, 61B, 245– 249. doi:10.1093/geronb/61.4.P245.
- Giménez-Roldán, S., Novillo, M.J., Navarro, E., Dobato, J.L. y Giménez-Zucarelli, M. (1997) Examen del estado Mini-Mental: propuesta de una normativa para su aplicación. *Revista de Neurología*, 25, 576- 583.
- Gislason, T.B., Sjogren, M., Larsson, L. y Skoog, I. (2003). The prevalence of frontal variant frontotemporal dementia and the frontal lobe syndrome in a population based sample of 85 years olds. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 74, 867- 871. doi:10.1136/jnnp.74.7.867.
- Glosser, G., Gallo, J.L., Clark, C.M. y Grossman, M. (2002). Memory encoding and retrieval in Frontotemporal lobe dementia and Alzheimer disease. *Neuropsychology*, 16, 190- 196. doi:10.1037/0894-4105.16.2.190.
- Gnanalingham, K.K., Byrne, E.J., Thornton, A., Sambrook, M.A. y Bannister, P. (1997). Motor and cognitive function in Lewy body dementia: Comparison with Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 62, 243-252. doi: 10.1136/jnnp.62.3.243
- Goedert, M. Ghetti, B. y Spillantini, M.G. (2012). Frontotemporal dementia: Implications for understanding Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2. doi:10.1101/cshperspect.a006254. Accesible desde: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3281593/pdf/cshperspectmed-ALZ-a006254.pdf>

- Gold, K. y Rabins, P.V. (1989). Isolated visual hallucinations and the Charles Bonnet syndrome: A review of the literature and presentation of six cases. *Comprehensive Psychiatry*, 30, 90- 98. doi:10.1016/0010-440X(89)90122-3
- Golden, C.J. (1978). *Stroop Color and Word Test. A manual for clinical and experimental uses*. Illinois: Stoelting Co.
- Gompertz, B. (1825). On the nature of the function expressive of the law of human mortality and on a new mode of determining life contingencies. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, 115, 513-585.
- González, L. y Fernández- Guinea, S. (2005). Demencia frontotemporal: Manifestaciones clínicas y repercusiones forenses. *Psicopatología Clínica, Legal y Forense*, 5, 87- 106.
- Gorelick, P.B. (2004). Risk factors vor vascular dementia and Alzheimer disease. *Stroke*, 35, 2620- 2622. doi: 10.1161/01.STR.0000143318.70292.47.
- Gorno- Tempini, M., Dronkers, N.F., Rankin, K.P., Ogar, J.M., Phengrasamy, L., Rosen, H.J.,... Miller, B.L. (2004). Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Annals of Neurology*, 55, 335- 346. doi:10.1002/ana.10825.
- Gorno- Tempini, M., Brambati, S.M., Ginex, V., Ogar, J., Dronkers, N.F., Marcone, A.,... Miller, B.L. (2008). The logopenic/phonological variant of primary progressive aphasia. *Neurology*, 71, 1227- 1234. doi:10.1212/01.wnl.0000320506.79811.da.
- Gorno- Tempini, M.L., Hillis, A.E., Weintraub, S., Kertesz, A., Méndez, M.... Grossman, M. (2011). Classification of primary progressive aphasia and its variant. *Neurology*, 76, 1006- 1014. doi:10.1212/WNL.0b013e31821103e6.
- Grady, C.L. (2007). Cognitive reserve in healthy aging and Alzheimer disease: Evidence for compensatory reorganization of brain networks. En Y. Stern (Ed.). *Cognitive reserve: Theory and applications*. New York: Taylor & Francis.

- Graham, N.L., Bak, T.H. y Hodges, J.R. (2003). Corticobasal degeneration as a cognitive disorder. *Movement Disorders*, 18, 1224- 1232. doi:10.1002/mds.10536.
- Graham, A., Davies, R., Xuereb, J., Halliday, G., Kril, J., Creasey, H. y Hodges, J. (2005). Pathologically proven frontotemporal dementia presenting with severe amnesia. *Brain*, 128, 597- 605. doi:10.1093/brain/awh348
- Grassiot, B., Desgranges, B., Eustache, F. y Defer, G. (2009). Quantification and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis: a review. *Journal of Neurology*, 256, 1397- 1412. doi:10.1007/s00415-009-5108-4.
- Graves, A.B., Mortimer, J.A., Larson, E.B., Wenzlow, A., Bowen, J.D. y McCornick, W.C. (1996). Head circumference as a measure of cognitive reserve. Association with severity of impairment in Alzheimer's disease. *British Journal of Psychiatry*, 169, 86- 92. doi:10.1192/bjp.169.1.86.
- Green, K.N., Billings, L.M., Roozendaal, B., McGaugh, J.L. y LaFerla, F.M. (2006). Glucocorticoids increase amyloid-beta and tau pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *The Journal of Neuroscience*, 26, 9047- 9056. doi:10.1523/JNEUROSCI.2797-06.2006
- Green, A.F., Rebok, G. y Lyketsos, C.G. (2008). Influence of social network characteristics on cognition and functional status with aging. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 23, 972- 978. doi:10.1002/gps.2023.
- Gregory, C.A. y Hodges, J.R. (1996). Frontotemporal Dementia: Use of consensus criteria and prevalence of psychiatric features. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioural Neurology*, 9, 145- 153.
- Gregory, C.A., Orrell, M., Sahakian, B. y Hodges, J.R. (1997). Can frontotemporal dementia and Alzheimer's disease be differentiated using a brief battery of tests? *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 12, 375- 383. doi:10.1002/(SICI)1099-1166(199703)12:3<375::AID-GPS518>3.0.CO;2-#

- Gregory, C.A., McKenna, P.J. y Hodges, J.R. (1998). Dementia of frontal type and simple schizophrenia: Two sides of the same coin? *Neurocase*, 4, 1- 6. doi:10.1080/13554799808410601.
- Gregory, C.A. (1999). Frontal variant of frontotemporal dementia: A cross- sectional and longitudinal study of neuropsychiatric features. *Psychological Medicine*, 29, 1205- 1217.
- Gregory, C.A., Serra- Mestres, J. y Hodges, J.R. (1999). Early diagnosis of the frontal variant of frontotemporal dementia: How sensitive are standard neuroimaging and neuropsychologic tests? *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology*, 12, 128- 135. doi:10.1007/978-1-4757-5969-3
- Gregory, C.A., Lough, S., Stone, V., Erzinclioglu, S., Martin, L., Baron- Cohen, S. y Hodges, J.R. (2002). Theory of mind in patients with frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. Theoretical and practical implications. *Brain*, 125, 752- 764. doi:10.1093/brain/awf079.
- Grossman, M., Carvell, S., Pelter, L., Stern, M.B., Gollomp, S. y Hurtig, H. (1993). Visual construction impairments in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 7, 536- 547. doi:10.1037/0894-4105.7.4.536.
- Grossman, M. (2002). Frontotemporal dementia: A review. *Journal of International Neuropsychological Society*, 8, 564- 583. doi:10.1017/S1355617702814357.
- Grossman, M. y Ash, S. (2004). Primary progressive aphasia: A review. *Neurocase*, 10, 3- 18. doi:10.1080/13554790490960440.
- Grossman, M., McMillan, C., Moore, P., Ding, L., Glosser, G., Work, M. y Gee, J. (2004). What's in a name: Voxel- based morphometric analyses of MRI and naming difficulty in Alzheimer's disease, frontotemporal dementia and corticobasal degeneration. *Brain*, 127, 628- 649. doi:10.1093/brain/awh075.
- Grossman, M., Rhee, J. y Moore, P. (2005). Sentence processing in frontotemporal lobe dementia. *Cortex*, 764- 777. doi:10.1016/S0010-9452(08)70295-8.

- Grossman, M., Libon, D.J., Forman, M.S., Massimo, L., Wood, E., Moore, P.,... Trojanowsky, J.Q. (2007). Distinct antemortem profiles in patients with pathologically defined frontotemporal dementia. *Archives of Neurology*, 64, 1601- 1609. doi:10.1001/archneur.64.11.1601.
- Grossman, M., Xie, S.X., Libon, D.J., Wang, X., Massimo, L., Moore, P.,... Trojanowski, J.Q. (2008). Longitudinal decline in autopsy- defined frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*, 70, 2036- 2045. doi:10.1212/01.wnl.0000303816.25065.bc.
- Guerreiro, R., Bras, J., Toombs, J., Heslegrave, A., Hardy, J. y Zetterberg, H. (2015). Genetic variants and related biomarkers in sporadic Alzheimer's disease. *Current Genetic Medicine Reports*, 3, 19- 25. doi:10.1007/s40142-014-0062-6.
- Guidi, M., Paciaroni, L., Paolini, S., De Padova, S. y Scarpino, O. (2006). Differences and similarities in the neuropsychological profile of dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease in the early stage. *Journal of the Neurological Sciences*, 248, 120- 123. doi:10.1016/j.jns.2006.05.017.
- Guilleminault, C., Eldridge, F.L. y Dement, W.C. (1973). Insomnia with sleep apnea: A new syndrome. *Science*, 181, 856- 858. doi:10.1126/science.181.4102.856
- Gustafson, L. y Hagberg, B. (1975). Dementia with onset in the presenile period. A cross-sectional study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 257, 3- 71.
- Gustafson, L., Berggren, D., Brannstrom, B., Bucht, G., Norberg, A., Hansson, L.I. y Winblad, B. (1988). Acute confusional states in elderly patients treated for femoral neck fracture. *Journal of the American Geriatrics Society*, 36, 525- 530. doi:10.1111/j.1532-5415.1988.tb04023.x
- Gustafson, L. (1992). Clinical classification of dementia. *Acta Neurologica Scandinavica*, Suppl. 139, 16- 20. doi:10.1111/j.1600-0404.1992.tb04448.x
- Gustafson, L. y Brun, A. (1999). Frontotemporal dementia. En S., Govoni, C.L. Bolis, M. Trabucchi (Eds.). *Dementias*. Milán: Springer- Verlag.

- Gustavsson, A., Cattelin, F. y Jonsson, L. (2011a). Costs of care in a mild-to-moderate Alzheimer clinical trial sample: Key resources and their determinants. *Alzheimer's & Dementia*, 7, 466- 473. doi:10.1016/j.jalz.2010.06.002.
- Gustavsson, A., Svensson, M., Jacobi, F., Allgulander, Cl., Alonso, J., Beghi, E.,... CDBE2010 Study Group. (2011b). Cost of disorders of the brain in the Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology*, 21, 718- 779. doi:10.1016/j.euroneuro.2011.08.008.
- Hafting, T., Fyhn, M., Molden, S., Moser, M.B. y Moser, E.I. (2005). Microstructure of spatial map in the enthorinal cortex. *Nature*, 436, 801- 806. doi:10.1038/nature03721.
- Hagger- Johnson, G., Sabia, S., Brunner, E.J., Shipley, M., Bobak, M., Marmot, M.,... Singh-Manoux, A. (2013). Combined impact of smoking and heavy alcohol use on cognitive decline in early old age: Whitehall II prospective cohort study. *The British Journal of Psychiatry*, 203, 120- 125. doi: 10.1192/bjp.bp.112.122960
- Hall, C.B., Derby, C., LeValley, A., Katz, M.J., Verghese, J. y Lipton, R.B. (2007). Education delays accelerated decline on a memory test in persons who develop dementia. *Neurology*, 69, 1657- 1664. doi:10.1212/01.wnl.0000278163.82636.30.
- Hakansson, K., Rovio, S., Helkala, E.L., Vilska, A.R., Winblad, B., Soininen, H.,... Kivipelto, M. (2009). Association between mid- life marital status and cognitive function in later life: Population- based cohort study. *British Medical Journal*, 339, 2462- 2469. doi:10.1136/bmj.b2462
- Hansen, L., Salmon, D., Galasko, D., Masilah, E., Katzman, R., DeTeresa, R.,... Alford, M. (1990). The Lewy body variant of Alzheimer's disease: A clinical and pathologic entity. *Neurology*, 40, 1- 8. doi:10.1212/WNL.40.1.1
- Harciaiek, M. y Jodzio, K. (2005). Neuropsychological differences between frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: A review. *Neuropsychology Review*, 15, 131- 145. doi:10.1007/s11065-005-7093-4.

- Harciarek, M. y Kertesz, A. (2011). Primary progressive aphasia and their contribution to the contemporary knowledge about the brain-language relationship. *Neuropsychology Review*, 21, 271- 287. doi:10.1007/s11065-011-9175-9.
- Harciarek, M. y Cosentino, S. (2013). Language, executive function and social cognition in the diagnosis of frontotemporal dementia syndromes. *International Review of Psychiatry*, 25, 178– 196. doi:10.3109/09540261.2013.763340.
- Harrison, T.M., Weintraub, S., Mesulam, M.M. y Rogalski, E. (2012). Superior memory and higher cortical volumes in unusually successful cognitive aging. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 18, 1081- 1085. doi:10.1017/S1355617712000847.
- Harrow, M. y Amdur, M.J. (1971). Guilt and depressive disorders. *Archives of General Psychiatry*, 25, 240- 246. doi:10.1001/archpsyc.1971.01750150048007.
- Hatanpaa, K.J., Blass, D.M., Pletnikova, O., Crain, B.J., Bigio, E.H., Hedreen, J.C. y Troncoso, J.C. (2004). Most cases of dementia with hippocampal sclerosis may represent frontotemporal dementia. *Neurology*, 63, 538- 542. doi:10.1212/01.WNL.0000129543.46734.C0
- Haupt, M. y Kurz, A. (1993). Predictors of nursing home placement in patients with AD. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 8, 741- 746. doi:10.1002/gps.930080906
- Hebert, L.E., Scherr, P.A., Bienias, J.L., Bennett, D.A. y Evans, D.A. (2003). Alzheimer Disease in the US population: Prevalence estimates using 2000 census. *Archives of Neurology*, 60, 1119- 1122. doi:10.1001/archneur.60.8.1119.
- Hebert, L.E., Weuve, J., Scherr, P.A. y Evans, D.A. (2013). Alzheimer Disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 census. *Neurology*, 80, 1778- 1783. doi:10.1212/WNL.0b013e31828726f5.
- Heidler- Gary, J., Gottesman, R., Newhart, M., Chang, S., Ken, L. y Hillis, A.E. (2007). Utility of behavioral versus cognitive measures in differentiating between subtypes of frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer's disease.

Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 23, 184- 193.
doi:10.1159/000098562

Heilman, K.M. y Valenstein, E. (2003). *Clinical Neuropsychology* (4th edition). New York: Oxford University Press.

Hejl, A., Hogh, P. y Waldemar, G. (2002). Potentially reversible conditions in 1000 consecutive memory clinic patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 73, 390- 394. doi:10.1136/jnnp.73.4.390

Helmer, C., Damon, D., Letenneur, L., Fabrigoule, C., Barberger- Gateau, P., Lafont, S.,... Dartigues, J.F. (1999). Marital status and risk of Alzheimer's disease: A French population- based cohort study. *Neurology*, 53, 1953- 1958. doi: 10.1212/WNL.53.9.1953.

Helmer, C., Joly, P., Letenneur, L., Commenges, D. y Dartigues, J.F. (2001). Mortality with dementia: Results from a french prospective community- based cohort. *American Journal of Epidemiology*, 154, 642- 648.

Helzner, E.P., Luchsinger, J.A., Scarmeas, N., Cosentino, S., Brickman, A.M., Glymour, M.M. y Stern, Y. (2009). Contribution of vascular risk factors to the progression in Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 66, 343- 348. doi:10.1001/archneur.66.3.343.

Henchcliffe, C., Dodel, R. y Beal, M.F. (2011). Biomarkers of Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Progress in Neurobiology*, 95, 601- 613. doi:10.1016/j.pneurobio.2011.09.002.

Henderson, A.S., Easteal, S., Jorm, A.F., Mackinnon, A.J., Korten, A.E., Christensen, H.,... Jacomb, P.A. (1995). Apolipoprotein E allele epsilon 4, dementia, and cognitive decline in a population sample. *Lancet*, 346, 1387- 1390. doi:10.1016/S0140-6736(95)92405-1

Henderson, A.S., Korten, A.E., Jacomb, P.A., Mackinnon, A.J., Jorm, A.F., Christensen, H. y Rodgers, B. (1997). The course of depression in the elderly: A longitudinal community- based study in Australia. *Psychological Medicine*, 27, 119- 129. doi:10.1017/S0033291796004199

- Henry, J.D., Phillips, L.H. y von Hippel, C. (2014). A meta- analytic review of theory of mind difficulties in behavioural- variant frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*, 56, 53- 62. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2013.12.024.
- Hermann, N., Lanctot, K.L., Sambrook, R., Lesnikova, N., Hebert, R., McCracken, P.,... Nguyen, E. (2006). The contribution of neuropsychiatric symptoms to the cost of dementia care. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 21, 972- 976. doi:10.1002/gps.1594
- Heuer, F. y Reisberg, D. (1990). Vivid memories of emotional events: the accuracy of remembered minutiae. *Memory and Cognition*, 18, 496- 506. doi:10.3758/BF03198482
- Hodges, J.R., Patterson, K., Oxbury, S. y Funnell, E. (1992). Semantic dementia. Progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. *Brain*, 115, 1783- 1806. doi:10.1093/brain/115.6.1783.
- Hodges, J.R., Graham, N. y Patterson, K. (1995). Charting the progression in semantic dementia: Implications for the organization of semantic memory. *Memory*, 3, 463- 495. doi:10.1080/09658219508253161.
- Hodges, J.R., Patterson, K., Ward, R., Garrard, P., Bak, T., Perry, R. y Gregory, C. (1999). The differentiation of semantic dementia and frontal lobe dementia (temporal and frontal variants of frontotemporal dementia) from early Alzheimer's disease: A comparative neuropsychological study. *Neuropsychology*, 13, 31- 40. doi:10.1037/0894-4105.13.1.31.
- Hodges, J.R. y Miller, B. (2001). The neuropsychology of frontal variant frontotemporal dementia and semantic dementia. Introduction to the special topic papers: Part II. *Neurocase*, 7, 113- 121. doi:10.1093/neucas/7.2.113.
- Hodges, J.R., Davies, R.R., Xuereb, J., Kril, J. y Halliday, G. (2003). Survival in frontotemporal dementia. *Neurology*, 61, 349- 354. doi:10.1212/01.WNL.0000078928.20107.52.

- Hodges, J.R., Davies, R.R., Xuereb, J., Casey, B., Broe, M., Bak, T.H.,... Halliday, G.M. (2004). Clinicopathological correlates in frontotemporal dementia. *Annals of Neurology*, 56, 399- 406. doi:10.1002/ana.20203.
- Hoe, J., Hancock, G., Livingston, G. y Orrell, M. (2006). Quality of life of people with dementia in residential care homes. *The British Journal of Psychiatry*, 188, 460-464. doi:10.1192/bjp.bp.104.007658.
- Hofman, A., Rocca, W.A., Brayne, C., Breteler, M.M., Clarke, M., Cooper, B.,... EURODEM prevalence research group. (1991). The prevalence of dementia in Europe: A collaborative study of 1980- 1990 findings. *The International Journal of Epidemiology*, 20, 736- 748. doi:10.1093/ije/20.3.736
- Hohl, U., Tiraboschi, P., Hansen, L.A., Thal, L.J. y Corey- Bloom, J. (2000). Diagnostic accuracy of dementia with Lewy bodies. *Archives of Neurology*, 57, 347- 351. doi:10.1001/archneur.57.3.347
- Hollingsworth, P., Hamsheer, M.L., Moskvina, V., Dowzell, K., Moore, P.J., Foy, C.,... Williams, J. (2006). Four components describe behavioral symptoms in 1,120 individuals with late-onset Alzheimer's disease. *Journal of American Geriatric Society*, 54, 1348- 1354. doi:10.1111/j.1532-5415.2006.00854.x
- Holmes, C., Cairns, N. y Lantos, P. (1999). Validity of current clinical criteria for Alzheimer's disease, vascular dementia and dementia with Lewy bodies. *British Journal of Psychiatry*, 174, 45- 50. doi:10.1192/bjp.174.1.45.
- Holthoff, V.A., Beuthien-Baumann, B., Kalbe, E., Lüdecke, S., Lenz, O., Zündorf, G.,... Herholz, K. (2005). Regional cerebral metabolism in early Alzheimer's disease with clinically significant apathy or depression. *Biological Psychiatry*, 57, 412– 421. doi:10.1016/j.biopsych.2004.11.035.
- Holtzer, R., Scarmeas, N., Wegesin, D.J., Albert, M., Brandt, J., Dubois, B.,... Stern, Y. (2005). Depressive symptoms in Alzheimer's disease: natural course and temporal relation to function and cognitive status. *Journal of the American Geriatric Society*, 53, 2083- 2089. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.00535.x

- Holtzman, R.E., Rebok, G.W., Saczynski, J.S., Kouzis, A.C., Wilcox- Doyle, K. y Eaton, W.W. (2004). Social network characteristics and cognition in middle-aged and older adults. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, 59, 278- 284. doi:10.1093/geronb/59.6.P278.
- Hong, Y.J., Yoon, B., Lim, S.C., Shim, Y.S., Kim, J.Y., Ahn, K.J.,... Yang, D.W. (2013). Microstructural changes in the hippocampus and posterior cingulate in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A diffusion tensor imaging study. *Neurological Sciences*, 34, 1215- 1221. doi:10.1007/s10072-012-1225-4.
- Hope, T., Keene, J., Gedling, K., Fairburn, C.G. y Jacoby, R. (1998). Predictors of institutionalization for people with dementia living at home with caregiver. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 13, 682- 690. doi:10.1002/(SICI)1099-1166(199810)13:10<682::AID-GPS847>3.0.CO;2-Y
- Hornak, J., Bramham, J., Rolls, E.T., Morris, R.G., O'Doherty, J., Bullock, P.R. y Polkey, C.E. (2003). Changes in emotion after circumscribed surgical lesions of the orbitofrontal and cingulate cortices. *Brain*, 126, 1691- 1712. doi:10.1093/brain/awg168.
- Hornberger, M., Shelley, B.P., Kipps, C.M., Piguet, O. y Hodges, J.R. (2009). Can progressive and non-progressive behavioural variant frontotemporal dementia be distinguished at presentation? *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 80, 591- 593. doi:10.1136/jnnp.2008.163873.
- Hort, J., O'Brien, J. T., Gainotti, G., Pirttilä, T., Popescu, B.O., Rektorova, I.,... EFNS Scientist Panel on Dementia. (2010). EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology*, 17, 1236- 1248. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03040.x.
- Hou, C.E., Miller, B.L. y Kramer, J.H. (2005). Patterns of autobiographical memory loss in dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 20, 809- 815. doi:10.1002/gps.1361.
- Hsiung, G.Y., Donald, A., Grand, J., Black, S.E., Bouchard, R.W., Gauthier, S.G.,... Feldmann, H.H. (2006) Outcomes of cognitively impaired not demented at 2 years in the Canadian Cohort Study of Cognitive Impairment and Related

- Dementias. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 22, 413- 420. doi:10.1159/000095751
- Hu, W.T., Trojanowski, J.Q. y Shaw, L.M. (2011). Biomarkers in frontotemporal lobar degenerations- progress and challenges. *Progress in Neurobiology*, 95, 636- 648. doi:10.1016/j.pneurobio.2011.04.012.
- Huey, E.D., Goveia, E.N., Paviol, S., Pardini, M., Krueger, F., Zamboni, G.,... Grafman, J. (2009). Executive dysfunction in frontotemporal dementia and corticobasal syndrome. *Neurology*, 72, 453- 459. doi:10.1212/01.wnl.0000341781.39164.26.
- Hughes, C.P., Berg, L., Danziger, W.L., Coben, L.A. y Martin, R.L. (1982). A new clinical scale for the staging of dementia. *The British Journal of Psychiatry*, 140, 566- 572. doi:10.1192/bjp.140.6.566
- Hughes, T.F. y Ganguli, M (2009). Modifiable midlife risk factors for late- life cognitive impairment and dementia. *Current Psychiatry Reviews*, 5, 73- 92.
- Hulme, C., Wright, J., Crocker, T., Oluboyede, Y. y House, A. (2010). Non-pharmacological approaches for dementia that informal carers might try or access: a systematic review. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 25, 756– 763. doi:10.1002/gps.2429.
- Husebo, B.S., Ballard, C., Fritze, F., Sandvik, R. y Aarsland, D. (2013). Efficacy of pain treatment on mood syndrome in patients with dementia: a randomized clinical trial. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 29, 828- 836. doi:10.1002/gps.4063
- Hutchinson, A.D. y Mattias, J.L. (2007). Neuropsychological deficits in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: A meta- analytic review. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 78, 917- 928. doi:10.1136/jnnp.2006.100669.
- Hutton, M., Lendon, C.L., Rizzu, P., Baker, M., Froelich, S., Houlden, H.,... Heutink, P. (1998). Association of missense and 5'- splice -site mutations in tau with the inherited dementia FTDP- 17. *Nature*, 393, 702- 705. doi:10.1038/31508

- Hwang, T. J., Masterman, D. L., Ortiz, F., Fairbanks, L. A. y Cummings, J. L. (2004). Mild cognitive impairment is associated with characteristic neuropsychiatric symptoms. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 18, 17– 21. doi:10.1097/00002093-200401000-00004.
- Ikeda, M., Ishikawa, T. y Tanabe, H. (2004). Epidemiology of frontotemporal lobar degeneration. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 17, 265- 268. doi:10.1159/000077151.
- Inouye, S.K. (2007). Delirium and other mental status problems in the older patient. En L. Goldman y D. Ausiello (Eds). *Cecil Medicine* (23rd Ed). Philadelphia: Saunders Elsevier.
- International Psychogeriatric Association (1996). Consensus Statement on Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD).
- Irvine, K., Laws, K.R., Gale, T.M. y Kondel, T.K. (2012). Greater deterioration in women than men with Alzheimer's disease: A meta analysis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 34, 989- 998. doi:10.1080/13803395.2012.712676.
- Ivanoiu, A., Dricot, L., Gilis, N., Grandin, C., Lhommel, R., Quenon, L. y Hanseeuw, B. (2015). Classification of non- demented patients attending a memory clinic using the new diagnostic criteria for Alzheimer's disease with disease- related biomarkers. *Journal of Alzheimer's Disease*, 43, 835- 847. doi:10.3233/JAD-140651.
- Iwasa, H., Yoshida, Y., Kai, I., Suzuki, T., Kim, H. y Yoshida, H. (2012). Leisure activities and cognitive function in elderly community- dwelling individuals in Japan: A 5- year prospective cohort study. *Journal of Psychosomatic Research*, 72, 159- 164. doi:10.1016/j.jpsychores.2011.10.002
- Izal, M. y Montorio, I. (1993) Adaptation of the geriatric depression scale in Spain: A preliminary study. *Clinical Gerontology*, 13, 83- 91. doi:10.1300/J018v13n02_07

- Izal, M. y Montorio, I. (1994) Evaluación del medio y del cuidador del demente. En T. del Ser y J. Peña Casanova (Eds.), *Evaluación neuropsicológica y funcional de la demencia*. Barcelona: Prous.
- Jackson, M. y Lowe, J. (1996). The new neuropathology of degenerative frontotemporal dementias. *Acta Neuropathologica*, 91, 127- 134. doi:10.1007/s004010050403.
- Jagust, W.J., Reed, B.R., Seab, J.P., Kramer, J.H. y Budinger, T.F. (1989). Clinical-physiologic correlates of Alzheimer's disease and frontal lobe dementia. *American Journal of Physiologic Imaging*, 4, 89- 96.
- James, B. D. y Bennett, D. A. (2011). Smoking in midlife and dementia in old age: Risk across the life course. *Archives of Neurology*, 68, 365- 368. doi:10.1001/archneurol.2011.25
- Jellinger, K.A. (1996). Structural basis of dementia in neurodegenerative disorders. *Journal of Neural Transmission*, 47, 1- 29. doi:10.1007/978-3-7091-6892-9_1
- Jenkins, E., Fox, N.C., Rossor, A.M., Harvey, R.J. y Rossor, M.N. (2000). Intracranial volume and Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 57, 220- 224. doi:10.1001/archneur.57.2.220.
- Jeste, D.V., Wragg, R.E. y Salmon, D.P. (1992). Cognitive deficits of patients with Alzheimer's disease with and without delusions. *American Journal of Psychiatry*, 149, 184- 189. doi:10.1176/ajp.149.2.184
- Jeste, D.V. y Finkel, S.I. (2000). Psychosis of Alzheimer's disease and related dementias. Diagnostic criteria for a distinct syndrome. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 8, 29- 34. doi:10.1097/00019442-200002000-00004.
- Jeste, D.V., Blazer, D.G. y First, M. (2005). Aging-related diagnostic variations: Need for diagnostic criteria appropriate for elderly psychiatric patients. *Biological Psychiatry*, 58, 265- 271. doi:10.1016/j.biopsych.2005.02.004.
- Johansson, L., Guo, X., Waern, M., Östling, S., Gustafson, D., Bengtsson, C. y Skoog, I. (2010). Midlife psychological stress and risk of dementia: a 35-year

- longitudinal population study. *Brain: A Journal Of Neurology*, 133, 2217- 2224. doi:10.1093/brain/awq116
- Johns, E.K., Phillips, N.A., Belleville, S., Goupil, D., Babins, L., Kelner, N.,... Chertkow, H. (2009). Executive functions in Frontotemporal Dementia and Lewy Body Dementia. *Neuropsychology*, 23, 765- 777. doi:10.1037/a0016792
- Johnson, J., Head, E., Kim, R., Starr, A. y Cotman, C. (1999). Clinical and pathological evidence for a frontal variant of Alzheimer's disease. *Archives of Neurology*, 56, 1233- 1239. doi:10.1001/archneur.56.10.1233.
- Johnson, J.K., Diehl, J., Mendez, M.F., Neuhaus, J., Saphira, J.S., Forman, M.,... Miller, B.L. (2005a). Frontotemporal lobar degeneration: Demographic characteristics of 353 patients. *Archives of Neurology*, 62, 925- 930. doi:10.1001/archneur.62.6.925.
- Johnson, D.K., Morris, J.C. y Galvin, J.E. (2005b). Verbal and visuospatial deficits in dementia with Lewy bodies. *Neurology*, 65, 1232- 1238. doi:10.1212/01.wnl.0000180964.60708.c2.
- Jonsson, L., Eriksdotter, J.M., Kilander, L., Soininen, H., Hallikainen, M., Waldemar, G.,... Wimo, A. (2006). Determinants of costs of care for patients with Alzheimer's Disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 21, 449- 459. doi:10.1002/gps.1489.
- Jorm, A.F., Korten, A.E. y Henderson, A.S. (1987). The prevalence of dementia: A quantitative integration of the literature. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 76, 465- 479. doi:10.1111/j.1600-0447.1987.tb02906.x
- Jorm, A.F. (1990). *The epidemiology of Alzheimer's disease and related disorders*. London: Chapman and Hall.
- Jorm, A. F., van Duijn, C. M., Chandra, V., Fratiglioni, L., Graves, A. B., Heyman, A.,... Hofman, A. for the EURODEM risk factors research group (1991). Psychiatric history and related exposures as risk factors for Alzheimer's disease: A collaborative re-analysis of case- control studies. *International Journal of Epidemiology*, 20, 43- 47. doi:10.1093/ije/20.Supplement_2.S43

- Jorm, A.F. y Jolley, D. (1998). The incidence of dementia. *Neurology*, 51, 728- 733. doi:10.1212/WNL.51.3.728
- Jorm, A.F. (2001). History of depression as a risk factor for dementia: An updated review. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 35, 776- 781. doi:10.1046/j.1440-1614.2001.00967.x
- Josephs, K.A., Knopman, D.S. y Whitwell, J.L. (2005). Survival in two variants of tau-negative frontotemporal lobar degenerations: FTL^D- U vs. FTL^D- MND. *Neurology*, 65, 645- 647. doi:10.1212/01.wnl.0000173178.67986.7f.
- Josephs, K.A., Duffy, J.R., Strand, E.A., Whitwell, J.L., Layton, K.F., Parisi, J.E.,... Petersen, R.C. (2006). Clinicopathological and imaging correlates of progressive aphasia and apraxia of speech. *Brain*, 129, 1385- 1398. doi:10.1093/brain/awl078
- Josephs, K.A. (2007). Frontotemporal lobar degeneration. *Neurologic Clinics*, 25, 683- 696. doi:10.1016/j.ncl.2007.03.005.
- Josephs, K.A., Hodges, J.R., Snowden, J.S., Mackenzie, I.R., Neumann, M., Mann, D.M. y Dickson, D.W. (2011). Neuropathological background of phenotypical variability in frontotemporal dementia. *Acta Neuropathologica*, 122, 137- 153. doi:10.1007/s00401-011-0839-6.
- Jost, B.C. y Grossberg, G.T. (1996). The evolution of psychiatric symptoms in Alzheimer's disease: A naturalistic study. *Journal of American Geriatric Society*, 44, 1078- 1085.
- Joubert, S., Brambati, S.M., Ansado, J., Barbeau, E.J., Felician, O., Didic, M.,... Kergoat, M. (2010). The cognitive and neural expression of semantic memory impairment in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 48 ,978- 988. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.11.019.
- Junqué, C. y Jurado, M.A. (2009). Envejecimiento, demencias y otros procesos degenerativos. En C. Junqué, J., Barroso. *Manual de neuropsicología*. Madrid: Síntesis.

- Jurado, M.A., Mataró, M. y Pueyo, R. (2013). *Neuropsicología de las enfermedades neurodegenerativas*. Madrid: Síntesis
- Kaat, L.D., Boon, A.J., Kamphorst, W., Ravid, R., Duivenvoorden, H.J. y van Swieten, J.C. (2007). Frontal presentation in progressive supranuclear palsy. *Neurology*, 69, 723- 729. doi:10.1212/01.wnl.0000267643.24870.26
- Kalaria, R.N., Maestre, G.E., Arizaga, R., Friedland, R.P., Galasko, D., Hall, K.,... Antuono, P. (2008). Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. *The Lancet Neurology*, 7, 816- 822.
- Kant, R., Duffy, J.D. y Pivovarnik, A. (1998). Prevalence of apathy following head injury. *Brain Injury*, 12, 87- 92. doi:10.1080/026990598122908
- Karantzoulis, S. y Galvin, J.E. (2011). Distinguishing Alzheimer's disease from other major forms of dementia. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 11, 1579- 1591. doi:10.1586/ern.11.155.
- Karlawish, J., Lu, M., Logsdon, R., Whitehouse, P. y Aisen, P. (2004). How much do 12 month changes in cognition and function influence changes in mild to moderate AD patients and caregivers ratings of patient quality of life? *Neurobiology of Aging*, 25 (Suppl.2), 324.
- Katzman, R., Terry, R., DeTeresa, R., Brown, T., Davies, P., Fuld, P.,... Peck, A. (1988). Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: A subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. *Annals of Neurology*, 23, 138- 144. doi:10.1002/ana.410230206.
- Katzman, R., Aronson, M., Fuld, P., Kawas, C., Brown, T., Morgenstern, H.,... Ooi, W.L. (1989). Development of dementing illnesses in an 80- year- old volunteer cohort. *Annals of Neurology*, 25, 317- 324. doi:10.1002/ana.410250402.
- Katzman, R. (1992). Diagnosis and management of dementia. En Katzman, R., Rowe, J.W. (Eds.). *Principles of geriatric neurology*. Philadelphia: Oxford University Press.

- Katzman, R. (1993). Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's Disease. *Neurology*, 43, 12- 20. doi:10.1212/WNL.43.1_Part_1.13
- Katzman R. (2004). A neurologist's view of Alzheimer's disease and dementia. *International Psychogeriatrics*, 16, 259– 273. doi:10.1017/S1041610204000456.
- Kawai, Y., Miura, R., Tsujimoto, M., Sakurai, T., Yamaoka, A., Takeda, A.,... Toba, K. (2013). Neuropsychological differentiation between Alzheimer's disease and demencia with Lewy bodies in a memory clinic. *Psychogeriatrics*, 13, 157- 163. doi:10.1111/psyg.12019.
- Kaufer, D.I. y Tröster, A.I. (2008). Neuropsychology of dementia with Lewy bodies. *Handbook of Clinical Neurology*, 88, 549- 566. doi:10.1016/j.eurpsy.2004.09.031
- Keane, J., Calder, A., Hodges, J. y Young, A. (2002). Face and emotion processing in frontal variant frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*, 40, 655- 665. doi:10.1016/S0028-3932(01)00156-7.
- Kempler, D., Teng, E.L., Dick, M., Taussig, M. y Davis, D.S. (1998). The effects of age, education, and ethnicity on verbal fluency. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 4, 531- 538. doi:10.1017/S1355617798466013.
- Kerchner, G.A., Tartaglia, M.C.,y Boxer, A. (2011). Abhorring the vacuum: Use of Alzheimer's disease medications in frontotemporal dementia. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 11, 709- 717. doi:10.1586/ern.11.6.
- Kesrtesz, A., Hudson, L., MacKenzie, I.R. y Munoz, D.G. (1994). The pathology and nosology of primary progressive aphasia. *Neurology*, 44, 2065- 2072. doi:10.1212/WNL.44.11.2065.
- Kertesz, A.y Muñoz, D.G. (1997). Primary progressive aphasia. *Clinical Neuroscience*, 4, 95- 102.
- Kertesz, A., Davidson, W. y Fox, H. (1997). Frontal behavioral inventory. Diagnostic criteria for frontal lobe dementia. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*, 24, 29- 36.

- Kertesz, A., Nadkarni, N., Davidson, W. y Thomas, A.W. (2000). The Frontal Behavioral Inventory in the differential diagnosis of frontotemporal dementia. *Journal of International Neuropsychology Society*, 6, 460– 468. doi:10.1017/S1355617700644041.
- Kertesz, A. (2003). Pick Complex: An integrative approach to frontotemporal dementia: Primary progressive aphasia, corticobasal degeneration, and progressive supranuclear palsy. *Neurologist*, 6, 311- 317. doi:10.1097/01.nrl.0000094943.84390.cf.
- Kertesz, A. y Muñoz, D.G. (2003). Primary progressive aphasia and Pick complex. *Journal of the Neurological Sciences*, 206, 97- 107. doi:10.1016/S0022-510X(02)00345-3
- Kertesz, A. (2005). Frontotemporal dementia: One disease, or many? Probably one, possibly two. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, Suppl. 1, 19- 24. doi:10.1097/01.wad.0000183080.69196.64.
- Kertesz, A., Blair, M., McMonagle, P. y Muñoz, D. (2007). The diagnostic and evolution of frontotemporal dementia. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 21, 155- 163. doi:10.1097/WAD.0b013e31806547eb.
- Kertesz, A., Jesso, S., Harciarek, M., Blair, M. y McMonagle, P. (2010). What is semantic dementia? A cohort study of diagnostic features and clinical boundaries. *Archives of Neurology*, 67, 483- 489. doi:10.1001/archneurol.2010.55.
- Kesler, S. R., Adams, H. F., Blasey, C. M. y Bigler, E. D. (2003). Premorbid intellectual functioning, education, and brain size in traumatic brain injury: An investigation of the cognitive reserve hypothesis. *Applied Neuropsychology*, 10, 153– 162. doi:10.1207/S15324826AN1003_04.
- Kessing, L. V., Mortensen, P. B. y Bolwig, T. G. (1998). Clinical consequences of sensitization in affective disorder: A case register study. *Journal of Affective Disorders*, 47, 41– 47. doi:10.1016/S0165-0327(97)00128-6

- Khan, U.A., Provenzano, F.A., Berman, D.E., Profaci, C.P., Sloan, R., Mayeux, R.,... Small, S.A. (2014). Molecular drivers and cortical spread of lateral entorhinal cortex dysfunction in preclinical Alzheimer's Disease. *Nature Neuroscience*, 17, 304- 311. doi:10.1038/nn.3606.
- Kipps, C.M., Knibb, J.A., Patterson, K. y Hodges, J.R. (2008). Neuropsychology of frontotemporal dementia. *Handbook of Clinical Neurology*, 88, 527- 548. doi:10.1016/S0072-9752(07)88028-6.
- Kipps, C.M., Nestor, P.J., Acosta- Cabronero, J., Arnold, R. y Hodges, J.R. (2009). Understanding social dysfunction in the behavioural variant of frontotemporal dementia: the role of emotion and sarcasm processing. *Brain*, 132, 592- 603. doi:10.1093/brain/awn314.
- Klein, M. (1957). *Envidia y gratitud*. Accedido desde http://psicopsi.com/ENVIDIA_Y_GRATITUD_1957.asp
- Knapp, M. y Prince, M. (2007). A report into the prevalence and cost of dementia prepared by the Personal Social Services Research Unit (PPSRU) at the London School of Economics and the Institute of Psychiatry at King's College London, for the Alzheimer's Society. *The full report 2007*. London: The Alzheimer's Society. Accesible desde http://www.alzheimers.org.uk/site/scripts/documents_info.php?documentID=342
- Knibb, J.A. y Hodges, J.R. (2005). Semantic dementia and primary progressive aphasia: A problem of categorization? *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 19, 7- 14. doi:10.1097/01.wad.0000183085.22562.13.
- Knopman, D.S., Kitto, J., Deinard, S. y Heiring, J. (1988). Longitudinal study of death and institutionalization in patients with primary degenerative dementia. *Journal of American Geriatric Society*, 36, 108- 112. doi:10.1111/j.1532-5415.1988.tb01778.x
- Knopman, D.S., Christensen, K.J., Schut, L.J., Harbaugh, R.E., Reeder, T., Ngo, T. y Frey, W. (1989). The spectrum of imaging and neuropsychological findings in Pick's disease. *Neurology*, 39, 362- 368. doi:10.1212/WNL.39.3.362

- Knopman, D.S., DeKosky, S.T., Cummings, J.L., Chui, H., Corey-Bloom, J., Relkin, N.,... Stevens, J.C. (2001). Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence- based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 56, 1143- 1153. doi:10.1212/WNL.56.9.1143.
- Knopman, D.S., Boeve, B.F. y Petersen, R.C. (2003a). Essentials of the proper diagnoses of mild cognitive impairment, dementia and major subtypes of dementia. *Mayo Clinic Proceedings*, 78, 1290- 1308. doi:10.1016/S0025-6196(11)62851-6.
- Knopman, D.S., Parisi, J.E., Salviati, A., Floriach- Robert, M., Boeve, B.F., Ivnik, R.J.,... Petersen, R.C. (2003b). Neuropathology of cognitively normal elderly. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 62, 1087– 1095.
- Knopman, D.S., Boeve, B.F., Parisi, J.E., Dickson, D.W., Smith, G.E., Ivnik, R.J.,... Petersen, R.C. (2005). Antemortem diagnosis of frontotemporal lobar degeneration. *Annals of Neurology*, 57, 480- 488. doi:10.1002/ana.20425
- Knopman, D.S., Mosley, T.H., Catellier, D.J., Coker, L.H. y Atherosclerosis Risk in Communities Study Brain MRI Study. (2009). Fourteen- year longitudinal study of vascular risk factors, APOE genotype, and cognition: The ARIC MRI study. *Alzheimer's & Dementia*, 5, 207- 214. doi:10.1016/j.jalz.2009.01.027.
- Koenig, P., Smith, E.E. y Grossman, M. (2006). Semantic categorization of novel objects in frontotemporal dementia. *Cognitive Neuropsychology*, 23, 541- 562. doi:10.1080/02643290542000094.
- Koenig, P., Smith, E.E., Moore, P., Glosser, G. y Grossman, M. (2007). Categorization of novel animals by patients with Alzheimer's disease and corticobasal degeneration. *Neuropsychology*, 21, 195- 206. doi:10.1037/0894-4105.21.2.193
- Koepsell, T.D., Kurland, B.F., Harel, O., Johnson, E.A., Zhou, X.H. y Kukull, W.A. (2008) Education, cognitive function, and severity of neuropathology in Alzheimer disease. *Neurology*, 70, 1732– 1739. doi:10.1212/01.wnl.0000284603.85621.aa.

- Kohn, A. (2002). Magnetic resonance imaging registration and quantification of the brain before and after coronary artery bypass graft surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*, 73, 363- 365. doi:10.1016/S0003-4975(01)03400-2
- Kosaka, K. (2000). Diffuse Lewy body disease. *Neuropathology*, 20, 73- 80. doi:10.1046/j.1440-1789.2000.00301.x
- Kövari, E., Horvath, J. y Bouras, C (2009). Neuropathology of Lewy body disorders. *Brain Research Bulletin*, 80, 203- 210. doi:10.1016/j.brainresbull.2009.06.018.
- Kramer, A.F., Jurik, J., Sha, S.J., Rankin, K.P., Posen, H.J., Johnson, J.K. y Miller, B.L. (2003). Distinctive neuropsychological patterns in frontotemporal dementia, semantic dementia, and Alzheimer disease. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 16, 211- 218. doi:10.1097/00146965-200312000-00002
- Kramer, A.F., Bherer, L., Colcomber, S.J., Dong, W. y Greenough, W.T. (2004). Environmental influences on cognitive and brain plasticity during the aging. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 59, 940- 957. doi:10.1093/gerona/59.9.M940
- Kraybill, M.L., Larson, E.B., Tsuang, D.W., Teri, L., McCormick, W.C., Bowen, J.D.,... Cherrier, M.M. (2005). Cognitive differences in dementia patients with autopsy- verified AD, Lewy body pathology, or both. *Neurology*, 64, 2069- 2073. doi:10.1212/01.WNL.0000165987.89198.65.
- Kril, J.J. y Halliday, G.M. (2011). Pathological staging of frontotemporal lobar degeneration. *Journal of Molecular Neuroscience*, 45, 379- 383. doi:10.1007/s12031-011-9528-0.
- Kronborg- Andersen, C., Sogard, J., Hansen, E., Kragh-Sorensen, A., Hastrup, L., Andersen, J.,... Kragh-Sorensen, P. (1999). The cost of dementia in Denmark: The Odense Study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 10, 295- 304. doi:10.1159/000017135
- Kronenberg, G., Bick- Sander, A., Bunk, E., Wolf, C., Ehninger, D. y Kempermann, G. (2006). Physical exercise prevents age- related decline in precursor cell activity

- in the mouse dentate gyrus. *Neurobiology of Aging*, 27, 1505- 1513. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2005.09.016.
- Kuh, D.J.L. y Cooper, C. (1992). Physical activity at 36 years: Patterns and childhood predictors in a longitudinal study. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 46, 114- 119. doi:10.1136/jech.46.2.114
- Kukull, W.A., Higdon, R., Bowen, J.D., McCormick, W.C., Teri, L., Schellenberg, G.D.,... Larson, E.B. (2002). Dementia and Alzheimer disease incidence. *Archives of Neurology*, 59, 1737- 1746. doi:10.1001/archneur.59.11.1737.
- Kumar, A. y Gottlieb, G. (1993). Frontotemporal dementias: a new clinical syndrome? *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 1, 95- 108. doi:10.1097/00019442-199300120-00002
- Kumar, N. y Priyadarshi, B. (2013). Pattern of decline of digit span tasks in adults: A comparative study of pattern of decline of digit forward span and digit backward span tasks in adults. *Indian Journal of Gerontology*, 27, 438- 449.
- Kvickstrom, P., Eriksson, B., van Westen, D., Latt, J., Elfgren, C. y Nilsson, C. (2011). Selective frontal neurodegeneration of the inferior fronto- occipital fasciculus in progressive supranuclear palsy (PSP) demonstrated by diffusion tensor tractography. *BMC Neurology*, 11, 13- 21. doi:10.1186/1471-2377-11-13.
- Lamb, V.C., Sloan, F.A. y Natachan, A.S. (2008). Dementia and medicare at life's end. *Health Services Research*, 43, 714-732. doi:10.1111/j.1475-6773.2007.00787.x
- Lambert, J.C. y Amouyel, P. (2011). Genetics of Alzheimer's disease: new evidences for an old hypothesis? *Current Opinion in Genetics & Development*, 21, 295- 301. doi:10.1016/j.gde.2011.02.002.
- Lambon, M., Patterson, K., Graham, N., Dawson, K. y Hodges, J. (2003). Homogeneity and heterogeneity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a cross-sectional and longitudinal study of 55 cases. *Brain*, 126, 2350- 2362. doi:10.1093/brain/awg236

- Lambon- Ralph, M.A. y Howard, D. (2000). Gogi aphasia or semantic dementia? Simulating and assessing poor verbal comprehension in a case of progressive fluent aphasia. *Cognitive Neuropsychology*, 17, 437- 465. doi:10.1080/026432900410784.
- Lambon- Ralph, M.A., McClelland, J.L., Patterson, K., Galton, C.J. y Hodges, J.R. (2001). No right to speak? The relationship between object naming and semantic impairment: Neuropsychological evidence and a computational model. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 13, 341- 356. doi:10.1162/08989290151137395.
- Landau, S.M., Marks, S.M., Mormino, E.C., Rabinovici, G.D., Oh, H., O'Neil, J.P.,... Jagust, W.J. (2012). Association of lifetime cognitive engagement and low b-amyloid deposition. *Archives of Neurology*, 69, 623- 629. doi:10.1001/archneurol.2011.2748.
- Langa, K..M., Larson, E.B., Karlawish, J.H., Cutler, D.M., Kabeto, M.U., Kim, S.Y. y Rosen, A.B. (2008). *Alzheimer's & dementia*, 4, 134-144. doi:10.1016/j.jalz.2008.01.001.
- Larrieu, S., Letenneur, L., Orgogozo, J.M., Fabrigoule, C., Amieva, H., Le Carret, N.,... Dartigues, J.F. (2002). Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology*, 59, 10, 1594- 1599. doi:10.1212/01.WNL.0000034176.07159.F8
- Larson, E.B., Wang, L., Bowen, J.D., McCormick, W.C., Teri, L., Crane, P. y Kukull, W. (2006). Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Annals of Internal Medicine*, 144, 73 -81. doi:10.7326/0003-4819-144-2-200601170-00004
- Launer, L.J. (2002). Demonstrating the case that AD is a vascular disease: Epidemiologic evidence. *Ageing Research Reviews*, 1, 61- 77. doi:10.1016/S0047-6374(01)00364-5.
- Laurin, D., Verreault, R., Lindsay, J., MacPherson, K. y Rockwood, K. (2001). Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Archives of Neurology*, 58, 498- 504. doi:10.1001/archneur.58.3.498.

- Lautenschlager, N.T., Almeida, O.P., Flicker, L. y Janca, A. (2004). Can physical activity improve the mental health of older adults? *Annals of General Hospital Psychiatry*, 3, 12- 17. doi:10.1186/1475-2832-3-12.
- Lautenschlager, N.T., Cox, K.L., Flicker, L., Foster, J.K., van Bockxmeer, F.M., Greenop, K.R.... Almeida, O.P. (2008). Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: A randomized trial. *JAMA*, 300, 1027- 1037. doi:10.1001/jama.300.9.1027.
- Lavenex, I., Pasquier, F., Lebert, F., Petit, H. y Van der Linden, M. (1999). Perception of emotion in frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 13, 96- 101. doi:10.1159/000080969.
- Lavenex, I. y Pasquier, F. (2005). Perception of emotion on faces in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: A longitudinal study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 19, 37- 41. doi:10.1159/000080969.
- Le Ber, I., Guedj, E., Gabelle, A., Verpillat, P., Volteau, M., Thomas-Anterion, C.,... Bochet, J. (2006). Demographic, neurological and behavioural characteristics and brain perfusion SPECT in frontal variant of frontotemporal dementia. *Brain*, 129, 3051– 3065. doi:10.1093/brain/awl288.
- Lee, J.H. (2003). Genetic evidence for cognitive reserve: Variations in memory and related cognitive functions. *Journal of Clinical Experimental Neuropsychology*, 25, 594- 613. doi:10.1076/jcen.25.5.594.14582.
- Lee, J.H. (2007). Understanding cognitive reserve through genetics and genetic epidemiology. En Y. Stern (Ed.). *Cognitive reserve: Theory and applications*. New York: Taylor & Francis.
- Lee, E., Akanuma, K., Meguro, M., Ishii, H., Yamaguchi, S. y Meguro, K. (2007a). Confabulations in remembering past and planning future are associated with psychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 22, 949- 956. doi:10.1016/j.acn.2007.07.003.
- Lee, E., Meguro, K., Hashimoto, R., Meguro, M., Ishii, H., Yamaguchi, S. y Mori, E. (2007b). Confabulations in episodic memory are associated with delusions in

- Alzheimer's disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 20, 34- 40. doi:10.1177/0891988706292760.
- Lee, Y., Kim, J. y Back, J.H. (2009). The influence of multiple lifestyle behaviors on cognitive function in older persons living in the community. *Preventive Medicine*, 48, 86- 90. doi:10.1016/j.ypmed.2008.10.021.
- Leicht, H., Konig, H.H., Stuhldreher, N., Bachmann, C., Bickel, H., Fuchs, A.,... Maier, W. (2013). Predictors of costs in dementia in a longitudinal perspective. *PLoSOne*, 8, e70018. doi:10.1016/j.jval.2013.03.490
- Lenoir, H., Dufouil, C., Auriacombe, S., Lacombe, J., Dartigues, J., Ritchie, K. y Tzourio, C. (2011). Depression history, depressive symptoms, and incident dementia: The 3C study. *Journal Of Alzheimer's Disease*, 26, 27- 38. doi:10.3233/JAD-2011-101614.
- Leon, J., Cheng, C.K. y Neumann, P.J. (1998). Alzheimer's disease care: costs and potential savings. *Health Affairs*, 17, 206- 216. doi:10.1377/hlthaff.17.6.206.
- León, I., García, J. y Roldán- Tapia, L. (2011). Construcción de la escala de reserva cognitiva en población española: Estudio piloto. *Revista de Neurología*, 52, 653- 660.
- Leonard, B.E. (2005). The HPA and immune axes in stress: The involvement of the serotonergic system. *European Psychiatry*, 20, 302- 306. doi:10.1016/S0924-9338(05)80180-4
- Lepage, M., Ghaffar, O., Nyberg, L. y Tulving, E. (2000). Prefrontal cortex and episodic retrieval mode. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97, 506- 511. doi:10.1073/pnas.97.1.506
- Levy, R. (1994). Aging- associated cognitive decline. Working part of the International Psychogeriatric Association in collaboration with the World Health Organization. *International Psychogeriatrics*, 6, 63- 68. doi:10.1017/S1041610294001626

- Levy, M.L., Miller, B.L., Cummings, J.L., Fairbanks, L.A. y Craig, A. (1996). Alzheimer disease and frontotemporal dementias. Behavioral distinctions. *Archives of Neurology*, 53, 687- 690. doi:10.1001/archneur.1996.00550070129021.
- Lewy, F.H. (1912). Paralysis agitans: Patologische Anatomie. En: Lewandowsky, M. (Ed.). *Handbuch der Neurologie* (Vol 3). Berlin: Springer.
- Levy, R. y Dubois, B. (2006). Apathy and functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cerebral Cortex*, 16, 916- 928. doi:10.1093/cercor/bhj043
- Levy- Cooperman, N., Burhan, A.M., Rafi-Tari, S., Kusano, M., Ramirez, J., Caldwell, C. y Black, S.E. (2008). Frontal lobe hypoperfusion and depressive symptoms in Alzheimer disease. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 33, 218- 226.
- Leyton, C.E. y Hodges, J.R. (2010). Frontotemporal dementias: Recent advances and current controversies. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 13, 74- 80. doi:10.4103/0972-2327.74249.
- Leyton, C.E., Villemagne, V.L., Savage, S., Pike, K.E., Ballard, K.J., Piguet, O.,... Hodges, J.R. (2011). Subtypes of progressive aphasia: application of the international consensus criteria and validation using b-amyloid imaging. *Brain*, 134, 3030- 3043. doi:10.1093/brain/awr216.
- Libon, D.J., Xie, S.X., Moore, P., Farmer, J., Antani, S., McCawley, G.,... Grossman, M. (2007). Patterns of neuropsychological impairment in frontotemporal dementia. *Neurology*, 68, 369- 375. doi:10.1212/01.wnl.0000252820.81313.9b
- Lieberman, M.A. y Kramer, J.H. (1991). Factors affecting decisions to institutionalize demented elderly. *Gerontologist*, 31, 371- 374. doi:10.1093/geront/31.3.371
- Lin, P.C., Lin, L.C., Shyu, Y.I.L. y Hua, M.S. (2011). Predictors of pain in nursing home residents with dementia: a cross-sectional study. *Journal of Clinical Nursing*, 20, 1849- 1857. doi:10.1111/j.1365-2702.2010.03695.x.

- Lindau, M., Almkvist, O., Johansson, S.E. y Wahlund, L.O. (1998). Cognitive and behavioral differentiation of frontal lobe degeneration of the non- Alzheimer type and Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 9, 205- 213. doi:10.1159/000017048.
- Lindau, M., Almkvist, O. y Kushi, J., (2000). First symptoms- frontotemporal dementia versus Alzheimer's disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 11, 286- 293. doi:10.1159/000017251.
- Lipowski, Z.J. (1980a). Organic mental disorders: introduction and review of syndromes. En Kaplan, H.I., Freedman, A.M., Sadock, B.J. *Comprehensive textbook of psychiatry* (3ª edición). Baltimore: Williams & Wilkins.
- Lipowski, Z.J. (1980b). Delirium (acute confusional states). *JAMA*, 258, 1789- 1792. doi:10.1001/jama.1987.03400130103041.
- Lipton, R.B., Hirsch, J., Katz, M.J., Wang, C., Sanders, A.E., Verghese, J.,... Derby, C.A. (2010). Exceptional Parental Longevity Associated with Lower Risk of Alzheimer's Disease and Memory Decline. *Journal Of The American Geriatrics Society*, 58, 1043- 1049. doi:10.1111/j.1532-5415.2010.02868.x
- Lipton, A.M. y Weiner, M.F. (2005). Diagnóstico diferencial. En M.F. Weiner, A.M. Lipton (Eds.). *Demencias. Investigación, diagnóstico y tratamiento*. Barcelona: Masson.
- Liscic, R.M., Stonrandt, M., Cairns, N.J. y Morris, J.C. (2007). Clinical and psychometric distinction of frontotemporal and Alzheimer dementias. *Archives of Neurology*, 64, 535- 540. doi:10.1001/archneur.64.4.535.
- Liu, W., Miller, B.L., Kramer, J.H., Rankin, K., Wyss-Coray, C., Gearhart, R.,... Rosen, H.J. (2004). Behavioral disorders in the frontal and temporal variants of frontotemporal dementia. *Neurology*, 62, 742- 748. doi:10.1212/01.WNL.0000113729.77161.C9
- Lobo, A., Saz, P., Marcos, G., Día, J.L. y de la Cámara, C. (1995). The prevalence of dementia and depression in the elderly community in a southern European

- population. The Zaragoza Study. *Archives of General Psychiatry* 52, 497- 506. doi:10.1001/archpsyc.1995.03950180083011.
- Lobo, A., Launer, L.J., Fratiglioni, L., Andersen, K., Di Carlo, A., Breteler, M.M.B.,... Hofman, A. (2000). Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurology*, 54(Suppl 5), S4- S9.
- Lobo, A., Saz, P., Marcos, G., Dia, J.L., De-la-Camara, C., Ventura, T.,... ZARADEMP Workgroup (2007). Prevalence of dementia in a southern European population in two different time periods: The ZARADEMP Project. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 116, 299- 307. doi:10.1111/j.1600-0447.2007.01006.x
- Loef, M. y Walach, H. (2012). Midlife obesity and dementia. Meta-analysis and adjusted forecast of dementia prevalence in the US and China. *Obesity*, 21, E51- E55. doi:10.1002/oby.20037.
- Logsdon, R.G., Gibbons, L.E., McCurry, S.M. y Teri, L. (1999a). Quality of life in Alzheimer's disease: Patient and caregiver reports. *Journal of Mental Health & Aging*, 5, 21- 32.
- Logsdon, R.G., Teri, L., Weiner, M.F., Gibbons, L.E., Raskind, M., Peskind, E.,... Thai, L.J. (1999b). Assessment of agitation in Alzheimer's disease: the agitated behavior in dementia scale. Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 47, 1354- 1358. doi:10.1111/j.1532-5415.1999.tb07439.x
- Logsdon, R.G., Gibbins, L.E., McCurry, S.M. y Teri, L. (2002). Assessing quality of life in older adults with cognitive impairments. *Psychosomatic Medicine*, 64, 510- 519. doi:0033-3174/02/6403-0510.
- Lomen- Hoerth, C., Anderson, T. y Miller, B. (2002). The overlap of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Neurology*, 51, 1546- 1554. doi:10.1212/WNL.59.7.1077
- López, O.L., Becker, J.T. y Brenner, R.P. (1991). Alzheimer's disease with delusions and hallucinations: neuropsychological and electroencephalographic correlates. *Neurology* 41, 906-912. doi:10.1212/WNL.41.6.906

- López, O.L., Wisniewski, S.R., Becker, J.T., Boller, F. y DeKosky, S.T. (1999). Psychiatric medication and abnormal behavior as predictors of progression in probable Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 56, 1266- 1272. doi:10.1001/archneur.56.10.1266.
- López, O.L., Becker, J.T., Kaufer, D.I., Hamilton, R.L.Sweet, R.A., Klunk, W. y Dekosky, S.T. (2002). Research evaluation and prospective diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Archives of Neurology*, 59, 43- 46. doi:10.1001/archneur.59.1.43.
- López, A.G., Calero, M.D. y Navarro-González, E. (2013). Predicción del deterioro cognitivo en ancianos mediante el análisis del rendimiento en fluidez verbal y en atención sostenida. *Revista de Neurología*, 56, 1- 7.
- López, M.E., Aurtenetxe, S., Pereda, E., Cuesta, P., Castellanos, N.P., Bruña, R.,... Bajo, R. (2014). Cognitive reserve is associated with the functional organization of the brain in healthy aging: a MEG study. *Frontiers Aging Neuroscience*, 6, 125- 134. doi:10.3389/fnagi.2014.00125.
- López- Pousa, S., Llinas, J., Vilalta, J. y Lozano, L. (1995). The prevalence of dementia in Girona, *Neurología*, 10, 189- 193.
- López- Pousa, S. (2001). *Demencias frontales*. Barcelona: Prous Science.
- López- Pousa, S. (2002). Demencia frontotemporal. *Revista de Alzheimer*, 24, 4- 10.
- López- Pousa, S. (2006). La demencia: Concepto y epidemiología. En Alberca, R., López- Pousa, S. (Eds.) *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Madrid: Médica Panamericana.
- López- Pousa, S., Vilalta-Franch, J., Llinas-Regla, J., Garré-Olmo, J. y Roman, G.C. (2004). Incidence of dementia in a rural community in Spain: the Girona cohort study. *Neuroepidemiology*, 23, 170- 177. doi:10.1159/000078502
- López- Pousa, S., Vilalta-Franch, J., Garré-Olmo, J., Pons, S. y Cucurella, M.G. (2007). Caracterización y prevalencia de los síntomas psicológicos y conductuales en pacientes con demencia. *Revista de Neurología*, 45, 683- 688.

- Lough, S., Kipps, C. y Triess, C. (2005). Social reasoning, emotion and empathy in frontal variant frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*, 44, 950- 958. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2005.08.009.
- Luengo- Fernández, R., Leal, J. y Gray, A. (2010). *Dementia 2010. The prevalence, economic cost and research funding of dementia compared with other major diseases. A report produced by the Health Economics Research Centre, University of Oxford for the Alzheimer's Research Trust*. Cambridge: Alzheimer's Disease Trust.
- Luna- Lario, P., Seijas- Gómez, R. y Carnes- Vendrell, A. (2014). The role of the neuropsychologist in neurology services: a descriptive study of the users of the specialised neurological assessment unit of the Complejo Hospitalario de Navarra during its first year in service. *Revista de Neurología*, 59, 529- 536.
- Lupien, S.J., Gaudreaud, S., Tchiteya, B.M., Maheu, F., Sharma, S., Nair, N.P.,... Meaney, M.J. (1997). Stress- induced declarative memory impairment in healthy elderly subjects: Relationship to cortisol reactivity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 82, 2070- 2075. doi: 10.1210/jc.82.7.2070.
- Lyketsos, C.G., Steinberg, M., Tschanz, J.T., Norton, M.C., Steffens, D.C. y Breitner, J. (2000). Mental and behavioral disturbances in dementia: Findings from the Cache County Study on memory in aging. *American Journal of Psychiatry*, 157, 708- 714. doi: 10.1176/appi.ajp.157.5.708
- Lyketsos, C. y Olin, J. (2002). Depression in Alzheimer's disease: overview and treatment. *Biological Psychiatry*, 52, 243- 252. doi:10.1016/S0006-3223(02)01348-3
- Lyketsos, C.G., López, O. y Jones, B. (2002). Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment. Results from cardiovascular health study. *JAMA*, 288, 1475- 1483. doi:10.1001/jama.288.12.1475.
- Lyketsos, C.G., González- Salvador, T., Chin, J.J., Baker, A., Black, B. y Rabins, P. (2003). A follow- up study of change in quality of life among persons with

- dementia residing a long- term care facility. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 18, 275- 281. doi:10.1002/gps.796.
- Lyketsos, C.G., Colenda, C.C., Beck, C., Blank, K., Doraiswamy, M.P., Kalunian, D.A.,... Task Force of American Association for Geriatric Psychiatry (2006). Position statement of the American Association for Geriatric Psychiatry regarding principles of care for patients with dementia resulting from Alzheimer disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 14, 561- 572.
- Lytle, M.E., Vander- Bilt, J., Pandav, R.S., Dodge, H.H. y Ganguli, M. (2004). Exercise level and cognitive decline: The MOVIES project. *Alzheimer disease and associated disorders*, 18, 57- 64. doi:10.1097/01.wad.0000126614.87955.79
- Macdonald, A. y Cooper, B. (2007). Long- term care and dementia services: An impending crisis. *Age and Ageing*, 36, 16- 22. doi:10.1093/ageing/afl126
- Maestú, F. (2011). Papel del neuropsicólogo en el diagnóstico y tratamiento de la demencia. *Infocop*, 53, 7- 8.
- Maggi, S., Zucchetto, M., Grigoletto, F., Baldereschi, M., Candelise, L., Scarpini, E.,... Amaducci, L. (1994). The Italian Longitudinal Study on Aging (ILSA): design and methods. *Aging Clinical and Experimental Research*, 6, 464- 473. doi:10.1007/BF03324279
- Maiti, P., Singh, S.B., Mallick, B., Muthuraju, S. y Ilavazhagan, G. (2008). High altitude memory impairment is due to neuronal apoptosis in hippocampus, cortex and striatum. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 36, 227- 238. doi:10.1016/j.jchemneu.2008.07.003.
- Mandal, P. K., Joshi, J. y Saharan, S. (2012). Visuospatial perception: an emerging biomarker for Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease*, 31, 117- 135. doi:10.3233/JAD-2012-120901.
- Mangone, C.A. y Arrizaga, R.L. (1999). Dementia in Argentina and other Latin- American countries: An overview. *Neuroepidemiology*, 18, 231- 235. doi:10.1159/000026216

- Manly, J.J., Schupf, N., Tang, M.,X., Weissm, C.C. y Stern, Y. (2007). Literacy and cognitive decline among ethnically diverse elders. En Y. Stern (Ed.), *Cognitive reserve: Theory and applications*. New York: Taylor and Francis.
- Mann, D.M. (1988). Alzheimer's disease and Down's syndrome. *Histopathology*, 13, 125- 137. doi:10.1016/0047-6374(88)90041-3.
- Mantella, R.C., Butters, M.A., Dew, M.A., Mulsant, B.H., Begley, A.E., Tracey, B.,... Lenze, E.J. (2007). Cognitive impairment in late-life generalized anxiety disorder. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 15, 673–679. doi:10.1097/JGP.0b013e31803111f2.
- Manubens, J.M. y Lacruz, F. (1993). Etiología de las demencias. En Bermejo, F., del Ser, T. (Eds.). *Demencias. Conceptos actuales*. Madrid: Díaz de Santos.
- Manubens, J.M., Martínez-Lage, J.M., Lacruz, F., Muruzabal, J., Larumbe, R., Guarch, C.,... Rocca, W.A. (1995). Prevalence of Alzheimer's disease and Other Dementing Disorders in Pamplona, Spain. *Neuroepidemiology*, 14, 155- 164. doi:10.1159/000109791
- Manubens, J.M., Martínez-Lage, P., Martínez Lage, J.M., Larumbe, R., Muruzábal, J., Martínez-González, C.,... Lacruz, F. (1998). Variación de las puntuaciones en el Mini Mental State con la edad y el nivel educativo. Datos normalizados en la población mayor de 70 años de Pamplona. *Neurología*, 13, 111- 119.
- Marczinski, C.A. y Kertesz, A. (2006). Category and letter fluency in semantic dementia, primary progressive aphasia, and Alzheimer's disease. *Brain and Language*, 97, 258- 265. doi:10.1016/j.bandl.2005.11.001.
- Marin, R.S. (1991). Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 3, 243- 254. doi:10.1176/jnp.3.3.243
- Marin, R.S., Biedrzycki, R.C. y Firinciogullari, S. (1991). Reliability and of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Research*, 38, 143- 162. doi:10.1016/0165-1781(91)90040-V

- Marin, R.S., Biedrzycki, R.C. y Firinciogullari, S. (1994). Group differences in the relationship between apathy and depression. *The Journal of the Nervous and Mental Disease*, 182, 235- 239.
- Marra, C., Quaranta, D., Zinno, M., Misciagna, S., Bizzarro, A. y Masullo, C., (2007). Clusters of cognitive and behavioral disorders clearly distinguish primary progressive aphasia from frontal lobe dementia, and Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 24, 317- 326. doi:10.1159/000108115.
- Marshall, G.A., Monserratt, L., Harwood, D., Mandelkern, M., Cummings, J.L. y Sultzer, D.L. (2007). Positron emission tomography metabolic correlates of apathy in Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 64, 1015– 1020. doi:10.1001/archneur.64.7.1015.
- Martín- Carrasco, M., Domínguez- Panchón, A.I., Muñoz- Hermoso, P., González- Fraile, E. y Ballesteros- Rodríguez, J. (2014). Instrumentos para medir la sobrecarga en el cuidador informal del paciente con demencia. *Revista Española de Geriatría y Gerontología*, 48, 276- 284. doi:10.1016/j.regg.2013.06.002.
- Martínez- Lage, JM. (1998). Demencias: Historia y Concepto. En R. Alberca, S. López- Pousa, S (Eds): *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Madrid: IM&C.
- Maruta, C., Guerreiro, M., Mendonça, A., Hort, J. y Scheltens, P. (2011). The use of neuropsychological tests across Europe: The need for a consensus in the use of assessment tools for dementia. *European journal of Neurology*, 18, 279- 285. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03134.x.
- Mather, M. (2012). The emotion paradox in the aging brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1251, 33- 49. doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06471.x.
- Mathew, R., Bak, T.H. y Hodges, J.R. (2012). Diagnostic criteria for corticobasal syndrome: A comparative study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 83, 405- 410. doi:10.1136/jnnp-2011-300875.
- Mathias, J.L. y Morphet, K. (2010). Neurobehavioral differences between Alzheimer's disease and frontotemporal dementia: a meta-analysis. *Journal of Clinical and*

Experimental Neuropsychology, 32, 682– 698.
doi:10.1080/13803390903427414.

Mathuranath, P.S., Nestor, P.J., Berrios, G.E., Rakowicz, W. y Hodges, J.R. (2000). A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurology*, 55, 1613- 1620.
doi:10.1212/01.wnl.0000434309.85312.19

Matthews, F.E., Arthur, A., Barnes, L.E., Bond, J., Jagger, C., Robinson, L. y Brayne, C. (2013). A two-decade comparison of prevalence of dementia in individuals aged 65 years and older from three geographical areas of England: results of the Cognitive Function and Ageing Study I and II. *The Lancet*, 382, 1405- 1412.
doi:10.1016/S0140-6736(13)61570-6.

McClive- Reed, K.P. y Gellis, Z.D. (2011). Anxiety and related symptoms in older persons with dementia: Directors for the practice. *Journal of Gerontological Social Work*, 54, 6- 28. doi:10.1080/01634372.2010.524284.

McCurry, S.M., Gibbons, L.E., Logsdon, R.G. y Teri, L. (2004). Anxiety and nighttime behavioral disturbances. Awakenings in patients with Alzheimer's disease. *Journal of Gerontological Nursing*, 30, 12– 20. doi:10.3928/0098-9134-20040101-05.

McEwen, B.S. (2000). The neurobiology of stress: From serendipity to clinical relevance. *Brain Research*, 886, 172- 189. doi:10.1016/S0006-8993(00)02950-4

McHugh, P.R. y Folstein, M.F. (1979). Psychopathology of dementia: Implications for neuropathology. *Research Publications*, 57, 17- 30.

McKeith, I.G., Galasko, D., Kosaka, K., Perry, E.K., Dickson, D.W., Hansen, L.A.,... Perry, R.H. (1996). Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*, 47, 1113- 1124.

McKeith, I.G., Perry, E.K. y Perry, R.H. (1999). Report of the second dementia with Lewy body international workshop: diagnosis and treatment. Consortium on

- dementia with Lewy bodies. *Neurology*, 53, 902- 905. doi:10.1212/WNL.53.5.902
- McKeith, I.G., Ballard, C.G., Perry, R.H., Ince, P.G., O'Brien, J.T., Neill, D.,... Perry, E.K. (2000). Prospective validation of consensus criteria for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Neurology*, 54, 1050- 1058. doi:10.1212/WNL.54.5.1050
- McKeith, I.G. (2002). Dementia wit Lewy bodies. *British Journal of Psychiatry*, 180, 144-147.
- McKeith, I.G., Mintzer, J., Aarsland, D., Burn, D., Chiu, H., Cohen- Mansfield, J.,... Reid, W. (2004). Dementia with Lewy bodies. *The Lancet Neurology*, 3, 19- 28. doi:10.1016/S1474-4422(03)00619-7.
- McKeith, I.G., Dickson, D.W., Lowe, J., Emre, M., O'Brien, J.T., Feldman, H.,... Consortium on DLB. (2005). Diagnosis and management of dementia with Lewy Bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*, 65, 1863- 1872. doi:10.1212/01.wnl.0000187889.17253.b1.
- McKeith, I.G. (2007). Dementia with Lewy bodies. *Handbook of Clinical Neurology*, 84, 531- 548. doi:10.1016/S0072-9752(07)84060-7.
- McKhann, G.M., Albert, M.S., Grossman, M., Miller, B., Dickson, D., Trojanowski, J.Q. y Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. (2001) Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: report of the Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. *Archives of Neurology*, 58, 1803- 1809. doi:10.1001/archneur.58.11.1803.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkove, H., Hyman, B. T., Jack, C.R., Kawash, C. H.,... Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7, 263- 269. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.005.

- Mega, M.S. y Cummings, J.L. (1994). Frontal- subcortical circuits and neuropsychiatric disorders. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 6, 358-370.
- Mega, M.S., Cummings, J.L. y Tara, F. (1996). The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's Disease. *Neurology*, 46, 130- 135. doi:10.1212/WNL.46.1.130
- Mejía S., Gutiérrez L.M., Villa A.R. y Ostrosky- Solís F. (2004). Cognition, functional status, education, and the diagnosis of dementia and mild cognitive impairment in Spanish-speaking elderly. *Applied Neuropsychology*, 11, 194- 201. doi:10.1207/s15324826an1104_4.
- Meléndez, J.C., Mayordomo, T., Sales, A., Cantero, M.J. y Viguer, P. (2013a). How we compensate for memory loss in old age: Adapting and validating the Memory Compensation Questionnaire (MCQ) for Spanish population. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 56, 32- 37. doi:10.1016/j.archger.2012.06.018.
- Meléndez, J.C., Mayordomo, T. y Sales, A. (2013b). Comparación entre ancianos sanos con alta y baja reserva cognitiva y ancianos con deterioro cognitivo. *Universitas Psychologica*, 12, 73- 80.
- Mendez, M.F., Mendez, M.A., Martin, R., Smith, K.A. y Whitehouse, P.J. (1990). Complex visual disturbances in Alzheimer's Disease. *Neurology*, 40, 439- 443. doi:10.1212/WNL.40.3_Part_1.439.
- Mendez, M.F., Selwood, A., Mastri, A.R. y Frey, W.H. (1993). Pick's disease versus Alzheimer's disease. A comparison of clinical characteristics. *Neurology*, 43, 289- 292. doi:10.1212/WNL.43.2.289.
- Mendez, M.F., Cherrier, M., Perryman, K.M., Pachana, N., Miller, B.L. y Cummings, J.L. (1996). Frontotemporal dementia versus Alzheimer's disease: Differential cognitive features. *Neurology*, 47, 1189- 1194. doi:10.1212/WNL.47.5.1189.
- Méndez, M.F. y Perryman, K.M. (2002). Neuropsychiatric features of frontotemporal dementia: Evaluation of frontotemporal dementia. Evaluation of consensus criteria and review. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 14, 424- 429. doi:10.1176/appi.neuropsych.14.4.424

- Méndez, M.F., Clark, D.G., Shapira, J.S. y Cummings, J.L. (2003). Speech and language in progressive nonfluent aphasia compared with early Alzheimer's disease. *Neurology*, 61, 1108- 1113. doi:10.1212/01.WNL.0000090563.97453.90.
- Méndez, M.F., Saphira, J.S., McMurtray, A., Licht, E. y Miller, B.L. (2007). Accuracy of the clinical evaluation for frontotemporal dementia. *Archives of Neurology*, 64, 830- 835. doi:10.1001/archneur.64.6.830.
- Méndez, M.F., Lauterbach, E.C., Sampsom, S.M. y ANPA Committee on Research (2008). Review of the psychopathology of frontotemporal dementia: A report of the ANPA Committee on Research. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 20, 130- 149. doi:10.1176/appi.neuropsych.20.2.130.
- Méndez, M.F., Joshi, A., Tassniyom, K., Teng, E. y Shapira, J.S. (2013). Clinicopathologic differences among patients with behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurology*, 80, 561- 568. doi:10.1212/WNL.0b013e3182815547.
- Menec, V.H. (2003). The relation between everyday activities and successful aging: A 6- year longitudinal study. *The Journals of Gerontology: Series B*, 58, S74- S82. doi:10.1093/geronb/58.2.S74
- Meng, X. y D'Arcy, C. (2012). Educacion and dementia in the context of the cognitive reserve hypothesis: A systematic review with meta- analyses and qualitative analyses. *Plos one*, 7, e38268. doi:10.1371/journal.pone.0038268.
- Merman, D.L., Chen, Q., Powell, M.C., Kuo, S.B., Bradley, C.J. y Colenda, C.C. (2002). The incremental direct costs associated with behavioural symptoms in AD. *Neurology*, 59, 1721- 1729. doi:10.1212/01.WNL.0000036904.73393.E4.
- Merriam, A.E., Aronson, M.K., Gaston, P., Wey, S.L. y Katz, I. (1988). The psychiatric symptoms of Alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, 36, 7- 12. doi:10.1111/j.1532-5415.1988.tb03427.x

- Messier, G. y Gagnon, M. (2009). Cognitive decline associated with dementia and type 2 diabetes: the interplay on risk factors. *Diabetologia*, 52, 2471- 2474. doi:10.1007/s00125-009-1533-2
- Mesulam, M.M. (2000). Behavioral Neuroanatomy. En *Principles of behavioral and cognitive neurology* (2ª ed.). New York: Oxford University Press.
- Mesulam, M., Wicklund, A., Johnson, N., Rogalski, E., Léger, G.C., Rademaker, A. y Bigio, E.H. (2008). Alzheimer and frontotemporal pathology in subsets of primary progressive aphasia. *Annals of Neurology*, 63, 709- 719. doi:10.1002/ana.21388.
- Metzler- Baddeley, C. (2007). A review of cognitive impairments in dementia with Lewy bodies relative to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Cortex*, 43, 583- 600. doi:10.1016/S0010-9452(08)70489-1.
- Migneco, O., Benoit, M., Koulibali, P.M., Dygai, I., Bertogliati, C., Desvignes, P.,... Darcourt, J. (2001). Perfusion brain SPECT and statistical parametric mapping analysis indicate that apathy is a cingulate syndrome: a study in Alzheimer's disease and nondemented patients. *NeuroImage*, 13, 896– 902. doi:10.1006/nimg.2000.0741.
- Mikkilä, V., Räsänen, L., Raitakari, O.T., Pietinen, P. y Viikari, J. (2004). Longitudinal changes in diet from childhood into adulthood with respect to risk of cardiovascular diseases: The Cardiovascular risk in young finns study. *European Journal of Clinical Nutrition*, 58, 1038- 1045. doi:10.1038/sj.ejcn.1601929
- Miller, B.L., Cummings, J.L., Villanueva-Meyer, J., Boone, K., Mehninger, C.M., Lesser, I.M. y Mena, I. (1991). Frontal lobe degeneration: clinical, neuropsychological, and SPECT characteristics. *Neurology*, 41, 1374- 1382. doi:10.1212/WNL.41.9.1374.
- Miller, B.L., Darby, A.L. y Swartz, J.R. (1995). Dietary changes, compulsions and sexual behavior in frontotemporal degeneration. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 6, 195- 199. doi:10.1159/000106946.
- Miller, B.L., Ikonte, C., Ponton, M., Levy, M., Boone, K., Darby, A.,... Cummings, J.L. (1997). A study of the Lund-Manchester research criteria for frontotemporal dementia: clinical and single-photon emission CT correlations. *Neurology*, 48, 937– 942. doi:10.1212/WNL.48.4.937.

- Miller, B.L., Seeley, W.W., Mychack, P., Rosen, H.J., Mena, I. y Boone, K. (2001). Neuroanatomy of the self: Evidence from patients with frontotemporal dementia. *Neurology*, 57, 817- 821. doi:10.1212/WNL.57.5.817.
- Misiak, B., Cialkowska- Kuzminska, M., Frydecka, D., Chladzinska- Kiejna, S. y Kiejna, A. (2013). European studies on the prevalence of dementia in the elderly: Time for a step towards a methodological consensus. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 28, 1211- 1221. doi:10.1002/gps.3948.
- Mitchell, A.J., Meader, N. y Pentzek, M. (2011). Clinical recognition of dementia and cognitive impairment in primary care: A meta- analysis of physician accuracy. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 124, 165- 183. doi:10.1111/j.1600-0447.2011.01730.x.
- Mitsuyama, Y. y Inoue, T. (2009). Clinical entity of frontotemporal dementia with motor neuron disease. *Neuropathology*, 29, 649- 654. doi:10.1111/j.1440-1789.2009.01059.x.
- Moe, K.E., Vitiello, M.V., Larsen, L.H. y Prinz, P.N. (1995). Symposium: Cognitive processes and sleep disturbances: Sleep/wake patterns in Alzheimer's disease: relationships with cognition and function. *Journal of Sleep Research*, 4, 15- 20. doi:10.1111/j.1365-2869.1995.tb00145.x
- Molchan, S.E., Little, J.T., Cantillon, M. y Sunderland, T. (1995). Psychosis. En: Lawlor, B.A. (Ed.). *Behavioral complications of Alzheimer's disease*. Washington: American Psychiatric Press.
- Molinuevo, J.L. y Peña- Casanova, J. (2009). *Guía oficial para la práctica clínica en demencias: Conceptos, criterios y recomendaciones 2009*. Sociedad Española de Neurología. Barcelona: Prous Science.
- Montejo, P., Montenegro, M., Claver, M.D., Reinoso, A.I., De Andrés, M.E., García, A.,... García, A. (2013). Quejas subjetivas de memoria en adultos jóvenes y su relación con rendimiento de memoria, depresión calidad de vida y rasgos de personalidad. *Alzheimer: Realidades e Investigación en Demencias*, 53, 6- 15. doi:10.5538/1137.1242.2013.53.6.

- Montenegro, M., Montejo. P., Claver- Martín, M.D., Reinoso, A.I., De Andrés- Montes, M.E., García- Marín, A.,... Huertas, E. (2013). Relación de las quejas de memoria con el rendimiento de memoria, el estado de ánimo y variables sociodemográficas en adultos jóvenes. *Revista de Neurología*, 57, 396- 404.
- Morbelli, S. y Nobili, F. (2014). Cognitive reserve and clinical expression of Alzheimer's disease: Evidence and implications for brain PET imaging. *American Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 4, 239- 247.
- Morimoto, S.S. y Alexopoulos, G.S. (2013). Cognitive deficits in geriatric depression: Clinical correlates and implications for current and future treatment. *The Psychiatric Clinics of North America*, 36, 517- 531. doi:10.1016/j.psc.2013.08.002.
- Morris, J.C., McKeel, D.W., Storandt, M., Rubin, E.H., Price, J.L., Grant, E.A.,... Berg, L. (1991). Very mild Alzheimer's disease: Informant-based clinical, psychometric, and pathologic distinction from normal aging. *Neurology*, 41, 469- 478. doi:10.1212/WNL.41.4.469
- Morris, J.C. The Clinical Dementia Rating -CDR- (1993). Current version and scoring rules. *Neurology*, 43, 2412- 2414. doi:10.1212/WNL.43.11.2412-a
- Morris, J.C., Storandt, M., Miller, J., Mckeel, D., Price, J., Rubin, E. y Berg, L. (2001). Mild cognitive impairment represents Early- stage Alzheimer Disease. *Archives of Neurology*. 58, 397- 405. doi:10.1001/archneur.58.3.397.
- Morris, M.C., Evans, D.A., Bienias, J.L., Tangney, C.C., Bennett, D.A., Aggarwal, N.,... Scherr, P.A. (2002). Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer disease in a biracial community study. *JAMA*, 287, 3230- 3237. doi:10.1001/jama.287.24.3230.
- Mortimer, J.A., Schuman, L. y French, L. (1983). Epidemiology of dementing illness. En J.A. Mortimer, L.M. Schuman (Eds.) *The epidemiology of dementia: Monographs in epidemiology and biostatistics*. Oxford University Press: New York.

- Mortimer, J.A., Snowden, D.A. y Markesbery, W.R. (2007). Brain reserve and risk of dementia: Findings from the Nun study. En Y. Stern (Ed.). *Cognitive reserve: Theory and applications*. New York: Taylor & Francis.
- Mungas, D., Marshall, S.C., Weldon, M., Haan, M. y Reed, B.R. (1996). Age and education correction of Mini Mental State Examination for English and spanish-speaking elderly. *Neurology*, 46, 700- 706. doi:10.1212/WNL.46.3.700
- Muñoz, D.G. (1998). The pathology of Pick complex, En A. Kertesz, D.G. Muñoz(Ed.). *Pick Disease and Pick Complex*. New York: Wiley- Liss.
- Muñoz, D.G. (2000). Neuropatología de la demencia frontotemporal. *Neurología*, 15(Supl 1), 2- 8.
- Murphy, J.M., Henry, R.G., Langmore, S., Kramer, J.H., Miller, B.L. y Lomen- Hoerth, C. (2007). Continuum of frontal lobe impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Archives of Neurology*, 64, 530- 534. doi:10.1001/archneur.64.4.530.
- Mychack, P., Kramer, J.H., Boone, K.B. y Miller, B.L. (2001). The influence of right frontotemporal dysfunction on social behavior in frontotemporal dementia. *Neurology*, 56, 11- 15. doi:10.1212/WNL.56.suppl_4.S11.
- Nakaaki, S., Murata, Y., Sato, J., Shinagawa, Y., Hongo, J. y Tatsumi, H. (2008). Association between apathy/depression and executive function in patients with Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics*, 20, 964- 975. doi:10.1017/S1041610208007308.
- Neary, D., Snowden, J.S., Gustafson, L., Passant, U., Stuss, D., Black, S.,... Benson, D.F. (1998). Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, 51, 1546- 1554. doi:10.1212/WNL.51.6.1546
- Neary, D. (1999). Overview of frontotemporal dementias and the consensus applied. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 10(suppl. 1), 6- 9. doi:10.1159/000051205
- Neary, D., Snowden, J.S. y Mann, D.D. (2005). Frontotemporal dementia. *The Lancet Neurology*, 4, 771- 779. doi:10.1016/S1474-4422(05)70223-4.

- Nedjam, Z., Devouche, E. y Dalla- Barba, G. (2004). Confabulation, but not executive dysfunction discriminate AD from frontotemporal dementia. *European Journal of Neurology*, 11, 728- 733. doi:10.1111/j.1468-1331.2004.00981.x
- Nestor, P.J., Graham, N.L., Fryer, T.D., Williams, G.B., Patterson, K. y Hodges, J.R. (2003). Progressive non- fluent aphasia is associated with hypometabolism centered on the left anterior insula. *Brain*, 126, 2406- 2418. doi:10.1093/brain/awg240.
- Neumann, M., Sampathu, D.M., Kwong, L.K., Truax, A.C., Micsenyi, M.C., Chou, T.T.,... Lee, V.M.-Y. (2006). Ubiquitinated TDP- 43 in Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Science*, 314, 130- 133. doi:10.1126/science.1134108
- Newell, K.L., Hyman, B.T., Growdon, J.H. y Hedley- Whyte, E.T. (1999). Application of the National Institute on Aging (NIA)-Reagan Institute criteria for the neuropathological diagnosis of Alzheimer disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 58, 1147- 1155.
- NICE (2006). *Donepezil, Galantime, Rivastigmine (Review) and Memantine for the treatment of Alzheimer's Disease*. London: NICE.
- Noe, E., Marder, K., Bell, K.L., Jacobs, D.M., Manly, J.J. y Stern, Y. (2004). Comparison of dementia with Lewy bodies to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Movement disorders*, 1, 60- 67. doi:10.1002/mds.10633
- De Noreña, D. y Ríos, M. (2007). El papel del neuropsicólogo. *Acción Psicológica*, 4, 9- 15. doi:10.5944/ap.4.3.469.
- Norton, M.C., Smith, K.R., Østbye, T., Tschanz, J.T., Corcoran, C., Schwartz, S.,... Welsh-Bohmer, K.A. (2010) Greater Risk of Dementia when spouse has dementia? The Cache Country Study. *Journal of American Geriatrics Society*, 58, 895- 900.
- Nyatsanza, S., Shetty, Y., Gregory, C., Lough, S., Dawson, K. y Hodges, J.R. (2003). A study of stereotypic behaviors in Alzheimer's disease and frontal and temporal

- variant frontotemporal dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 74, 1398- 1402. doi:10.1136/jnnp.74.10.1398
- O'Brien, J.T., Erkinjuntti, T., Reisberg, B., Roman, G., Sawada, T., Pantoni, L.,... DeKosky, S.T. (2003). Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurology*, 2, 89–98. doi:10.1016/S1474-4422(03)00305-3.
- O'Keefe, J. y Dostrovsky, J. (1971). The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely- moving rat. *Brain Research*, 34, 171-175. doi:10.1016/0006-8993(71)90358-1.
- O'Keefe, J. (1976). Place units in the hippocampus of the freely moving rat. *Experimental Neurology*, 51, 78- 109. doi:10.1016/0014-4886(76)90055-8.
- O'Neill, S., Andreotti, M. y de Simeone, V. (2006). Demencia semántica, uan enfermedad de muchas palabras. *Revista de Neurología*, 43, 685- 689.
- Olazaran- Rodríguez, J., Agüera- Ortiz, L.F. y Muñiz- Schwochert, R. (2012). Síntomas psicológicos y conductuales de la demencia: Prevención, diagnóstico y tratamiento. *Revista de Neurología*, 55, 598- 608.
- Olin, J.T., Schneider, L.S., Katz, I.R., Meyers, B.S., Alexopoulos, G.S., Breitner, J.C.,... Lebowitz, B.D. (2002). Provisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer disease. *American Journal of Psychiatry*, 10, 125- 128. doi:10.1097/00019442-200203000-00003.
- Oliver, C., Crayton, L., Holland, A., Hall, S. y Bradbury, J. (1998). A four year prospective study of age-related cognitive change in adults with Down's syndrome. *Psychological Medicine*, 28, 1365- 1377.
- Onen, F. y Onen, S.H. (2003). Sleep rhythm disturbances in Alzheimer's disease. *La Revue de Medicine Interne*, 24, 165- 171. doi:10.1016/S0248-8663(02)00018-8
- Onyike, C.U. (2011). What is the life expectancy in frontotemporal lobar degeneration? *Neuroepidemiology*, 37, 166- 167. doi:10.1159/000333347.

- Onyike, C.U. y Diehl- Schmid, J. (2013). The epidemiology of frontotemporal dementia. *International Review of Psychiatry*, 25, 130- 137. doi:10.3109/09540261.2013.776523
- Orrell, M., Spector, A., Thorgrimsen, S. y Woods, B. (2005). A pilot study examining the effectiveness of maintenance Cognitive Stimulation Therapy (MCST) for people with dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 20, 446-451. doi:10.1002/gps.1304.
- Osborne, H., Simpson, J. y Stokes, G. (2010). The relationship between pre- morbid personality and challenging behavior in people with dementia: A systematic review. *Aging Mental Health*, 14, 503- 515. doi:10.1080/13607861003713208.
- Ownby, R.L., Crocco, E., Acevedo, A., John, V. y Loewenstein, D. (2006). Depression and risk for Alzheimer disease: Systematic review, meta- analysis, and metaregression analysis. *Archives of General Psychiatry*, 63, 530- 538. doi:10.1001/archpsyc.63.5.530.
- Özel- Kizil, E.T., Altintas, H.O., Bastug, G., Durmaz, N. y Altunöz, U. (2014). The effect of agitation on caregivers' burden in patients with dementia. *Turkish Journal of Geriatrics*, 17, 256- 261.
- Pachana, N.A., Boone, K.B., Miller, B.L., Cummings, J.L. y Berman, N. (1996). Comparison of neuropsychological functioning in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2, 505- 510.
- Paillard-Borg, S., Fratiglioni, L., Winblad, B. y Hui-Xin, W. (2009). Leisure Activities in Late Life in Relation to Dementia Risk: Principal Component Analysis. *Dementia & Geriatric Cognitive Disorders*, 28, 136- 144. doi:10.1159/000235576
- Palmer, K., Berger, A. K., Monastero, R., Winblad, B., Backman, L. y Fratiglioni, L. (2007). Predictors of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology*, 68, 1596– 1602. doi:10.1212/01.wnl.0000260968.92345.3f.

- Palmer, K., Lupo, F., Perri, R., Salamone, G., Fadda, L., Caltagirone, C.,... Cravello, L. (2011). Predicting disease progression in Alzheimer's disease: The role of neuropsychiatric syndromes on functional and cognitive decline. *Journal of Alzheimer's Disease*, 24, 35- 45. doi:10.3233/JAD-2010-101836
- Palsson, S., Aevansson, O. y Skoog, I. (1999). Depression, cerebral atrophy, cognitive performance and incidence of dementia. *British Journal of Psychiatry*, 174, 249-253. doi:10.1192/bjp.174.3.249
- Panza, F., Frisardi, V., Capurso, G., D'Introno, A., Colacicco, A.M., Imbimbo, B.P.,... Solfrizzi, V. (2010). Late- life depression, mild cognitive impairment, and dementia: posible continuum? *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 18, 98- 116. doi:10.1097/JGP.0b013e3181b0fa13.
- Papka, M., Rubio, A. y Schiffer, R.B. (1998). A review of Lewy body disease, an emerging concept of cortical dementia. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 10, 267- 279. doi:10.1176/jnp.10.3.267
- Parsons, T. D., Rizzo, A. R., van der Zaag, C., McGee, J. S. y Buckwalter, J. G. (2005). Gender differences and cognition among older adults. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 12, 78- 88. doi:10.1080/13825580590925125.
- Pascual, L.F. (2002). Tipos básicos y clasificación etiopatogénica de las demencias. En Alberca, R., López-Pousa, S. (Eds.) *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Madrid: Médica Panamericana.
- Pasquier, F., Lebert, F., Grymonprez, L. y Petit, H. (1995). Verbal fluency in dementia of frontal lobe type and dementia of Alzheimer type. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 58, 81- 84. doi:10.1136/jnnp.58.1.81
- Pasquier, F., Grymonprez, L., Lebert, F. y Van der Linden, M. (2001). Memory impairment differs in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neurocase*, 7, 161- 171. doi:10.1093/neucas/7.2.161.
- Patterson, K., Graham, N., Lambon- Ralph, M.A. y Hodges, J. (2005). Progressive non-fluent (post- stroke) aphasia. *Aphasiology*, 20, 1018- 1034. doi:10.1080/02687030600739463.

- Paul, R.H., Cohen, R.A., Moser, D.J., Zawacki, T., Ott, B.R., Gordon, N. y Stone, W. (2002). The global deterioration scale: Relationships to neuropsychological performance and activities of daily living in patients with vascular dementia. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 15, 50- 54. doi:10.1177/089198870201500110
- Pavlopoulos, E., Jones, S., Kosmidis, S., Close, M., Kim, C., Kovalerchik,... Kandel, E. (2013). Molecular Mechanism for Age- related memory loss: The Histone-binding protein RbAp48. *Science Translational Medicine*, 5, 200ra115. doi: 10.1126/scitranslmed.3006373
- Pearlson, P.D., Ross, C.A., Lohr, W.D., Rovner, B.W., Chase, G.A. y Folstein, M.F. (1990). Association between family history of affective disorder and the depressive syndrome of Alzheimer-s disease. *American Journal of Psychiatry*, 147, 452- 456.
- Peavy, G.M., Lange, K.L., Salmon, D.P., Patterson, T.L., Goldman, S., Gamst, A.C.,... Galasko, D. (2007). The effects of prolonged stress and APOE genotype on memory and cortisol in older adults. *Biological Psychiatry*, 62, 472– 478. doi:10.1016/j.biopsych.2007.03.013
- de Pedro- Cuesta, J., Virués-Ortega, J., Vega, S., Seijo-Martínez, M., Saz, P., Rodríguez, F.,... del Barrio, J.L. (2009) Prevalence of dementia and major dementia subtypes in Spanish population: a reanalysis of dementia prevalence surveys, 1990-2008. *BMC Neurology*, 9, 55- 64. doi:10.1186/1471-2377-9-55
- Peña- Casanova, J., Casals- Coll, M., Quintana, M., Sánchez- Benavides, G., Rognoni, T., Calvo, L.,... Manero, R.M. (2012). Estudios normativos españoles en población adulta joven (Proyecto NEURONORMA jóvenes), métodos y características de la muestra. *Neurología*, 27, 253- 260. doi:10.1016/j.nrl.2011.12.019.
- Pereira, M. y Canavarro, M.C. (2011). Gender and age differences in quality of life and the impact of psychopathological symptoms among HIV- infected patients. *AIDS and Behavior*, 15, 1857- 1869. doi:10.1007/s10461-011-9928-8.

- Pérès, K., Helmer, C., Amieva, H., Matharan, F., Carcaillon, L., Jacqmin- Gadda, H.,... Dartigues, J.F. (2011). Gender differences in the prodromal signs of dementia: Memory complaint and IADL- restriction. A prospective population- based cohort. *Journal of Alzheimer's Disease*, 27, 39- 47. doi:10.3233/JAD-2011-110428
- Perri, R., Koch, G., Carlesimo, G.A., Serra, L., Fadda, L., Pasqualetti, P.,... Caltagirone, C. (2005). Alzheimer's disease and frontal variant of frontotemporal dementia: A very brief battery for cognitive and behavioral distinction. *Journal of Neurology*, 252, 1238- 1244. doi:10.1007/s00415-005-0849-1
- Perry, E.K., Marshall, E., Kerwin, J., Smith, C.J., Jabeen, S., Cheng, A.V. y Perry, R.H. (1990). Evidence of a monoaminergic- cholinergic imbalance related to visual hallucinations in Lewy body dementia. *Journal of Neurochemistry*, 55, 1454- 1456. doi:10.1111/j.1471-4159.1990.tb03162.x
- Perry, R.J. y Hodges, J. (2000). Differentiating frontal and temporal variant frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *Neurology*, 54, 2277- 2284. doi:10.1212/WNL.54.12.2277.
- Perry, R.J., Rosen, H., Kramer, J.H., Beer, J.S., Levenson, R.L. y Miller, B.L. (2001). Hemispheric dominance for emotions, empathy and social behavior: Evidence from right and left handers with frontotemporal dementia. *Neurocase*, 7, 145- 160. doi:10.1093/neucas/7.2.145.
- Perry, R.J., Graham, A., Williams, G., Rosen, H., Erzinclioglu, S., Weiner, M.,... Hodges, J. (2006). Patterns of frontal lobe atrophy in frontotemporal dementia: A volumetric MRI study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 22, 278- 287. doi:10.1159/000095128
- Persson, G. y Skoog, I. (1996). A prospective population study of psychosocial risk factors for late onset dementia. *International Journal of Geriatric Psychology*, 11, 15- 22. doi:10.1002/(SICI)1099-1166(199601)11:1<15::AID-GPS262>3.0.CO;2-5.

- Peters, F., Perani, D., Herholz, K., Holthoff, V., Beuthien-Baumann, B., Sorbi, S.,... Salmon, E. (2006). Orbitofrontal dysfunction related to both apathy and disinhibition in frontotemporal dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 21, 373– 379. doi:10.1159/000091898.
- Petersen, R.C., Smith, G. E., Waring S. C., Ivnik, R.J., Kokmen, E. y Tangelos, E.G. (1997). Aging, Memory, and Mild Cognitive Impairment. *International Psychogeriatrics*, 9, 65- 69. doi:10.1017/S1041610297004717
- Petersen, R.C., Smith, G. E., Waring S. C., Ivnik, R.J., Tangelos, E.G. y Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56, 303- 308. doi:10.1001/archneur.56.3.303.
- Petersen, R.C. (2000). Mild cognitive impairment or questionable dementia? *Archives of Neurology*, 57, 643- 644. doi:10.1001/archneur.57.5.643.
- Petersen, R.C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R.C., Morris, J.C., Rabins, P.V.,...Winblad, B. (2001) Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 58, 1985- 1992. doi:10-1001/pubs.Arch Neurol.
- Petersen, R.C. (2003). *Mild Cognitive Impairment*. Oxford: Oxford University Press.
- Petersen, R.C. (2004). Mild Cognitive Impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256, 183- 194. doi:10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x.
- Petersen, R.C. (2007). Mild Cognitive Impairment: Current research and clinical implications. *Seminars in Neurology*, 27, 22- 31. doi:10.1055/s-2006-956752.
- Petersen, R.C., Negash, S. (2008) Mild Cognitive impairment. An overview. *CNS Spectrums*, 13, 45- 53.
- Petersen, R.C. (2011). Mild Cognitive Impairment. *New England Journal of Medicine*, 364, 2227- 2234. doi:10.1056/NEJMc0910237.
- Piaget, J. (1954). *The construction of reality in the child*. New York: Basic Books.
- Picard, C., Pasquier, F., Martinaud, O., Hannequin, D. y Godefroy, O. (2011). Early onset dementia: Characteristics in a large cohort from academic memory clinics.

- Alzheimer disease and associated disorders, 25, 203- 205.
doi:10.1097/WAD.0b013e3182056be7.
- Pickering, T.G. (2001). Mental stress as a causal factor in the development of hypertension and cardiovascular disease. *Current Hypertension Reports*, 3, 249-254. doi:10.1007/s11906-001-0047-1
- Piguet, O., Hornberger, M., Mioshi, E. y Hodges, J.R. (2011): Behavioural-variant frontotemporal dementia: diagnosis, clinical staging, and management. *Lancet Neurology*, 10, 162- 172. doi:10.1016/S1474-4422(10)70299-4.
- Pijnenburg, Y.A., Gillissen, F., Jonker, C. y Scheltens, P. (2004). Initial complaints in frontotemporal lobar degeneration. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 17, 302- 306. doi:10.1159/000077159.
- Plassman, B.L., Langa, K.M., Fisher, G.G., Heeringa, S.G., Weir, D.R., Ofstedal, M.B.,... Wallace, R.B. (2007). Prevalence of dementia in the United States: the aging, demographics, and memory study. *Neuroepidemiology*, 29, 125- 132. doi:10.1159/000109998
- Poirier, J. (2000). Apolipoprotein E and Alzheimer's disease. A role in amyloid catabolism. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2000; 924:81– 90. doi:10.1111/j.1749-6632.2000.tb05564.x.
- Pollak, C.P. y Perlick, D. (1991). Sleep problems and institutionalization of the elderly. *Journal of Geriatric Psychiatric and Neurology*, 4, 204- 210. doi: 10.1177/089198879100400405
- Poortinga, W. (2007). The prevalence and clustering of four major lifestyle risk factors in an English adult population. *Preventive Medicine*, 44, 124- 128. doi:10.1016/j.ypmed.2006.10.006.
- Porter, V.R., Buxton, W.G., Fairbanks, L., Strickland, T., O'Connor, S.M., Rosenberg-Thompson, S. y Cummings, J. (2003). Frequency and characteristics of anxiety among patients with Alzheimer's disease and related dementias. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 15, 180- 186. doi:10.1176/appi.neuropsych.15.2.180

- Pot, A.M., Deeg, D.J. y Knipscheer, C.P. (2001). Institutionalization of demented elderly: the role of caregiver characteristics. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 16, 273- 280. doi:10.1002/gps.331
- Preobrazhenskaya, I.S., Mkhitarian, E.A. y Yakhno, N.N. (2006). Comparative analysis of cognitive impairments in Lewy body dementia and Alzheimer's disease. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 36, 1- 6. doi:10.1007/s11055-005-0155-5.
- Prince, M., Acosta, D., Albanese, E., Arizaga, R., Ferri, C.P., Guerra, M.,... Wortmann, M. (2008). Ageing and dementia in low and middle income countries- Using research to engage with public and policy makers. *International Review of Psychiatry*, 20, 332- 343. doi:10.1080/09540260802094712
- Prince, M., Bryce, R. y Ferri, C. (2011). *World Alzheimer Report 2011: The benefits of early diagnosis and intervention*. London: Alzheimer's Disease International.
- Prince, M., Bryce, R., Albanese, E., Wimo, A., Ribeiro, W. y Ferri, C.P. (2013a). The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's & Dementia*, 9, 63– 75. doi:10.1016/j.jalz.2012.11.007
- Prince, M., Prina, M. y Guerchet, M. (2013b). *World Alzheimer Report 2013. Journey of caring: An analysis of long- term care for dementia*. London: Alzheimer's Disease International.
- Pronk, N.P., Anderson, L.H., Crain, A.L., Martinson, B.C., O'Connor, P.J., Sherwood, N.E. y Whitebird, R.R. (2004). Meeting recommendations for multiple healthy lifestyle factors: Prevalence, clustering, and predictors among adolescents, adult, and senior health plan members. *American Journal of Preventive Medicine*, 27, 25- 33. doi:10.1016/j.amepre.2004.04.022.
- Proust- Lima, C., Amieva, H., Letenneur, L., Orgogozo, J.-M., Jacqmin-Gadda, H. y Dartigues, J.F. (2008). Gender and education impact on brain aging: A general cognitive factor approach. *Psychology and Aging*, 23, 608– 620. doi:10.1037/a0012838.

- Purandare, N. (2009). Prevention of dementia: Role of vascular risk factors and cerebral emboli. *Indian Journal of Psychiatry*, 51, 39- 43. doi:10.1093/bmb/ldp020
- Quental, N.B., Brucki, S.M. y Bueno, O.F. (2013). Visuospatial function in early Alzheimer's disease- the use of the Visual Object and Space Perception (VOSP) battery. *PLoS ONE*, 8, e68398. doi:10.1371/journal.pone.0068398.
- Quentin, W., Riedel-Heller, S.G., Luppá, M., Rudolph, A. y König, H.H. (2010). Cost-of-illness studies of dementia: A systematic review focusing on stage dependency of costs. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 121, 243- 259. doi: 10.1111/j.1600-0447.2009.01461.x
- Qiu, C., Backman, L., Winblad, B., Aguero- Torres, H. y Fratiglioni, L. (2001). The influence of education on clinically diagnosed dementia incidence and mortality data from the Kungsholmen project. *Archives of Neurology*, 58, 2034- 2039. doi:10.1001/archneur.58.12.2034.
- Rabinovici, G.D., Jagust, W.J., Furst, A.J., Ogar, J.M., Racine, C.A., Mormino, E.C.,... Gorno- Tempini, M.L. (2008). Abeta amyloid and glucose metabolism in three variants of primary progressive aphasia. *Annals of Neurology*, 64, 388- 401. doi:10.1002/ana.21451.
- Rabins, P.V. (1981). The prevalence of reversible dementia in a psychiatric hospital. *Hospital & Community Psychiatry*, 32, 490- 492. doi:10.1176/ps.32.7.490
- Rabins, P.V. y Black, B. (2007). Measuring quality of life in dementia: Purposes, goals, challenges and progress. *International Psychogeriatrics*, 19, 401- 407. doi:10.1017/S1041610207004863.
- Rahkonen, T., Eloniemi-Sulkava, U., Rissanen, S., Vatanen, S., Viramo, P. y Sulkava, R. (2003). Dementia with Lewy bodies according to the consensus criteria in a general population aged 75 years or older. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry with Practical neurology*, 74, 720- 724. doi:10.1136/jnnp.74.6.720

- Rahman, S., Sahakian, B.J., Hodges, J.R., Rogers, R.D. y Robbins, T.W. (1999a). Specific cognitive deficits in mild frontal variant frontotemporal dementia. *Brain*, 122, 1469- 1493. doi:10.1093/brain/122.8.1469.
- Rahman, S., Robbins, T.W. y Sahakian, B.J. (1999b). Comparative cognitive neuropsychological studies of frontal lobe function: Implications for therapeutic strategies in frontal variant frontotemporal dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 10, 15- 28. doi:10.1159/000051207.
- Raichle, M.E. (1998). Functional imaging in behavioural Neurology and Neuropsychology. En Feinberg, T.E., Farra, M.J. (Eds.) *Behavioral Neurology and Neuropsychology*. New York: McGraw Hill.
- Ramí, L., Valls- Pedret, C., Bartrés- Faz, D., Caprile, C., Solé- Padullés, C., Castellví, M.,... Molinuevo, J.L. (2011). Cuestionario de reserva cognitiva. Valores obtenidos en población anciana sana y con enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurología*, 52, 195- 201.
- Ramlall, S., Chipp, J., Bhigjee, A.I. y Pillay, B.J. (2014). Sensitivity and specificity of neuropsychological tests for dementia and mild cognitive impairment in a sample of residential elderly in South Africa. *South African Journal of Psychiatry*, 20, 153- 159. doi:7196/SAJP.558.
- Rankin, K.P., Kramer, J.H., Mychack, P. y Miller, B.L. (2003). Double dissociation of social functioning in frontotemporal dementia. *Neurology*, 60, 266- 271. doi:10.1212/01.WNL.0000041497.07694.D2
- Rankin, K.P., Rosen, H.J., Kramer, J.H., Schauer, G.F., Weiner, M.W., Schuff, N. y Miller, B.L. (2004). Right and left medial orbitofrontal volumes show an opposite relationship to agreeableness in FTD. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 17, 328- 332. doi:10.1159/000077165
- Rankin, K.P., Baldwin, E., Pace- Savitsky, C., Kramer, J.H. y Miller, B.L. (2005a). Self awareness and personality change in dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 76, 632- 639. doi:10.1136/jnnp.2004.042879.

- Rankin, K.P., Kramer, J.H. y Miller, B.L. (2005b). Patterns of cognitive and emotional empathy in frontotemporal lobar degeneration. *Cognitive and Behavioural Neurology*, 18, 28- 36. doi:10.1097/01.wnn.0000152225.05377.ab.
- Rankin, K.P., Santos- Modesitt, W., Kramer, J.H., Pavlic, D., Beckman, V. y Miller, B.L. (2008). Spontaneous social behaviors discriminate behavioral dementias from psychiatric disorders and other dementias. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 69, 60- 73.
- Rapp, M.A., Schnaider-Beeri, M., Grossman, H.T., Sano, M., Perl, D.P., Purohit, D.P.,... Haroutunian, V., (2006). Increased hippocampal plaques and tangles in patients with Alzheimer disease with a lifetime history of major depression. *The Archives of General Psychiatry*, 63, 161- 167. doi:10.1001/archpsyc.63.2.161.
- Rapp, M.A., Schnaider-Beeri, M., Purohit, D.P., Perl, D.P., Haroutunian, V. y Sano, M. (2008). Increased neurofibrillary tangles in patients with Alzheimer disease with comorbid depression. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 16, 168- 174. doi:10.1097/JGP.0b013e31816029ec
- Rascovsky, K., Salmon, D.P., Ho, G.J., Galasko, D., Peavy, G.M., Hansen, L.A. y Thal, L.J. (2002). Cognitive profiles differ in autopsy- confirmed frontotemporal dementia and AD. *Neurology*, 58, 1801- 1808. doi:10.1212/WNL.58.12.1801.
- Rascovsky, K., Salmon, D.P., Lipton, A.M., Leverenz, J.B., DeCarli, C., Jagust, W.J.,... Galasko, D. (2005). Rate of progression differs in frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *Neurology*, 65, 397- 403. doi:10.1212/01.wnl.0000226826.42746.36
- Rascovsky, K., Hodges, J.R., Kipps, C.M., Johnson, J.K., Seeley, W.W., Mendez, M.F.,... Miller, B.M. (2007a). Diagnostic criteria for the behavioral variant of Frontotemporal Dementia (bvFTD): Current limitations and future directions. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 21, 14- 18. doi:10.1097/WAD.0b013e31815c3445
- Rascovsky, K., Salmon, D.P., Hansen, L.A., Thal, L.J. y Galasko, D. (2007b). Disparate letter and semantic in autopsy- confirmed frontotemporal dementia and

- Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 21, 20- 30. doi:10.1037/0894-4105.21.1.20
- Rascovsky, K., Hodges, J.R., Knopman, D., Mendez, M.F., Kramer, J.H., Neuhaus, J.,... Miller, B.L. (2011). Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*, 134, 2456- 2477. doi:10.1093/brain/awr179.
- Ratnavalli, E., Brayne, C., Dawson, K. y Hodges, J.R. (2002). The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology*, 58, 1615- 1621.
- Razani, J., Boone, K., Miller, B.L., Lee, A. y Sherman, D. (2001). Neuropsychological performance of right- and left- frontotemporal dementia compared to Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 7, 468- 480. doi:10.1017/S1355617701744037.
- Read, S., Pedersen, N. L., Gatz, M., Berg, S., Vuoksimaa, E., Malmberg, B.,... McClearn, G.E. (2006). Sex differences after all those years? Heritability of cognitive abilities in old age. *Journal of Gerontology: Psychological Sciences*, 619, 137– 143. doi:10.1093/geronb/61.3.P137.
- Reding, M., Haycox, J. y Blass, J. (1985) Depression in patients referred to a dementia clinic. A three-year prospective study. *Archives of Neurology*, 42, 894- 896. doi:10.1001/archneur.1985.04060080080019.
- Reed, B.R., Eberling, J.L., Mungas, D., Weiner, M., Kramer, J.H. y Jagust, W.J. (2004) Effects of white matter lesions and lacunes on cortical function. *Archives of Neurology*, 61, 1545- 1550. doi:10.1001/archneur.61.10.1545.
- Reese, H.W. y Rodeheaver, D. (1985). Problem solving and complex decision making. En Birren, J.E., Schaie, K.W., *Handbook of the Psychology of Aging*. New York: Van Nostrand Reinhold.
- Reese, J.P., Hessmann, P., Seesberg, G., Henkel, D., Hirzmann, P., Rieke, J.,... Dodel, R. (2011). Cost and care of patients with Alzheimer's disease: clinical predictors in German health care settings. *Journal of Alzheimer's Disease*, 27, 723- 736. doi:10.3233/JAD-2011-110539.

- Reiman, E.M. (1997). The application of positron emission tomography to the study of normal and pathologic emotions. *Journal of Clinical Psychiatry*, 58(Suppl. 16), 4– 12.
- Reisberg, B., Ferris, S.H., de Leon, M.J. y Crook, T. (1982). The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *American Journal of Psychiatry*, 139:1136- 1139
- Reisberg, B., Ferris, S.H., Franssen, E., Kluger, A. y Borenstein, J. (1986). Age-associated memory impairment: the clinical syndrome. *Developmental Neuropsychology*, 2, 401- 412. doi: 10.1080/87565648609540357
- Reisberg, B., Borenstein, J., Salob, S.P., Ferris, S.H., Franssen, E. y Georgotas, A. (1987). Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: Phenomenology and treatment. *Journal of Clinical Psychiatry*, 48, 9- 15.
- Relkin, N.R. y Caporaso, G.L. (2004). Degenerative Diseases. En: Rizzo, M., Eslinger, P.J. (Eds.). *Principles and Practice of Behavioral Neurology and Neuropsychology*. New York: Mc Graw Hill.
- De Renzi (1986). Slowly progressive visual agnosia or apraxia without dementia. *Cortex*, 22, 171- 180. doi:10.1093/neucas/1.4.345-b
- Rentz, D.M., Locascio, J.J., Becker, J.A., Moran, E.K., Eng, E., Buckner, R.L.,... Johnson, K.A. (2010). Cognitive, reserve, and amyloid deposition in normal aging. *Annals of Neurology*, 67, 353– 364. doi:10.1002/ana.21904.
- Reuter- Lorenz, P.A. (2002). New visions of the aging mind and brain. *Trends in Cognitive Science*, 6, 394- 400. doi:10.1016/S1364-6613(02)01957-5
- Rhee, J., Antiquena, P. y Grossman, M. (2001). Verb comprehension in frontotemporal degeneration: The role of grammatical, semantic and executive components. *Neurocase*, 7, 173- 184. doi:10.1093/neucas/7.2.173.
- Richards, M., Hardy, R. y Wadsworth, M.E.J. (2003). Does active leisure protect cognition? Evidence from a national birth cohort. *Social Science & Medicine*, 56, 785- 792. doi:10.1016/S0277-9536(02)00075-8.

- Richards, M. y Deary, I.J. (2005). A life course approach to cognitive reserve: A model for cognitive aging and development? *Annals of Neurology*, 58, 617- 622. doi:10.1002/ana.20637.
- Ritchie, K. y Kildea, D. (1995). Is senile dementia “age- related” or “ageing- related”? – evidence from meta- analysis of dementia prevalence in the oldest old. *Lancet*, 346, 931- 934. doi:10.1016/S0140-6736(95)91556-7
- Ritchie, K., Ledesrt, B. y Touchon, J. (2000). Subclinical cognitive impairment: epidemiology and clinical characteristics. *Comprehensive Psychiatry*, 41(Suppl. 1), 61- 65. doi:10.1016/S0010-440X(00)80010-3
- Ritchie, K., Artero, S. y Touchon, J. (2001). Clasification criteria for mild cognitive impairment. A population- based validation study. *Neurology*, 56, 37- 42. doi:10.1212/WNL.56.1.37
- Ritchie, K. y Lovestone, S. (2002). The dementias. *The Lancet*, 360, 1759- 1766. doi:10.1016/S0140-6736(02)11667-9
- Rizzo, M, Anderson, S.W., Dawson, J. y Nawrot, M (2000). Vision and cognition in Alzheimer’s disease. *Neuropsychologia*, 38, 1157- 1169. doi:10.1016/S0028-3932(00)00023-3
- Robert, P.H., Verhey, F.R., Byrne, E.J., Hurt, C., De Deyn, P., Nobili, F.,... Vellas, B.(2005). Grouping for behavioral and psychological symptoms in dementia: Clinical and biological aspects. Consensus paper of the European Alzheimer disease consortium. *European Psychiatry*, 20, 490- 496. doi:10.1016/j.eurpsy.2004.09.031
- Robins- Wahlin, T. B. y Byrne, G. J. (2011). Personality changes in Alzheimer’s disease: a systematic Review. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 26, 1019- 1029. doi:10.1002/gps.2655.
- Robinson, R.G. y Starkstein, S.E. (2000). Neuropsychiatric aspects of cerebrovascular disorders. B.J. Sadock, V.A. Sadock (Eds.). *Comprehensive aspects of cerebrovascular disorders*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

- Robles, A., Del Ser, T., Alom, J., Peña Casanova, J. y grupo asesor del GNCD de la SEN (2002). Propuesta de criterios para el diagnóstico clínico del deterioro cognitivo ligero. La demencia y la enfermedad de Alzheimer. *Neurología*, 17, 17- 32.
- Rockwood, K., Mitnitski, A., Richard, M., Kurth, M., Kesslak, P. y Abushakra, S. (2015). Neuropsychiatric symptom clusters targeted for treatment at earlier versus later stages of dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 30, 357- 367. doi:10.1002/gps.4136.
- Rodríguez- Álvarez, M. y Sánchez- Rodríguez, J.L. (2004). Reserva cognitiva y demencia. *Anales de Psicología*, 20, 175- 186.
- Rodríguez- Sánchez, E., Mora-Simón, S., Patino-Alonso, M.C., García-García, R., Escribano-Hernández, A., García-Ortiz, L.,... Gómez-Marcos, M.A. (2011). Prevalence of cognitive impairment in individuals aged over 65 in an urban area: DERIVA study. *BMC Neurology*, 11, 147- 158. doi:10.1186/1471-2377-11-147
- Roelands, M., Wostyn, P., Dom, H. y Baro, F. (1994). The prevalence of dementia in Belgium: A population-based door-to-door survey in a rural community. *Neuroepidemiology*, 13, 155- 161. doi:10.1159/000110374
- Rogers, R.D., Everitt, B.J., Baldacchino, A., Blackshaw, A.J., Swainson, R., Wynne, K.,... Robbins, T.W. (1999). Dissociable deficits in the decision- making cognition of chronic amphetamine abusers, opiate abusers, patients with focal damage to prefrontal cortex, and tryptophan- depleted normal volunteers: Evidence for monoaminergic mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 20, 322- 339. doi:10.1016/S0893-133X(98)00091-8.
- Rogers, T.T., Ivanoiu, A., Patterson, K. y Hodges, J.R. (2006). Semantic memory in Alzheimer's disease and the frontotemporal dementias: A longitudinal study of 236 patients. *Neuropsychology*, 20, 319- 335. doi:10.1037/0894-4105.20.3.319
- Rohan, D., Buggy, D.J., Crowley, S., Ling, F.K., Gallagher, H., Regan, C. y Moriarty, D.C. (2005). Increased incidence of postoperative cognitive dysfunction 24 hr after minor surgery in the elderly. *Canadian Journal of Anaesthesia*, 52, 137- 142. doi:10.1007/BF03027718

- Rohan, Z. y Matej, R. (2014). Current concepts in the classification and diagnosis of frontotemporal lobar degenerations: a practical approach. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 138, 132- 138. doi:10.5858/arpa.2012-0510-RS.
- Rohde, K., Peskind, E.R. y Raskind, M.A. (1995). Suicide in two patients with Alzheimer's disease. *Journal of American Geriatric Society*, 43, 187- 189. doi:10.1111/j.1532-5415.1995.tb06388.x
- Rohrer, J.D. (2011). Behavioural variant frontotemporal dementia- defining genetic and pathological subtypes. *Journal of Molecular Neuroscience*, 45, 583- 588. doi:10.1007/s12031-011-9542-2.
- Rolland, Y., Payoux, P., Lauwers- Cances, V., Voisin, T., Esquerré, J.P. y Vellas, B. (2005). A SPECT study of wandering behavior in Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 20, 816- 820. doi:10.1002/gps.1362.
- Romanowski, C.A.J. y Wilkinson, I.D. (2011). Atrophy: When too much atrophy is too little brain. *Neuroradiology*, 53, 133- 139. doi:10.1007/s00234-011-0929-0.
- Rosen, W.G., Mohs, R.C. y Davis, K.L. (1984). A new rating scale for Alzheimer disease. *American Journal of Psychiatry*, 141, 1356- 1364.
- Rosen, H.J., Lengenfelder, J. y Miller, B. (2000). Frontotemporal dementia. *Neurologic Clinics*, 18, 979- 992. doi:10.1016/S0733-8619(05)70235-8.
- Rosen, H.J., Gorno- Tempini, M.L., Goldman, W.P., Perry, R.J., Schuff, N., Weiner, M.,... Miller, B.L. (2002a). Patterns of brain atrophy in frontotemporal dementia and smenatic dementia. *Neurology*, 58, 198- 208. doi:10.1212/WNL.58.2.198.
- Rosen, H.J., Hartikainen, K.M., Jagust, W., Kramer, J.H., Reed, B.R., Cummings, J.L.,... Miller, B.L. (2002b). Uility of clinical criteria in differentiating frontotemporal lobar degeneration (FTLD) from AD. *Neurology*, 58, 1608- 1615. doi:10.1212/WNL.58.11.1608.
- Rosen, H.J., Narvaez, J.M., Hallam, B., Kramer, J.H., Wyss- Coray, C., Gearhart, R.,... Miller, B.L. (2004a). Neuropsychological and functional measures of severity in

Alzheimer disease, frontotemporal dementia, and semantic dementia. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 18, 202- 207.

Rosen, H.J., Pace- Savitsky, K., Perry, R.J., Kramer, J.H., Miller, B.L. y Levenson, R.W. (2004b). Recognition of emotion in the frontal and temporal variants of frontotemporal dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 17, 277- 281. doi:10.1159/000077154.

Rosen, H.J., Allison, S.C., Schauer, G.F., Gorno-Tempini, M.L., Weiner, M.W. y Miller, B.L. (2005). Neuroanatomical correlates of behavioural disorders in dementia. *Brain*, 128, 2612– 2625. doi:10.1093/brain/awh628.

Rosenberg, P.B., Mielke, M.M., Appleby, B.S., Oh, E.S., Geda, Y.E. y Lyketsos, C.G. (2013). The association of neuropsychiatric symptoms in MCI with incident dementia and Alzheimer disease. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 21, 685- 695. doi:10.1016/j.jagp.2013.01.006.

Rosness, T.A., Haugen, P.K., Passant, U. y Engedal, K (2008). Frontotemporal dementia: A clinically complex diagnosis. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 23, 837- 842. doi:10.1002/gps.1992.

Rosso, S.M., Donker- Kaat, L., Baks, T., Joose, M., de- Koning, I., Pijnenburg, Y.,... van Swieten, J.C. (2003a). Frontotemporal dementia in the Netherlands: Patient characteristics and prevalence estimates from a population- based study. *Brain*, 126, 2016- 2022. doi:10.1093/brain/awg204.

Rosso, S.M., Landweer, E.J., Houterman, M., Donker- Kaat, L., Van Duijn, C.M. y van Swieten, J.C. (2003b). Medical and environmental risk factors for sporadic frontotemporal dementia: A retrospective case- control study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 74, 1574- 1576. doi:10.1136/jnnp.74.11.1574.

Rosor, M. (2000). Improving diagnosis of dementia. En M. Maj, N. Sartorius (Eds.). *Dementia*. Chichester: John Wiley and Sons.

- Roth, M. (1981). The diagnosis of dementia in late and midlife life. En Mortimer, J.A., Schumann, L.M. (Ed.). *The epidemiology of dementia*. Oxford: Oxford University Press.
- Rovio, S., Kareholt, I., Helkala, E.L., Viitanen, M., Winblad, B., Tuomilehto, J.,... Kivipelto, M (2005). Leisure- time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 4, 705- 711. doi:10.1016/S1474-4422(05)70198-8.
- Rovio, S., Kareholt, I., Viitanen, M., Winblad, B., Tuomilehto, J., Soininen, H.,... Kivipelto, M. (2007). Work- related physical activity and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 9, 874-822. doi:10.1002/gps.1755
- Rovner, B.W., Broadhead, J., Spencer, M. Carson, K. y Folstein, M.F. (1989). Depression and Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry*, 146, 350-353. doi:10.1176/ajp.146.3.350
- Royall, D.R. (2000). Executive cognitive impairment: a novel perspective on dementia. *Neuroepidemiology*, 19, 293- 299. doi:10.1159/000026268
- Royall, D.R., Lauterbach, E.C., Cummings, J.L., Reeve, A., Rummans, T.A., Kaufer, D.I.,... Coffey, C.E. (2002). Executive control function: A review of its promise and challenges for clinical research. A report from the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. *Journal of Neuropsychiatric and Clinical Neurosciences*, 14, 377- 405. doi:10.1176/appi.neuropsych.14.4.377.
- Rozzini, L., Chilovi, B.V., Peli, M., Conti, M., Rozzini, R., Trabucchi, M. y Padovani, A. (2009). Anxiety symptoms in mild cognitive impairment. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 24, 300– 305. doi:10.1002/gps.2106.
- Rubin, E.H., Drevets, W.C. y Burke, W.J. (1988). The nature of psychotic symptoms in senile dementia of the Alzheimer type. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 1, 16- 20. doi:10.1177/089198878800100104
- Rubin, E.H., Veiel, L.L., Kinscherf, D.A., Morris, J.C. y Storandt, M. (2001). Clinically significant depressive symptoms and very mild to mild dementia of the

- Alzheimer type. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 16, 694- 701. doi:10.1002/gps.408.
- Rubio, A., Vestner, A.L., Stewart, J.M., Forbes, N.T., Conwell, Y. y Cox, C. (2001). Suicide and Alzheimer's pathology in the elderly: A case- control study. *Society of biological psychiatry*, 49, 137- 145. doi:10.1016/S0006-3223(00)00952-5
- Ruby, P., Schmidt, C., Hogge, M., D'Argembeau, A., Collette, F. y Salmon, E. (2007). Social mind representation: Where does it fail in frontotemporal dementia? *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19, 671- 683. doi:10.1162/jocn.2007.19.4.671.
- Ruiz, J.M., Moratilla, I. y Llanero, M. (2011). Fluidez verbal escrita en el envejecimiento normal con quejas subjetivas de memoria y en el deterioro cognitivo leve. *Anales de Psicología*, 27, 360- 368.
- Russ, T.C., Batty, G.D., Hearnshaw, G.F., Fenton, C. y Starr, J.M. (2012). Geographical variation in dementia: systematic review with meta- analysis. *International journal of epidemiology*, 41, 1012- 1032. doi:10.1093/ije/dys103
- Sabia, S., Nabi, H., Kivimaki, M., Shipley, M.J., Marmot, M.G. y Singh- Manoux, A. (2009). Health behaviours from early to late midlife as predictors of cognitive function. *American Journal of Epidemiology*, 170, 428- 437. doi: 10.1093/aje/kwp161.
- Saczynski, J.S., Pfeifer, L.A., Masaki, K., Korf, E.S.C., Laurin, D., White, L. y Launer, L.J. (2006). The effect of social engagement on incident dementia: The Honolulu- Asia Aging Study. *American Journal of Epidemiology*, 163, 433- 440. doi: 10.1093/aje/kwj061
- Sager, M.A., Hermann, B.P., La Rue, A. y Woodard, J.L. (2006). Screening for dementia in community-based memory clinics. *Wisconsin Medical Journal*, 105, 25- 29.
- Sahgal, A., Galloway, P.H., McKeith, I.G., Lloyd, S., Cook, J.H., Ferrier, I.N. y Edwardson, J.A. (1992). Matching-to-sample deficits in patients with senile

- dementias of the Alzheimer and Lewy body types. *Archives of Neurology*, 49, 1043- 1046. doi:10.1001/archneur.1992.00530340059019.
- Salmon, D.P., Galasko, D., Hansen, L.A., Masliah, E., Butters, N., Thal, L.J. y Katzman, R. (1996). Neuropsychological deficits associated with diffuse Lewy body disease. *Brain and Cognition*, 31, 148- 165. doi:10.1006/brcg.1996.0039.
- Salmon, E., Perani, D., Collette, F., Feyers, D., Kalbe, E., Holthoff, V.,... Herholz, K. (2008). A comparison of unawareness in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 79, 176- 179. doi:10.1136/jnnp.2007.122853
- Salthouse, T.A. (1996) The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological Review*, 103, 403- 428. doi:10.1037//0033-295X.103.3.403
- Salzman, C., Jeste, D.V., Meyer, R.E., Cohen- Mansfield, J., Cummings, J., Grossberg, G.T. y Zubenko, G.S. (2008). Elderly patients with dementia-related symptoms of severe agitation and aggression: Consensus statement on treatment options, clinical trials methodology, and policy. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69, 889– 898.
- Samus, Q.M., Rosenblatt, A., Steele, C., Baker, A., Harper, M., Brandt, J.,... Lyketsos, C.G. (2005). The association of neuropsychiatric symptoms and environment with quality of life in assisted living residents with dementia. *The Gerontologist*, 45(Special issue 1), 19- 26.
- Samus, Q.M., Rosenblatt, A., Onyike, C., Steele, C., Baker, A., Harper, M., Brandt, J.,... Lyketsos, C.G. (2006). Correlates of caregiver- related quality of life in assisted living: the Maryland Assisted Living Study. *The Journals of Gerontology: Psychologic Science*, 61, 311- 314.
- Sapolsky, R.M. (1996). Why stress is bad for your brain. *Science*, 273, 749– 750. doi:10.1126/science.273.5276.749.
- Sargolini, F., Fyhn, M., Hafting, T., McNaughton, B.L., Witter, M.P., Mosser, M.B. y Moser, E.I. (2006). Conjunctive representation of position, direction, and

velocity in the entorhinal cortex. *Science*, 312, 758- 762.
doi:10.1126/science.1125572

Sartorius, N. (1990). A WHO method for the assessment of health- related quality of life (WHOQoL). En S. Walker, R. Rosser (Eds.). *Quality of Life Assessment: Key issues in the 1990s*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.

Sasaki, Y., Marioni, R., Kasai, M., Ishii, H., Yamaguchi, S. y Meguro, K. (2011). Chronic Kidney Disease: A Risk Factor for Dementia Onset: A Population-Based Study. The Osaki-Tajiri Project. *Journal Of The American Geriatrics Society*, 59, 1175- 1181. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03477.x.

Satlin, A., Teicher, M.H., Lieberman, H.R., Baldessarini, R.J., Volicer, L. y Rheaume, Y. (1991). Circadian locomotor activity rhythms in Alzheimer's disease. *Neuropsychopharmacology*, 5, 115- 126.

Sattler, C., Erickson, K.I., Toro, P. y Schröder, J. (2012). Physical Fitness as a Protective Factor for Cognitive Impairment in a Prospective Population-Based Study in Germany. *Journal Of Alzheimer's Disease*, 26, 709- 718. doi:10.3233/JAD-2011-110548.

Saunders, P.A., Copeland, J.R., Dewey, M.E., Gilmore, C., Larkin, B.A., Phaterpekar, H. y Scott, A. (1993). The prevalence of dementia, depression and neurosis in later life: the Liverpool MRC-ALPHA Study. *International Journal of Epidemiology*, 22, 838- 847. doi:10.1093/ije/22.5.838

Savica, R. y Petersen, R.C. (2011). Prevention of dementia. *Psychiatric Clinics of North America*, 34, 127- 145. doi:10.1016/j.psc.2010.11.006

Scarmeas, N. y Stern, Y. (2003). Cognitive reserve and lifestyle. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25, 625- 633. doi:10.1076/jcen.25.5.625.14576.

Scarmeas, N. y Honig, L.S. (2004). Frontotemporal degenerative dementias. *Clinical Neuroscience Research*, 3, 449- 460. doi:10.1016/j.cnr.2004.04.010

Scarmeas, N., Brandt, J., Albert, M., Hadjigeorgiou, G., Papadimitriou, A., Dubois, B.,... Stern, Y. (2005). Delusions and hallucinations are associated with worse

- outcome in Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 62, 1601- 1608. doi:10.1001/archneur.62.10.1601.
- Scarmeas, N., Stern, Y., Tang, M.X., Mayeaux, R. y Luchsinger, J.A. (2006). Mediterranean diet and risk for Alzheimer's Disease. *Annals of Neurology*, 59, 912- 921. doi:10.1002/ana.20854.
- Scarmeas, N. (2007). Lifestyle patterns and cognitive reserve. En Y. Stern (Ed.). *Cognitive reserve: Theory and applications*. New York: Taylor & Francis.
- Scarmeas, N., Brandt, J., Blacker, D., Albert, M., Hadjigeorgiou, G., Blacker, D.,... Stern, Y. (2007). Disruptive behavior as a predictor in Alzheimer's Disease. *Archives of Neurology*, 64, 1755- 1761. doi:10.1001/archneur.64.12.1755.
- Scarmeas, N., Stern, Y., Mayeux, R., Manly, J.J., Schupf, N. y Luchsinger, J.A. (2009a). Mediterranean diet and Mild Cognitive Impairment. *Archives of Neurology*, 66, 216- 225. doi:10.1001/archneurol.2008.536.
- Scarmeas, N., Luchsinger, J.A., Schupf, N., Brickman, A.M., Cosentino, S., Tang, M.X. y Stern, Y. (2009b). Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. *JAMA*, 302, 627- 637. doi:10.1001/jama.2009.1144.
- Schmidt, C., Wolff, M., Weitz, M., Bartlau, T., Korth, C. y Zerr, I. (2011). Rapidly progressive Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 68, 1124- 1130. doi:10.1001/archneurol.2011.189.
- Schrag, A., Jahanshahi, M. y Quinn, N. (2000). What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 69, 308- 312. doi:10.1136/jnnp.69.3.289a.
- Schrijvers, E.M., Verhaaren, B.F., Koudstaal, P.J., Hofman, A., Ikram, M.A. y Breteler, M.M. (2012). Is dementia incidence declining?: Trends in dementia incidence since 1990 in the Rotterdam Study. *Neurology*, 78, 1456- 1463. doi:10.1212/WNL.0b013e3182553be6.
- Schroeter, M.L., Vogt, B., Frisch, S., Becker, G., Seese, A., Barthel, H.,... Sabri, O. (2011). Dissociating behavioral disorders in early dementia- An FDG- PET

- study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 194, 235- 244. doi:10.1016/j.pscychresns.2011.06.009.
- Schuit, A.J., Feskens, E.J., Launer, L.J. y Kromhout, D. (2001). Physical activity and cognitive decline, the role of the apolipoprotein e4 allele. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 33, 772- 777. doi:10.1097/00005768-200105000-00015
- Schultz, S.K., Hoth, A. y Buckwalter, K.C. (2004). Anxiety and impaired social function in the elderly. *Annals of Clinical Psychiatry*, 16, 47–51. doi:10.1080/10401230490281429.
- Schwartz, L.B. (2013). *The importance of health- related quality of life in persons with cognitive impairment*. The John's Hopkins University, Baltimore, US.
- Seelaar, H., Rohrer, J.D. Pijnenburg, Y. A., Fox, N.C. y Van Swieten, J.C. (2011). Clinical, genetic and pathological heterogeneity of frontotemporal dementia: a review. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 82, 476- 486. doi:10.1136/jnnp.2010.212225.
- Seeley, W.W., Bauer, A.M., Miller, B.L., Gorno- Tempini, M.L., Kramer, J.H., Weiner, M. y Rosen, H.J. (2005). The natural history of temporal variant frontotemporal dementia. *Neurology*, 64, 1384- 1390. doi:10.1212/01.WNL.0000158425.46019.5C.
- Seeley, W.W., Zhou, J. y Kim, E.J. (2012). Frontotemporal dementia: what can the behavioral variant teach us about human brain organization? *Neuroscientist*, 18, 373- 385. doi:10.1177/1073858411410354
- Seeman, T.E., Lusignolo, T.M., Albert, M. y Berkman, L. (2001). Social relationships, social support, and patterns of cognitive aging in healthy, high- functioning older adults: MacArthur studies of successful aging. *Health Psychology*, 20, 243- 255. doi: 10.1037/0278-6133.20.4.243
- Seignourel, P. J., Kunik, M. E., Snow, L., Wilson, N. y Stanley, M. (2008). Anxiety in dementia: A critical review. *Clinical Psychology Review*, 28, 1071–1082. doi:10.1016/j.cpr.2008.02.008.

- Seitz, D.P., Gill, S.S., Herrmann, N., Brisbin, S., Rapoport, M.J., Rines, J.,... Conn, D.K. (2013). Pharmacological treatments for neuropsychiatric symptoms of dementia in long- term care: A systematic review. *International Psychogeriatrics*, 25, 185- 203. doi:10.1017/S1041610212001627.
- Senanarong, V., Cummings, J.L., Fairbanks, L., Mega, M., Masterman, D.M., O'Connor, S.M. y Strickland, T.L. (2004). Agitation in Alzheimer's disease is a manifestation of frontal lobe dysfunction. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 17, 14- 20. doi:10.1159/000074080.
- Senanarong, V., Pongvarin, N., Jamjumras, P., Sriboonrourng, A., Danchaivijit, C., Udomphanthuruk, S. y Cummings, J.L. (2005). Neuropsychiatric symptoms, functional impairment and executive ability in Thai patients with Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics*, 17, 81- 90. doi:10.1017/S1041610205000980.
- Senanarong, V. y Cummings, J.L. (2010). Assessment. Assessing behavior in dementia across cultures. En E.S. Krishnamoorthy, M.J. Price, J.L. Cummings (Eds.). *Dementia. A Global Approach*. New York: Cambridge University Press.
- Serby, M. y Samuels, S.C. (2001). Diagnostic criteria for dementia with Lewy bodies reconsidered. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 9, 212- 216. doi:10.1097/00019442-200108000-00004
- Serra-Mestres, J. (1996). Síndromes degenerativos focales. En S. López- Pousa, J. Vilalta-Franch, J. Llinás-Reglá (Eds.). *Manual de demencias*. Barcelona: Prous Science.
- Serrano, C., Martinelli, M., Harris, P., Tufró, G., Ranalli, C., Taragano, F. y Allegri, R.F. (2005). Afasia progresiva primaria: Variabilidad clínica. Análisis de 15 casos. *Revista de Neurología*, 41, 527- 530.
- Severson, M.A., Smith, G.E., Tangalos, E.G., Petersen, R.C., Kokmen, E., Ivnik, R.J.,... Kurland, L.T. (1994). Patterns and predictors of institutionalization in community- based dementia patients. *Journal of the American Geriatrics Society*, 42, 181- 185. doi:10.1111/j.1532-5415.1994.tb04949.x

- Sevush, S. y Leve, N. (1993). Denial of memory deficit in Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry*, 150, 748- 751. doi:10.1176/ajp.150.5.748
- Shaik, S.S. y Varma, A.R. (2012). Differentiating the dementias: A neurological approach. *Progress in Neurology and Psychiatry*, 16, 11- 18. doi:10.1002/pnp.224.
- Shany- Ur, T. y Rankin, K. P. (2011). Personality and social cognition in neurodegenerative disease. *Current Opinion in Neurology*, 24, 550- 555. doi:10.1097/WCO.0b013e32834cd42a.
- Sheikh, J.I. y Yesavage, J.A. (1986). Geriatric Depression Scale (GDS). Recent evidence and development of a shorter version. En: Brink, T.L. (ed.) *Clinical Gerontology: A Guide to Assessment and Intervention*. New York: Haworth Press.
- Shergill, S., Mullan, E., D'ath, P. y Katona, E. (1994). What is the clinical prevalence of Lewy body dementia? *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 9, 907- 912. doi:10.1002/gps.930091107.
- Shin, I.S., Carter, M., Masterman, D., Fairbanks L. y Cummings, J.L. (2005). Neuropsychiatric symptoms and quality of life in Alzheimer disease. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 13, 469- 474. doi:10.1097/00019442-200506000-00005
- Sikkink, S., Rollinson, S. y Pickering- Brown, S.M. (2007). The genetics of frontotemporal lobar degeneration. *Current Opinion in Neurology*, 20, 693- 698. doi:10.1097/WCO.0b013e3282f1c961
- Silberfeld, M., Rueda, S., Krahn, M. y Naglie, G. (2002). Content validity for dementia of three generic preference based health related quality of life instruments. *Quality of Life Research*, 11, 71 -79. doi:10.1023/A:1014406429385.
- Silver, M.H., Newell, K, Brady, C., Hedley- White, E.T. y Perls, T.T. (2002). Distinguishing between neurodegenerative disease and disease- free aging: Correlating neuropsychological evaluations and neuropathological studies in centenarians. *Psychosomatic Medicine*, 64, 493- 501. doi:12021423

- Simard, M., van Reekum, R. y Cohen, T. (2000). A review of the cognitive and behavioral symptoms in dementia with Lewy bodies. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 12, 425- 450. doi:10.1176/appi.neuropsych.12.4.425.
- Simard, M., Hudon, C. y van Reekum, R. (2009). Psychological distress and risk for dementia. *Current Psychiatry Reports*, 11(1), 41– 47. doi:10.1007/s11920-009-0007-z.
- Simons, J.S., Verfaellie, M., Galton, C.J., Miller, B.L., Hodges, J.R. y Graham, K.S. (2002). Recollection- based memory in frontotemporal dementia: Implications for theories of long- term memory. *Brain*, 125, 2523- 2536. doi:10.1093/brain/awf247.
- Sinha, N., Firbank, M. y O'Brien, J. (2012). Biomarkers in dementia with Lewy bodies: A review. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 27, 443- 453. doi:10.1002/gps.2749.
- Sink, K.M., Holden, K.F. y Yaffe, K. (2005). Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: A review of the evidence. *JAMA: Journal of the American Medical Association*, 293, 596– 608. doi:10.1001/jama.293.5.596.
- Sinoff, G. y Werner, P. (2003). Anxiety disorder and accompanying subjective memory loss in the elderly as a predictor of future cognitive decline. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 18, 951– 959. doi:10.1002/gps.1004.
- Skoog, I., Hesse, C., Aevarsson, O., Landahl, S., Wahlström, J., Fredman, P. y Blennow, K. (1998). A population study of apoE genotype at the age of 85: Relation to dementia, cerebrovascular disease and mortality. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 64, 37- 43. doi:10.1136/jnnp.64.1.37.
- Skoog, I., Kalaria, R.N. y Breteler, M.M. (1999). Vascular factors and Alzheimer's disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 13(Suppl.3), 106- 114.
- Small, G.W., Rabins, P.V., Barry, P.P., Buckholtz, N.S., Dekosky, S.T., Ferris, S.H.,... Tune, L.E. (1997). Diagnosis and treatment of Alzheimer disease and related

- disorders: Consensus statement of the American Association for Geriatric Psychiatry, the Alzheimer's Association, and the American Geriatrics Society. *The Journal of the American Medical Association*, 278, 1363- 1371. doi:10.1001/jama.1997.03550160083043.
- Small, S.A., Stern, Y., Tang, M. y Mayeux, R. (1999) Selective decline in memory function among healthy elderly. *Neurology*, 52, 1392- 1395. doi:10.1212/WNL.52.7.1392
- Small, B.J., Rosnick, C.B., Fratiglioni, L. y Bäckman, L. (2004) Apolipoprotein E and cognitive performance: A meta-analysis. *Psychology and Aging*, 19, 592- 600. doi:10.1037/0882-7974.19.4.592
- Small, B.J., Hughes, T.F., Hultsch, D.F. y Dixon, R.A. (2007). Lifestyle activities and late- life changes in cognitive performance. En Y. Stern (Ed.). *Cognitive reserve: Theory and applications*. New York: Taylor & Francis.
- Small, B.J. y Mayeux, R. (2010). Alzheimer Disease. En Rowland, L.P. y Pedley, T.A. *Merritt's Neurology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Smith, S.C., Lamping, D.L., Banerjee, S., Harwood, R., Foley, B., Smith, P.,... Knapp, M. (2005). Measurement of health-related quality of life for people with dementia: Development of a new measure of a new instrument (DEMQOL) and an evaluation of current methodology. *Health Technology Assessment*, 9, 1- 93. doi:10.3310/hta9100.
- Smith, C.D., Chebrolu, H., Wekstein, D.R., Schmitt, F.A., Jicha, G.A., Cooper, G. y Markesbery, W.R. (2007). Brain structural alterations before mild cognitive impairment. *Neurology*, 68, 1268- 1273. doi:10.1212/01.wnl.0000259542.54830.34.
- Smith, C.D., Andersen, A.H., Gold, B.T. y Alzheimer's disease neuroimaging initiative (2012). Structural brain alterations before mild cognitive impairment in ADNI: Validation of volume loss in a predefined antero- temporal region. *Journal of Alzheimer's disease*, 31, 49- 58. doi:10.3233/JAD-2012-120157.

- Snowden, J.S., Neary, D., Mann, D.M., Goulding, P.J. y Testa, H.J. (1992). Progressive language disorder due to lobar atrophy. *Annals of Neurology*, 31, 174- 183. doi:10.1002/ana.410310208.
- Snowden, J.S., Griffiths, H.L. y Neary, D. (1996). Progressive language disorder associated with frontal lobe degeneration. *Neurocase*, 2, 429- 440. doi:10.1080/13554799608402417.
- Snowden, J.S., Neary, D. y Mann, D.M. (1996). *Fronto- temporal Lobar Degeneration: Fronto- temporal Dementia, Progressive Aphasia, Semantic Dementia*. New York: Churchill Livingstone.
- Snowden, J.S., Bathgate, D., Varma, A., Blackshaw, A., Gibbons, Z.C. y Neary, D. (2001). Distinct behavioural profiles in frontotemporal dementia and semantic dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 70, 323- 332. doi:10.1136/jnnp.70.3.323.
- Snowden, J.S., Gibbons, Z.C., Blackshaw, A., Doubleday, E., Thompson, J., Craufurd, D.,... Neary, D. (2003). Social cognition in frontotemporal dementia and Huntington's disease. *Neuropsychologia*, 41, 688- 701. doi:10.1016/S0028-3932(02)00221-X.
- Solé- Padullés, C., Bartrés- Faz, D., Junqué, C., Vendrell, P., Ramí, L., Clemente, I.,... Molinuevo, J.L. (2009). Brain structure and function related to cognitive reserve variables in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 30, 1114- 1124. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2007.10.008.
- Solfrizzi, V. V., Frisardi, V. V., Seripa, D. D., Logroscino, G. G., Imbimbo, B. P., D'Onofrio, G. G.,... Panza, F. F. (2011). Mediterranean Diet in Predementia and Dementia Syndromes. *Current Alzheimer Research*, 8, 520- 542. doi:10.2174/156720511796391809
- Sommer, M., Dohnel, K., Sodian, B., Meinhardt, J., Thoermer, C. y Hajak, G. (2007). Neural correlates of true and false belief reasoning. *Neuroimage*, 35, 1378- 1384. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.01.042.

- Sourai, R., McCusker, J., Cole, M. y Abrahamowicz, M. (2001). Agitation in demented patients in an acute care hospital: prevalence, disruptiveness and staff burden. *International Psychogeriatrics*, 13, 183- 197. doi:10.1017/S1041610201007578.
- Spalletta, G., Musicco, M., Padovani, A., Rozzini, L., Perri, R., Fadda, L.,... Palmer, K. (2010). Neuropsychiatric symptoms and syndromes in a large cohort of newly diagnosed, untreated Alzheimer disease patients. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 18, 1026- 1035. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181d6b68d
- Span, M.M., Ridderinkhof, K.R. y van der Molen, M.W. (2004) Age- related changes in the efficiency of cognitive processing across the life span. *Acta Psychologica*, 117, 155- 183. doi:10.1016/j.actpsy.2004.05.005
- Sparrenberger, F., Cichelerio, F.T., Ascoli, A.M., Fonseca, F.P., Weiss, G., Berwanger, O. y Fuchs, F.D. (2008). Does psychosocial stress cause hypertension? A systematic review of observational studies. *Journal of Human Hypertension*, 23, 12– 19. doi:10.1038/jhh.2008.74
- Speck, C.E., Kukull, W.A., Brenner, D.E., Bowen, J.D., McCornick, W.C., Teri, L.,... Larson, E.B. (1995). History of depression as a risk factor for Alzheimer's disease. *Epidemiology*, 6, 366- 369.
- Spector, A., Thorgrimsen, S., Woods, B., Royan, L., Davies, S., Butterworth, M. y Orrell, M. (2003). Efficacy of an evidence- based cognitive stimulation therapy programme for people with dementia: Randomised controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*, 183, 248- 254. doi:10.1192/03-23.
- Spector, A., Orrell, M., Lattimer, M., Hoe, J., King, M., Harwood, K.,... Charlesworth, G. (2012). Cognitive behavioural therapy (CBT) for anxiety in people with dementia: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 13, 197- 201. doi:10.1186/1745-6215-13-197.
- Sperling, R.A., Aisen, P.S., Beckett, L.A., Bennett, D.A., Craft, S., Fagan, A.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 and Dementia*, 7, 280- 292. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.003

- Spirduso, W.W. y Cronin, D.L. (2001). Exercise dose- response effects on quality of life and independent living in older adults. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 33(6Suppl), 598- 610. doi:10.1371/journal.pone.0066392.
- Spitznagel, M. B., Tremont, G., Brown, L. B. y Gunstad, J. (2006). Cognitive reserve and the relationship between depressive symptoms and awareness of deficits in dementia. *Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences*, 18, 186– 190. doi:10.1176/appi.neuropsych.18.2.186.
- Standard & Poor's. (2010). *Global Aging 2010: An Irreversible Truth*. 2010. Standard & Poor's Financial Services LLC (S&P). Accesible desde http://www2.standardandpoors.com/spf/pdf/media/global_aging_100710.pdf
- Starkstein, S.E. (1993). *Depression in Neurologic Disease*. Baltimore: Johns Hopkins University Press.
- Starkstein, S.E., Migliorelli, R., Teson, A., Sabe, L., Vazquez, S., Turjanski, M.,... Leiguarda, R. (1994). Specificity of changes in cerebral blood flow in patients with frontal lobe dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 57, 790- 796.
- Starkstein, S.E., Petracca, G., Chemerinski, E. y Kremer, J. (2001). Syndromic validity of apathy in Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry*, 158, 872- 877. doi:10.1176/appi.ajp.158.6.872.
- Starkstein, S.E., Garau, M.L. y Cao, A. (2004). Prevalence and clinical correlates of disinhibition in dementia. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 17, 314- 317. doi:10.1097/01.wnn.0000119241.65522.90.
- Starkstein, S.E., Jorge, R., Mizrahi, R. y Robinson, R.G. (2005). The construct of minor and major depression in Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry*, 162, 2086- 2093. Doi????
- Starkstein, S.E., Jorge, R., Mizrahi, R. y Robinson, R.G. (2006). A prospective longitudinal study of apathy in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 77, 8– 11. doi:10.1136/jnnp.2005.069575.

- Starkstein, S.E., Jorge, R., Petracca, G. y Robinson, R.G. (2007). The construct of generalized anxiety disorder in Alzheimer disease. *American Journal of Psychiatry*, 15, 42- 49. doi:10.1097/01.JGP.0000229664.11306.b9.
- Starkstein, S.E., Merello, M., Brockman, S., Bruce, D., Petracca, G. y Power, B.D. (2009). Apathy predicts more severe Parkinsonism in Alzheimer's disease. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 17, 1- 8. doi:10.1097/JGP.0b013e31818a0e35.
- Steffens, D. C., Plassman, B. L., Helms, M. J., Welsh-Bohmer, K. A., Saunders, A. M. y Breitner, J. C. (1997). A twin study of late-onset depression and apolipoprotein E epsilon 4 as risk factors for Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry*, 41, 851– 856.
- Steinberg, M., Corcoran, C., Tschanz, J. T., Huber, C., Welsh-Bohmer, K., Norton, M. C.,... Lyketsos, C. G. (2006). Risk factors for neuropsychiatric symptoms in dementia: The Cache County Study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 21, 824- 830. doi:10.1002/gps.1567.
- Steinberg, M., Shao, H., Zandi, P., Lyketsos, C. G., Welsh-Bohmer, K. A., Norton, M. C.,... Cache County Investigators. (2008). Point and 5-year period prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia: the Cache County Study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 23, 170– 177. doi:10.1002/gps.1858.
- Stern, Y., Alexander, G.E., Prohovnik, I. y Mayeux, R. (1992). Inverse relationship between education and parietotemporal perfusion deficit in Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*. 32, 371– 375. doi:10.1002/ana.410320311.
- Stern, Y., Gurland, B., Tatemichi, T.K., Tang, M.X., Wilder, D. y Mayeaux, R. (1994). Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's Disease. *Journal of the American Medical Association*, 271, 1004- 1010. doi:10.1001/jama.1994.03510370056032.
- Stern Y., Albert, S., Tang, M.X. y Tsai, W.Y. (1999). Rate of memory decline in AD is related to education and occupation: cognitive reserve? *Neurology*, 53, 1942– 1947. doi:10.1212/WNL.53.9.1942.

- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8, 448- 460. doi:10.1017.S1355617701020240.
- Stern, Y. (2003). The concept of cognitive reserve: A catalyst for research. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25, 589- 593. doi:10.1076/jcen.25.5.589.14571.
- Stern, Y., Habeck, C., Moeller, J., Scarmeas, N., Anderson, K.E., Hilton, H.J.,... van van Heertum, R.(2005). Brain networks associated with cognitnive reserve in healthy young and old adults. *Cerebral Cortex*, 15, 394- 402. doi:10.1093/cercor/bhh142.
- Stern, Y. (2006). Cognitive reserve and Alzheimer Disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 20, 112- 117.
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47, 2015- 2028. doi:10.1016/S1474-4422(12)70191-6.
- Sternberg, D.E. y Jarvik, M.E. (1976). Memory functions in depression: improvement with antidepressant medication. *Archives of General Psychiatry*, 33, 219- 224.
- Stevens, T., Livingston, G., Kitchen, G., Manela, M., Walker, Z. y Katona, C. (2002). Islington study of dementia subtypes in the community. *British Journal of Psychiatry*, 180, 270- 276. doi:10.1192/bjp.180.3.270.
- Stranahan, A.M., Khalil, D. y Gould, E. (2006). Social isolation delays the positive effects of running on adult neurogenesis. *Nature Neuroscience*, 9, 526- 533. doi:10.1038/nn1668.
- Strub, R.L. y Black, F.W. (2000). *The Mental Status Examination in Neurology* (4^a ed.). Philadelphia: FA Davis.
- Sulkava, R., Wikström, J., Aromaa, A., Raitasalo, R., Lehtinen, V., Lahtela, K. y Palo, J. (1985). Prevalence of severe dementia in Finland, *Neurology*, 35, 1025- 1029. doi: 10.1212/WNL.35.7.1025

- Swain, R.A., Harris, A.B., Wiener, E.C., Dutka, M.V., Morris, H.D., Theien, B.E.,...Greenough, W.T. (2003). Prolonged exercise induces angiogenesis and increases cerebral blood volume in primary motor cortex of the rat. *Neuroscience*, 117, 1037- 1046. doi:10.1016/S0306-4522(02)00664-4.
- Swearer, J.M., Drachamn, D.A., O'Donell, B.F. y Mitchell, A.L. (1988). Troublesome and disruptive behaviors in dementia. Relationships to diagnosis and disease severity. *Journal of the American Geriatrics Society*, 36, 784- 790.
- Tang, M.X., Jacobs, D., Stern, Y., Marder, K., Schofield, P., Gurland, B.,... Mayeux, R. (1996). Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet*, 348, 429- 432. doi:10.1016/S0140-6736(96)03356-9.
- Tatsch, M.F., Bottino, C.M., Azevedo, D., Hototian, S.R., Moscoso, M.A., Folquitto, J.C.,... Louza, M.R. (2006). Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease and cognitively impaired, nondemented elderly from a community-based sample in Brazil: Prevalence and relationship with dementia severity. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 14, 438– 445. doi:10.1097/01.JGP.0000218218.47279.db.
- Tatsumi, H., Nakaaki, S., Torii, K., Shinagawa, Y., Watanabe, N., Murata, Y.,... Furukawa, T.A. (2009). Neuropsychiatric symptoms predict change in quality of life of Alzheimer disease patients: a two-year follow-up study. *Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 63, 374-384. doi: 10.1111/j.1440-1819.2009.01955.x.
- Tekin, S., Mega, M.S., Masterman, D.M., Chow, T., Garakian, J., Vinters, H.V. y Cummings, J.L. (2001). Orbitofrontal and anterior cingulated cortex neurofibrillary tangle burden is associated with agitation in Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 49, 355- 361. doi:10.1002/ana.72.
- Teng, E., Ringman, J.M., Ross, L.K., Mulnard, R.A., Dick, M.B., Bartzokis, G.,... Alzheimer's disease research centers of California- Depression in Alzheimer's Disease Investigators (2008). Diagnosing depression in Alzheimer disease with the National Institute of Mental Health provisional criteria. *American Journal of Psychiatry*, 16, 469- 477. doi:10.1097/JGP.0b013e318165dbae.

- Teri, L. y Wagner, A. (1992). Alzheimer's disease and depression. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 60, 379- 391. doi:10.1037/0022-006X.60.3.379
- Teri, L., Ferretti, L.E., Gibbons, L.E., Logsdon, R.G., McCurry, S.M., Kukull, W.A.,... Larson, E.B. (1999). Anxiety in Alzheimer's Disease: Prevalence and comorbidity. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 54, M348-M352. doi:10.1093/Gerona/54.7.M348.
- The Lund and Manchester Groups (1994). Clinical and neuropathological criteria for fronto- temporal dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 57, 416- 418. doi:10.1136/jnnp.57.4.416
- The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (2008). *Dementia- Etiology and epidemiology*. De <http://www.sbu.se/en/Published/Yellow/Dementia--Etiology-and-Epidemiology/>
- Thomas, P., Lalloue, F., Preux, P.M., Hazif- Thomas, C., Pariel, S., Inscale, R.,.... Clement, J.P. (2006). Dementia patients' caregivers quality of life: The PIXEL study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 21, 50- 56. doi:10.1002/gps.1422
- Thomas- Anterion, C., Jacquin, K. y Laurent, B. (2000). Differential mechanism of impairment of remote memory in Alzheimer's disease and Frontotemporal lobe dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 11, 100- 106. doi:10.1159/000017221.
- Thompson, S.A., Graham, K.S., Patterson, K., Sahakian, B.J. y Hodges, J.R. (2002). Is knowledge of famous people disproportionately impaired in patients with early and questionable Alzheimer's disease? *Neuropsychology*, 16, 344- 358. doi:10.1037/0894-4105.16.3.344.
- Thompson, S.A., Patterson, K. y Hodges, J.R., (2003). Left/right asymmetry of atrophy in semantic dementia: Behavioral- cognitive implications. *Neurology*, 61, 1196- 1203. doi:10.1212/01.WNL.0000091868.28557.B8.

- Thompson, J.C., Stopford, C.L., Snowden, J.S. y Neary, D. (2005). Qualitative neuropsychological performance characteristics in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 76, 920- 927. doi:10.1136/jnnp.2003.033779.
- Tiehuis, A.M., Mali, W.P., van Raamt, A.F., Visseren, F.L., Biessels, G.J., van Zandvoort, M.J.,... SMART Study Group (2009). Cognitive dysfunction and its clinical and radiological determinants in patients with symptomatic arterial disease and diabetes. *Journal of the Neurological Science*, 283, 170- 174. doi:10.1016/j.jns.2009.02.337
- Todd, S., Barr, S., Roberts, M. y Passmore, P. (2013). Survival in dementia and predictors of mortality: A review. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 28, 1109- 1124. doi:10.1002/gps.3946.
- Tognoni, G., Ceravolo, R., Nucciarone, B., Bianchi, F., Dell'Agnello, G., Ghicopulos, I.,... Murri, L. (2005). From mild cognitive impairment to dementia: a prevalence study in a district of Tuscany, Italy. *Acta Neurologica Scandinavica*, 112, 65– 71. doi:10.1111/j.1600-0404.2005.00444.x
- Toledo, J.B., Brettschneider, J., Grossman, M., Arnold, S.E., Hu, W.T., Xie, S.X.,... Trojanowski, J.Q. (2012). CSF biomarkers cutoffs: The importance of coincident neuropathological diseases. *Acta Neuropathologica*, 124, 23- 35. doi:10.1007/s00401-012-0983-7.
- Tombaugh, TN. y McIntyre, NJ. (1992). The Mini-Mental State Examination: A comprehensive review. *Journal of American Geriatrics Society*, 40, 922- 935. doi:10.1111/j.1532-5415.1992.tb01992.x
- Tomlinson, B.E., Blessed, G. y Roth, M. (1970). Observations on the brains of demented old people. *Journal of the Neurological Science*, 11, 205- 242. doi:10.1016/0022-510X(70)90063-8
- Toribio, M.E. y Morera, J. (2009). Actualización de las demencias frontotemporales. Aportaciones científicas al WEB- SVN. Accesible desde <http://svneurologia.org/fc/frontotemporal.htm>.

- Toribio- Díaz, M.E. y Morera- Guitart, J. (2008). Clasificación clínica y biomolecular de las demencias frontotemporales. Revisión de la bibliografía. *Neurología*, 47, 588- 598.
- Torralva, T., Kipps, C.M., Hodges, J.R., Clark, L., Bekinschtein, T., Roca, M.,... Manes, F. (2007). The relationship between affective decision- making and theory of mind in the frontal variant of fronto- temporal dementia. *Neuropsychologia*, 45, 342- 349. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2006.05.031.
- Torralva, T., Roca, M., Gleichgerrcht, E., Bekinschtein, T. y Manes, F. (2009). A neuropsychological battery to detect specific executive and social cognitive impairments in early frontotemporal dementia. *Brain*, 132, 1299- 1309. doi:10.1093/brain/awp041.
- Tozlu, M., Cankurtaran, M., Yavuz, B.B., Cankurtaran, E.S., Kutluer, I., Erkek, B.M.,... Ariogui, S. (2014). Functional disability in Alzheimer's disease: A validation study of the Turkish version of the disability assessment for dementia scale. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 27, 237- 246. doi:10.1177/0891988714532014.
- Treiber, K.A., Lyketsos, C.G., Corcoran, C., Steinberg, M., Norton, M., Green, R.C.,... Tschanz, J.T. (2008). Vascular factors and risk for neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: the Cache County Study. *International Psychogeriatric*, 20, 538- 553. doi:10.1017/S1041610208006704
- Trojanowski, J.Q. y Dickson, D. (2001). Update on the neuropathological diagnosis of frontotemporal dementia. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 12, 1123- 1126.
- Tröster, A.I. (2008). Neuropsychological characteristics of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia: Differentiation, early detection, and implications for 'mild cognitive impairment' and biomarkers. *Neuropsychology Review*, 18, 103- 119. doi:10.1007/s11065-008-9055-0.
- Uda, M., Ishido, M., Kami, K. y Masuhara, M. (2006). Effects of chronic treadmill running on neurogenesis in the dentate gyrus of the hippocampus of adult rat. *Brain Research*, 1104, 64- 42. doi:10.1016/j.brainres.2006.05.066.

- Ulatowska, H.K., Chapman, S.B., Highley, A.P. y Prince, J. (1998). Discourse in healthy old-elderly adults: a longitudinal study. *Aphasiology*, 12, 619- 633.
- Unden, A.L., Elofsson, S., Andreasson, A., Hillered, E., Eriksson, I. y Brismar, K. (2008). Gender differences in self-rated health, quality of life, quality of care, and metabolic control in patients with diabetes. *Gender Medicine*, 5, 162– 180. doi:10.1016/j.genm.2008.05.003.
- Unverzagt, F.W., Gao, S., Baijewu, O., Ogunniyi, A.O., Gureje, O., Perkins, A.,... Hendrie, H.C. (2001). Prevalence of cognitive impairment: data from the Indianapolis Study of Health and Aging. *Neurology*, 57, 1655- 1662. doi:10.1212/WNL.57.9.1655
- US Department of Health and Human Services (1989). *The International Classification of Diseases, 9th revision, clinical modification: ICD-9-CM, ed. 3*. US Government Printing Office: Washington DC.
- Valenzuela, M. y Sachdev, P. (2006). Brain reserve and dementia: A systematic review. *Psychological Medicine*, 36, 441- 454. doi:10.1017/S0033291705006264.
- Valenzuela, M. (2008). Brain reserve and the prevention of dementia. *Current Opinion in Psychiatry*, 21, 296- 302. doi:10.1097/YCO.0b013e3282f97b1f.
- van Hooren, S.A.H., Valentin, A.M., Bosma, H., Ponds, R.W.H.M., Boxtel, M.P. J. y Jolles, J. (2007). Cognitive functioning in healthy older adults aged 64–81: A cohort study into the effects of age, sex and education. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 14, 40– 54. doi:10.1080/138255890969483.
- Vance, D.E. y Crowe, M. (2006). A proposed model of neuropsychiatry and cognitive reserve in older adults. *Activities, Adaptation and Aging*, 30(3), 61- 79. doi:10.1300/J016v30n03_04.
- Vanderweyde, T., Bednar, M.M., Forman, S.A. y Wolozin, B. (2010). Iatrogenic Risk Factors for Alzheimer's Disease: Surgery and Anesthesia. *Journal Of Alzheimer's Disease*, 91- 104. doi:10.3233/JAD-2010-100843.

- Varela de Seijas, E. (1998). Diagnóstico diferencial de la demencia. En R. Alberca, S.López- Pousa (Eds.). *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. IM&C: Madrid.
- Varma, A.R., Snowden, J., Lloyd, J., Talbot, P., Mann, D. y Neary, D. (1999). Evaluation of the NINCDS-ADRDA criteria in the differentiation of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 66, 184- 188.
- Verghese, J., Lipton, R.B., Katz, M.J., Hall, C.B., Derby, C.A., Kuslansky, G.,... Buschke, H. (2003). Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *The New England Journal of Medicine*, 348, 2508- 2516. doi:10.1056/NEJMoa022252
- Verghese, J., LeValley, Derby, C., Kuslansky, G., Katz, M., Hall, C.,... Lipton, R.B. (2006). Leisure activities and the risk of amnesic mild cognitive impairment in the elderly. *Neurology*, 66, 821- 827. doi:10.1212/01.Wnl.0000202520.68987.48.
- Vilalta-Franch, J. (1998). Síntomas no cognitivos de las demencias. En R. Alberca, S.López- Pousa (Eds.). *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. IM&C: Madrid.
- Vilalta- Franch, J., Garre-Olmo, J., López- Pousa, S., Turon- Estrada, A. y Pericot, I. (2008). Diferencias entre las demencias según la edad de inicio: estudio a partir de los datos de un registro de demencias. *Neurología*, 23, 145- 151.
- Villarejo, A. y Puertas-Martín, V. (2011). Utilidad de los test breves en el cribado de demencia. *Neurología*, 26, 425- 433. doi:10.1016/j.nrl.2010.12.002
- Vitaliano, P.P., Young, H.M. y Russo, J. (1991). Burden: a review of measures used among caregivers of individuals with dementia. *Gerontologist*, 31, 67- 75. doi:10.1093/geront/31.1.67.
- Vogel, A., Mortensen, E.L., Hasselbalch, S.G., Andersen, B.B. y Waldemar, G. (2006). Patient versus informant reported quality of life in the earliest phases of

- Alzheimer's Disease. *International Journal of Geriatric of Psychiatry*, 21, 1132-1138. doi:10.1002/gps.1619.
- Volicer, L., Harper, D., Manning, B., Goldstein, R. y Satlin, A. (2001). Sundowning and circadian rhythms in Alzheimer's disease. *The American Journal of Psychiatry*, 158, 704– 711. doi:10.1176/appi.ajp.158.5.704
- Wagner, A.D., Schacter, D.L., Rotte, M., Koutstaal, W., Maril, A., Dale, A.M.,... Buckner, R.L. (1998). Building memories: Remembering and forgetting of verbal experiences as predicted by brain activity. *Science*, 281, 1188- 1191. doi:10.1126/science.281.5380.1188
- Walker, A.J., Meares, S., Sachdev, P.S. y Brodaty, H. (2005). The differentiation of mild frontotemporal dementia from Alzheimer's disease and healthy aging by neuropsychological tests. *International Psychogeriatrics*, 17, 57- 68. doi:10.1017/S1041610204000778.
- Wallin, A., Brun, A. y Gustafson, L. (1994). Swedish consensus on dementia diseases. *Acta Neurologica Scandinavica*, 90(Suppl.157), 1- 31.
- Wakisaka, Y., Furuta, A., Tanizaki, Y., Kiyohara, Y., Iida, M. y Iwaki, T. (2003). Age-associated prevalence and risk factors of Lewy body pathology in a general population: The Hisayama Study. *Acta Neuropathologica*, 106, 374- 382. doi:10.1007/s00401-003-0750-x
- Ware, J.E., Kosinski, M.M. y Keller, S. (1996). A 12-Item Short-Form Health Survey: Construction of Scales and Preliminary Tests of Reliability and Validity. *Medical Care*, 34, 220- 233.
- Warren, J.D., Rohrer, J.D. y Rossor, M.N. (2013). Frontotemporal dementia. *The British Medical Journal*, 347, 4827- 4836. doi:10.1136/bmj.f4827.
- Watson, R., Blamire, A.M., Colloby, S.J., Wood, J.S., Barber, R., He, J. y O'Brien, J.T. (2012). Characterizing dementia with Lewy bodies by means of diffusion tensor imaging. *Neurology*, 79, 906- 914. doi:10.1212/WNL.0b013e318266fc51.

- Watt, S., Jokel, R. y Behrmann, M. (1997). Surface dyslexia in nonfluent progressive aphasia. *Brain and Language*, 56, 211- 233. doi:10.1006/brln.1997.1742.
- Wechsler, D. (1958). *The measurement and appraisal of adult intelligence*, 4th edition. Baltimore: Williams & Wilkins.
- Wechsler, D. (1997). *Escala de Memoria Wechsler para Adultos (WAIS-III)* (3ª Ed.). Madrid: TEA.
- Wechsler, D. (1999). *Escala de Memoria Wechsler para Adultos (WMS-III)* (3ª Ed.). Madrid: TEA.
- Weiner, M.F. (1984). Coping styles and behaviors of medical/surgical patients. En Guggenheim, F.G., Weiner, M.F. (Eds.) *Manual of Psychiatric Consultation and Emergency Care* (p.124-134). New York: Jason Aronson.
- Weiner, M.F. y Lovitt, R. (1984). An examination of patients' understanding of information from health care providers. *Hospital Community Psychiatry*, 35, 619- 620.
- Weiner, M.F., Edland, S.D. y Luszczynska, H. (1994). Prevalence and incidence of major depression in Alzheimer's disease. *The American Journal of Psychiatry*, 151, 1006-1009. doi:10.1176/ajp.151.7.1006.
- Weiner, M.F., Risser, R.C., Cullum, C.M., Honig, L., White, C., Speciale, S. y Rosenberg, R.N. (1996). Alzheimer's disease and its Lewy body variant: A clinical analysis of postmortem verified cases. *The American Journal of Psychiatry*, 153, 1269- 1273. doi:10.1176/ajp.153.10.1269.
- Weiner, M.F. y Sairam, R. (2000). The relationship of major depressive disorder to Alzheimer's disease. En G.M. Williamson, D.R., Shafer, P.A., Parmelee (Eds.). *Physical illness and depression in older adults: A handbook of theory, research, and practice*. New York: Kluwer Academic/ Plenum Publishers.
- Weiner, M.F., Martin-Cook, K., Svetlik, D.A., Saine, K., Foster, B. y Fontaine, C.S. (2000). The Quality of Life in Late- Stage dementia (QUALID) scale. *Journal of the American Medical Directors Association*, 1, 114- 116.

- Weiner, M.F. (2005). Las demencias como un proceso psicobiológico. En Weiner, M.F., Lipton, A.M. (Eds.). *Demencias. Investigación, diagnóstico y tratamiento*. Barcelona: Masson.
- Weiner, M.F. y Lipton, A.M. (2005). *Demencias. Investigación, diagnóstico y tratamiento*. Barcelona: Masson.
- Weiner, M.F. (2010). Trastornos cognitivos como procesos psicobiológicos. En M.F. Weiner, A.M. Lipton (Eds.). *Manual de enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Madrid: Panamericana.
- Weingartner, H., Cohen, R.M., Murphy, D.L., Martello, J. y Gerdt, C. (1981). Cognitive processes in depression. *Archives of General Psychiatry*, 38, 42- 47. doi:10.1001/archpsyc.1981.01780260044004.
- Weingartner, H., Grafman, J., Boutelle, W., Kaye, W. y Martin, P.R. (1983). Forms of memory failure. *Science*, 221, 380- 382. doi:10.1126/science.6867715.
- Weintraub, S., Rubin, N.P. y Mesulam, M.M. (1990). Primary progressive aphasia: Longitudinal course, neuropsychological profile and language features. *Archives of Neurology*, 47, 1329- 1335. doi:10.1001/archneur.1990.00530120075013.
- Weintraub, S., Wicklund, A.H. y Salmon, D.P. (2012). The neuropsychological profile of Alzheimer's disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2, a006171. doi:10.1101/cshperspect.a006171.
- Westbury, C. y Bub, D. (1997). Primary progressive aphasia. A review of 112 cases. *Brain and Language*, 60, 381- 406. doi:0093-934X/97.
- Wetherell, J. L., Gatz, M., Johansson, B. y Pedersen, N. L. (1999). History of depression and other psychiatric illness as risk factors for Alzheimer disease in a twin sample. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 13, 47–52. doi:10.1097/00002093-199903000-00007.
- Weuve, J., Kang, J.H., Manson, J.E., Breteler, M.M., Ware, J.H. y Grodstein, F. (2004). Physical activity, including walking, and cognitive function in older women. *JAMA*, 292, 1454- 1461. doi:10.1001/jama.292.12.1454.

- Whitehouse, P.J. (2000). Harmonisation of dementia drug guidelines (United States and Europe): A report of the International Working Group for the Harmonization of Dementia Drug Guidelines. *Alzheimer Disease and Association Disorders*, 14(Supl 1): 119- 122.
- Whitwell, J.L., Sampson, E.L., Loy, C.T., Warren, J.E., Rossor, M.N., Fox, N.C. y Warren, J.D. (2007). VBM signatures of abnormal eating behaviours in frontotemporal lobar degeneration. *NeuroImage*, 35, 207– 213. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.12.006.
- Whitwell, J.L., Xu, J., Mandrekar, J., Boeve, B.F., Knopman, D.S., Parisi, J.E., Senjem, M.L.,... Josephs, K.A. (2013). Frontal asymmetry in behavioral variant frontotemporal dementia: clinicoimaging and pathogenetic correlates. *Neurobiology of Aging*, 34, 636- 639. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2012.03.009.
- Wiberg, P., Waerm, M., Billstedt, E., Ostling, S. y Skoog, I. (2013). Secular trends in the prevalence of dementia and depression in Swedish septuagenarians 1976-2006. *Psychological Medicine*, available on CJ2013. doi:10.1017/S0033291713000299.
- Wicklund, A.H., Rademaker, A., Johnson, N., Weitner, B.B. y Weintraub, S. (2007). Rate of cognitive change measured by neuropsychologic test performance in 3 distinct dementia syndromes. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 21, 70- 78. doi:10.1097/WAD.0b013e31815bf8a5.
- Wierenga, C.E. y Bondi, M.W. (2011). Dementia and Alzheimer's disease: What we know now. *Generations: Journal of the American Society on Aging*, 35, 37- 45.
- Wiggins, J.S. (1995). *Interpersonal Adjective Scale. Professional Manual*. Odessa: Psychological Assessment Resources.
- Williams, J.W., Plassman, B.L., Burke, J., Holsinger, T. y Benjamin, S. (2010). *Preventing Alzheimer's Disease and cognitive decline* (p.193). Rockville (MD): Agency of Healthcare Research and Quality (US). Accesible desde <http://www.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/alzheimers/alzcog.pdf>

- Williams- Gray, C.H., Foltynie, T., Lewis, S.J.G. y Barker, R.A. (2006). Cognitive Deficits and Psychosis in Parkinson's Disease: A Review of Pathophysiology and Therapeutic Options. *CNS Drugs*, 20, 477- 505. doi:10.2165/00023210-200620060-00004
- Wilson, R.S., Evans, D.A., Bienias, J.L., Mendes de Leon, C.F., Schneider, J.A. y Bennett, D.A. (2003). Proneness to psychological distress is associated with risk of Alzheimer's disease. *Neurology*, 61, 1479– 1485. doi:10.1212/WNL.63.5.941.
- Wilson, R.S., Arnold, S.E., Schneider, J.A., Kelly, J.F., Tang, Y. y Bennett, D.A. (2006). Chronic psychological distress and risk of Alzheimer's disease in old age. *Neuroepidemiology*, 27, 143– 153. doi:10.1159/000095761
- Wilson, R.S., Krueger, K.R., Arnold, S.E., Schneider, J.A., Kelly, J.F., Barnes, L.L.,... Bennett, D.A. (2007a). Loneliness and risk of Alzheimer disease. *Archives of General Psychiatry*, 64, 234- 240. doi:10.1001/archpsyc.64.2.234.
- Wilson, R. S., Arnold, S. E., Schneider, J. A., Li, Y. y Bennett, D. A. (2007b). Chronic distress, age-related neuropathology, and late- life dementia. *Psychosomatic Medicine*, 69, 47–53. doi:10.1097/01.psy.0000250264.25017.21.
- Wilson, R.S., Schneider, J.A., Boyle, P.A., Arnold, S.E., Tang, Y. y Bennett, D.A. (2007c). Chronic distress and incidence of mild cognitive impairment. *Neurology*, 68, 2085– 2092. doi:10.1212/01.wnl.0000264930.97061.82
- Wilson, R.S., Arnold, S.E., Beck, T.L., Bienias, J.L. y Bennett, D.A. (2008). Change in depressive symptoms during the prodromal phase of Alzheimer's disease. *Archives of General Psychiatry*, 65, 439–446. doi:10.1001/archpsyc.65.4.439.
- Wimo, A., Winblad, B., Agüero- Torres, H. y von Strauss, E. (2003). The magnitude of dementia occurrence in the world. *Alzheimer disease and associated disorders*, 17, 63- 67. doi:10.1097/00002093-200304000-00002.
- Wimo, A. y Prince, M. (2010). Alzheimer's disease international world Alzheimer report 2010: The global economic impact of dementia. En *Alzheimer's Disease International*, London.

- Wimo, A., Jönsson, L., Gustavsson, A., McDaid, D., Ersek, K., Georges, J.,... Valtonen, H. (2011). The economic impact of dementia in Europe in 2008- cost estimates from the Eurocode project. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 26, 825- 832. doi:10.1002/gps.2610.
- Winblad, B., Brodaty, H., Gauthier, S., Morris, J.C., Orgogozo, J.M., Rockwood, K.,... Wilkinson, D. (2001). Pharmacotherapy of Alzheimer's disease: Is there a need to redefine treatment success? *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 16, 653- 666. doi:10.1002/gps.496.
- Wittenberg, D., Possin, K.L., Rascovsky, K., Rankin, K.P., Miller, B.L. y Kramer, J.H. (2008a). The early neuropsychological and behavioral characteristics of frontotemporal dementia. *Neuropsychological Review*, 18, 91- 102. doi:10.1007/s11065-008-9056-z
- Wittenberg, D., Racine, C.A., Rascovsky, K., Miller, B.L. y Kramer, J.H. (2008b). Differential rates of decline in verbal episodic memory, working memory, and spatial abilities in Alzheimer's disease vs. fronto- temporal dementia. *Neuropsychological Review*, 18, 91- 102. doi:10.1007/s11065-008-9056-z
- Włodarczyk, J.H., Brodaty, H. y Hawthorne, G. (2004). The relationships between quality of life, Mini- Mental State Examination, and the Instrumental Activities of Daily Living in patients with Alzheimer's Disease. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 39, 25- 33. doi:10.1016/j.achger.2003.12.004
- Wolf, H., Grunwaldm., Ecke, G.M., Zedlick, D., Bettin, S., Dannenberg, C.,... Gertz, H.J. (1998). The prognosis of mild cognitive impairment in the elderly. *Journal of Neural Transmission*, 54, 31- 50. doi:10.1007/978-3-7091-7508-8_4.
- Wolk, D. A., Dickerson, B. C. y Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2011). Fractionating verbal episodic memory in Alzheimer's disease. *Neuroimage*, 54, 1530- 1539. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.09.005.
- Woods, B. (2004). Invited commentary on: Non- pharmacological interventions in dementia. *Advances in Psychiatric Treatment*, 10, 178-179. doi:10.1192/apt.10.3.178.

- Woods, B., Thorgrimsen, S., Spector, A., Royan, L. y Orrell, M. (2006). Improved quality of life and cognitive stimulation therapy in dementia. *Aging Mental Health*, 10, 219- 226. doi:10.1080/13607860500431652.
- Woolley, J.D., Gorno-Tempini, M.L., Seeley, W.W., Rankin, K., Lee, S.S., Matthews, B.R. y Miller, B.L. (2007). Binge eating is associated with right orbitofrontal-insular-striatal atrophy in frontotemporal dementia. *Neurology*, 69, 1424– 1433. doi:10.1212/01.wnl.0000277461.06713.23.
- World Health Organization (1978). *Atención primaria de salud*. Conferencia Internacional de Alma Ata. Ginebra: WHO.
- World Health Organization (1988). *CIE-10. Mental behavioral and developmental disorders*. Geneva: WHO.
- World Health Organization (1992). *ICD-10, World Health Organization Tenth revision of the International Classification of diseases*. Geneva: WHO.
- World Health Organization (2004a). *Atlas: country resources for neurological disorders*. Geneva: WHO.
- World Health Organization (2004b). *The worlds health report: 2004: changing history*. Geneva: WHO.
- World Health Organization (2010). *ICD-10 (2010 edition), World Health Organization Tenth revision of the International Classification of diseases*. Geneva: WHO. Accesibles desde <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en>
- World Health Organization (2012). *Alzheimer's Disease International. Dementia: A Public Health Authority*.
- World Health Organization (2012). *Dementia: a public health priority*. Geneva: WHO.
- Wragg, R.E. y Jeste, D.V. (1988). Neuroleptics and alternative treatments: management of behavioral symptoms and psychosis in Alzheimer's disease and related conditions. *Psychiatric Clinics of North of America*, 11, 195- 213.

- Wragg, R.E. y Jeste, D.V. (1989). Overview of depression and psychosis in Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry*, 146, 577-587.
- Yaffe, K., Blackwell, T., Gore, R., Sands, L., Reus, V. y Browner, W. S. (1999). Depressive symptoms and cognitive decline in nondemented elderly women. *Archives of General Psychiatry*, 56, 425– 430. doi:10.1001/archpsyc.56.5.425.
- Yaffe, K., Barnes, D., Nevitt, M., Lui, L.Y. y Covinsky, K. (2001). A prospective study of physical activity and cognitive decline in elderly women: Women who walk. *Archives of Internal Medicine*, 161, 1703- 1708. doi:10.1001/archinte.161.14.1703.
- Yaffe, K., Fox, P., Newcomer, R., Sands, L., Lindquist, K., Dane, K. y Covinsky, K.E. (2002). Patient and caregiver characteristics and nursing home placement in patients with dementia. *JAMA*, 287, 2090- 2097. doi:10.1001/jama.287.16.2090.
- Yaffe, K., Fiocco, A.J., Lindquist, K., Vittinghoff, E., Simonsick, E.M., Newman, A.B.,... Barris, T.B. (2009). Predictors of maintaining cognitive function in older adults. The Health ABC Study. *Neurology*, 72, 2029- 2035. doi:10.1212/WNL.0b013e3181a92c36.
- Yaffe, K., Alison, M., Litwack, S., Redline, S., Spira, A.P., Ensrud, K.E.,... Stone, K.L. (2011). Sleep- disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women. *Journal of American Medical Association*, 306, 613- 619. doi:10.1001/jama.2011.1115.
- Yaffe, K., Falvey, C.M. y Hoang, T. (2014). Connections between sleep and cognition in older adults. *Lancet Neurology*, 13, 1017- 1028. doi:10.1016/S1474-4422(14)70172-3.
- Yang, Z., Zhang, K., Lin, P.J., Clevenger, C. y Atherly, A. (2012). A longitudinal analysis of the lifetime cost of dementia. *Health services research*, 47, 1660-1678. doi:10.1111/j.1475-6773.2011.01365.x
- Yehuda, R., Golier, J.A., Harvey, P.D., Stavitsky, K., Kaufman, S., Grossman, R.A.,... Tischler, L. (2005). Relationship between cortisol and age-related memory

- impairments in Holocaust survivors with PTSD. *Psychoneuroendocrinology*, 30, 678– 687. doi:10.1016/j.psyneuen.2005.02.007.
- Yesavage, J.A., Brink, T.L., Rose, T.L., Lum, O., Huang, V., Adey, M. y Leirer, V.O. (1982). Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *Journal of Psychiatric Research*, 17, 37- 49. doi: 10.1016/0022-3956(82)90033-4
- Zahodne, L.B., Glymour, M.M., Sparks, C., Bontempo, D., Dixon, R.A., MacDonald, S.W.S. y Manly, J.J. (2011). Education does not slow cognitive decline with aging: 12- year evidence from the Victoria Longitudinal Study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17, 1039- 1046. doi:10.1017/S1355617711001044.
- Zakzanis, K.K. (1999). The neuropsychological signature of primary progressive aphasia. *Brain and Language*, 70, 70- 85. doi:10.1006/brln.1999.2140.
- Zalsman, G., Aizenberg, D., Sigler, M., Nahshony, E., Karp, L. y Weizsman, A. (2000). Increased risk for dementia in elderly psychiatric inpatients with late- onset major depression. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 188, 242-243. doi: 10.1097/00005053-200004000-00010
- Zamboni, G., Huey, E.D., Krueger, F., Nichelli, P.F. y Grafman, J. (2008). Apathy and disinhibition in frontotemporal dementia: Insights into their neural correlates. *Neurology*, 71, 736- 742. doi:10.1212/01.wnl.0000324920.96835.95.
- Zarit, S.H. y Zarit, J. (1982) Families under stress: Interventions for caregivers of senile dementia patients. *Psychotherapy: Theory, Research, and Practice*, 1, 461- 471. doi:10.1037/h0088459.
- Zaudig, M. (1992). A new systematic method of measurement and diagnosis of “mild cognitive impairment” and dementia according to ICD-10 and DSM-III-R criteria. *Internacional Psychogeriatrics*, 4, 203- 219. doi:10.1017/S1041610292001273.

- Zimmerman, S., Sloane, P.D., Williams, C.S., Reed, P.S., Preisser, J.S., Eckert, J.K.,...
Dobbs, D. (2005). Dementia care and quality of life in assisted living and nursing
homes. *Gerontologist*, 45, 133- 146. doi:10.1093/geront/45.suppl_1.133.
- Zweig, R.M., Ross, C.A., Hedreen, J.C. Steele, C., Cardillo, J.E., Whitehouse, P.J.,...
Price, D.L. (1988). The neuropathology of the aminergic nuclei in Alzheimer's
disease. *Annals of Neurology*, 24, 233- 242. doi:10.1002/ana.410240210.

11. ANEXOS

- Anexo 1. Escala GDS
- Anexo 2. Protocolo de evaluación utilizado
- Anexo 3. Actividades de divulgación del presente trabajo

ANEXO 1.-

DESCRIPCIÓN ESTADÍOS GLOBAL DETERIORATION SCALE (GDS), (REISBERG ET AL, 1982).

GDS 1 (Ausencia de alteración funcional) Ausencia de quejas subjetivas. Ausencia de trastornos evidentes de memoria en la entrevista clínica.
GDS 2 (Disminución funcional muy leve) Quejas subjetivas de defectos de déficit de memoria, sobre todo en las áreas siguientes: Olvido de dónde ha dejado objetos familiares. Olvido de nombres previamente bien conocidos. No hay evidencia objetiva de defectos de memoria en la entrevista clínica. No hay evidencia de defectos objetivos en el trabajo o en funciones sociales. Preocupación apropiada respecto a la sintomatología.
GDS 3 (Defecto funcional leve). Primeros defectos claros Manifestaciones en más de una de las siguientes áreas: El paciente puede haberse perdido yendo a un lugar no familiar. Los compañeros de trabajo son conscientes de su poco rendimiento laboral. El defecto para evocar palabras y nombres se hace evidente a las personas íntimas. El paciente puede leer un pasaje de un libro y recordar relativamente poco material. El paciente puede mostrar una capacidad disminuida en el recuerdo del nombre de personas nuevas conocidas recientemente. El paciente puede haber perdido o colocado un objeto de valor en un lugar equivocado. En la exploración clínica puede hacerse evidente un defecto de concentración. Se observa evidencia objetiva de defectos de memoria únicamente en una entrevista intensiva. Rendimientos disminuidos en actividades laborales y sociales exigentes. La negación o el desconocimiento de los defectos pasan a ser manifestados por el paciente. Los síntomas se acompañan de ansiedad discreta a moderada.
GDS 4 (Defecto funcional moderado). Defectos claramente definidos en una entrevista clínica cuidadosa Déficits manifiestos en las áreas siguientes: Conocimiento disminuido de los acontecimientos actuales y recientes. El paciente puede presentar cierto déficit en el recuerdo de su historia personal. Defecto de concentración puesto de manifiesto en la sustracción seriada. Capacidad disminuida para viajar, control de su economía, etc. Frecuentemente no hay defecto en las siguientes áreas: Orientación en tiempo y persona. Reconocimiento de personas y caras familiares. Capacidad para viajar a lugares familiares. Incapacidad para realizar tareas complejas. La negación es el mecanismo de defensa dominante. Se observa disminución del afecto y abandono en las situaciones más exigentes.
GDS 5 (Defecto funcional moderado-grave). El paciente no puede sobrevivir mucho tiempo sin alguna asistencia Durante la entrevista es incapaz de recordar aspectos importantes y relevantes de su vida actual Dirección o número de teléfono de muchos años. Nombres de familiares próximos (como los nietos). El nombre de la escuela o instituto en el que estudió. A menudo presenta cierta desorientación en tiempo (fecha, día de la semana, estación del año, etc.) o en lugar. Una persona con educación formal puede tener dificultad para contar hacia atrás desde 40 de 4 en 4 ó desde 20 de 2 en 2. Las personas en este estadio mantienen el conocimiento de muchos de los hechos de más interés que les afectan a ellos mismos y a os. Invariablemente conocen su nombre y, en general, saben el nombre de su cónyuge e hijos. No requieren asistencia ni en el aseo ni al comer, pero pueden tener alguna dificultad en la elección del vestido adecuado.
GDS 6 (Defecto funcional grave). El paciente no puede sobrevivir mucho tiempo sin alguna asistencia Durante la entrevista es incapaz de recordar aspectos importantes y relevantes de su vida actual Dirección o número de teléfono de muchos años. Nombres de familiares próximos (como los nietos). El nombre de la escuela o instituto en el que estudió. A menudo presenta cierta desorientación en tiempo (fecha, día de la semana, estación del año, etc.) o en lugar. Una persona con educación formal puede tener dificultad para contar hacia atrás desde 40 de 4 en 4 ó desde 20 de 2 en 2. Las personas en este estadio mantienen el conocimiento de muchos de los hechos de más interés que les afectan a ellos mismos y a os. Invariablemente conocen su nombre y, en general, saben el nombre de su cónyuge e hijos. No requieren asistencia ni en el aseo ni al comer, pero pueden tener alguna dificultad en la elección del vestido adecuado.
GDS 7 (Defecto funcional muy grave) Se pierden todas las capacidades verbales a lo largo de esta fase. En las fases tempranas de este estadio se pueden producir palabras y frases, pero el lenguaje es muy circunscrito. En las últimas fases de este período no hay lenguaje, sólo gruñidos. Incontinencia urinaria. Requiere asistencia en el aseo y la alimentación. Las habilidades psicomotoras básicas (por ejemplo, andar) se pierden a medida que avanza esta fase. El cerebro parece incapaz de decir al cuerpo lo que tiene que hacer. A menudo, hay signos y síntomas neurológicos generalizados.

ANEXO 2.-

PROTOCOLO DE EVALUACIÓN UTILIZADO

<u>Procesos Neuropsicológicos Básicos</u>	<u>Duración</u>
MMSE: Orientación	5'
Lista de palabras (I y II) (WMS-III): Memoria CP y LP.....	15'
Cubos (WAIS-III): Función visuoespacial/visuoconstructiva	15'
Matrices (WAIS-III): Razonamiento espacial	10'
Dígitos (WMS-III): Memoria de trabajo (procedimental).....	5'
Stroop: Lectura mecánica, denominación e inhibición (FFEE).....	5'
Fluidez verbal en asociación (Boston Afasia – Lenguaje y FFEE)	5'
Denominación por confrontación (Boston Afasia- Lenguaje).....	5'
.....	TOTAL: 70'
<u>Ampliatorios/</u>	
NPI: Síntomas psiquiátricos.....	5'
GDS: Deterioro cognitivo global/funcional.....	5'
Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS): SF-12 v.2	5'
Depresión (GDSy).....	5'

ANEXO 3
ACTIVIDADES DE DIVULGACIÓN DEL PRESENTE
TRABAJO

Differences in cognitive and functional impairment of different primary degenerative dementias, mild cognitive impairment and healthy subjects. Partial results of “NeuroDemenPsia” study.

Onandia, I., García, M.Z., Uterga, J.M., Rodríguez-Antigüedad, A.

7th Congress of the European Union Geriatrics Medicine Society. Málaga, 28- 30 de septiembre de 2011. Poster.

Objectives: The aim of this study is to compare global cognitive and functional impairment of Mild Cognitive Impairment (MCI) and different primary degeneration dementias: Alzheimer Disease (AD), Dementia with Lewy Bodies (DLB) and Fronto-Temporal Dementia (FTD) in mild or moderate stage (according to the GDS test).

Method: This study is a provisional and partial results of the “NeuroDemenPsia” study that we are executing, which examines the different neuropsychological and psychological profiles of persons with dementia, MCI and people without cognitive impairment, with the aim to predict which are potentially predictor variables of the form and temporal evolution of dementias. We extracted 129 subjects from this longitudinal study. We used Folstein’s Mini-Mental State Examination (MMSE) to measure global cognitive impairment, and the Reisberg’s Global Deterioration Scale (GDS) for analyzing the functional outcome of the selected subjects.

Results: There were 37 patients with AD, 20 with DLB, 17 with FTD, 33 with MCI (pathological group) and 22 healthy people (the control group). Kruskal-Wallis test shows that there are significant differences between groups at the level of cognitive ($\chi^2(4)=65,359;p<.001$) and functional ($\chi^2(4)=71,573;p<.001$) impairment. DMS test indicated that AD and FTD have more functional impairment and DLB and MCI minus. In the case of cognitive impairment, AD and FTD have more cognitive impairment and MCI minus. Control group shows the least deterioration in both cases compared with pathologic groups. We also found significant high negative Pearson’s correlation between type of dementia and GDS score ($r=-.651;p<.001$) and MMSE score ($r=.618;p<.001$). MMSE and GDS scores have high negative correlation ($r=-.720;p<.001$) and there is a negative moderate between age and MMSE score ($r=-.390;p<.001$).

Conclusions: Patients with different types of dementia differ significantly on measures of global cognitive impairment and functional status from the beginning. In particular, AD and FTD patients had more severe global cognition and functional impairment and MCI suffers less deterioration at both cognitive and functional levels. GDS and MMSE questionnaires have relationship. Age is correlated with cognitive and functional impairment. In conclusion, we can say that we can infer the functional outcome based on cognitive impairment.

***Does the mild or moderate Alzheimer Disease affects HRQoL? Results of
“NeuroDemenPsia” Study.***

Onandia, I., García, M.Z., Uterga, J.M., Fernández, J.M., Castillo, B., Iriondo, I., ..., N., Rodríguez-Antigüedad, A.

Present and future of Alzheimer's Research (Nature conferences, Fundación Reina Sofía and Fundación Pasqual Maragall). Madrid, 22-23 of September of 2011. Poster.

Objetivo: Analizar CVRS en demencias degenerativas primarias (Enfermedad de Alzheimer-EA, Demencia por cuerpos de Lewy-DCL- y Demencia Frontotemporal-DFT-) y contrastar diferencias con un grupo de deterioro cognitivo ligero(MCI) y personas sin deterioro cognitivo(SDC).

Método: Seleccionamos incidentalmente 122 personas del proyecto “NeuroDemenPsia”: 21 DCL, 12 DFT, 32 EA, 35 MCI y 22 SDC. Usamos SF-12(v.2), MMSE y GDS. Se comparan índices de CVRS con la validación americana original(Ware,2002)y con una validación española reciente(Monteagudo,2010).

Resultados: La edad media es de 74,96(SD=8,67). Los valores medios del Componente Sumario Físico (CSF) es 46,28, inferior a los de Ware(2002) y Monteagudo y el Componente Sumario Mental (CSM) de 52,59, superiores a Ware pero inferiores a Monteagudo. Estas bajas puntuaciones se hacen notables en la escala “salud general” (38,80). En las franjas de edad 55-64 y ≥ 75 ambos componentes puntúan superior que Monteagudo, y en 65-74 mejor en CSF e inferior en CSM. Constatamos diferencias entre demencia y control en CSM. DCL presenta diferencias en varias subescalas (Función Física,Rol Físico,Dolor Corporal,Salud General,Rol Emocional) con respecto a otras demencias y SDC, y sólo en el CSF respecto SDC y EA. No hay correlaciones entre CS y edad y MMSE. Según el sexo, sólo hay diferencias en el CSM.

Conclusiones: Apreciamos baja percepción global de CVRS en demencias, saliente en salud general, que señala una disminución de CVRS. No obstante, la edad influye cuando se trata de demencias. DCL tiene un perfil especial de CVRS y el sexo también provee diferencias.

***¿Cómo perciben los pacientes con EA su calidad de vida? Resultados del estudio
“NeuroDemenPsia”.***

Onandia H., Z. García, I. Amayra, J.F. López-Paz, J.M. Uterga, A. Rodríguez- Antigüedad

III Congreso Iberoamericano de Psicología de la Salud. Sevilla, 14- 16 de noviembre de 2014.

Comunicación oral.

Objetivos: Analizar la Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) en la enfermedad de Alzheimer (EA) y compararla con personas sin demencia con el fin de comprobar si el paciente tiene una percepción real de su deterioro o no.

Método: Este estudio se enmarca dentro del proyecto "NeuroDemenPsia" por el que se pretenden dibujar los perfiles psicológicos y neuropsicológicos de las diferentes demencias neurodegenerativas primarias. Así, seleccionamos incidentalmente 32 pacientes con EA leve o moderada (con puntuaciones 3 y 4 según el GDS) y 22 personas sin deterioro cognitivo, todas ellas extraídas del conjunto de participantes en este proyecto. Ambos grupos se hayan contrabalanceados en cuanto a las variables sociodemográficas. Usamos el SF-12 para medir la CVRS, con los índices y subescalas procedentes.

Resultados: Existen diferencias significativas en la puntuación del GDS entre ambos grupos ($t=20,14; p<.001$), así como en la puntuación del MMSE ($t=22,15; p<.001$). La media de edad de ambos grupos es de 76,07 años ($SD=6,41$), y la del GDS en el grupo de EA es de 3,75 puntos ($SD=0,568$). No se aprecian diferencias significativas en ninguna de las subescalas de la CVRS entre personas con EA y sanas. En cuanto a las diferencias halladas entre sexos dentro del grupo con EA, sólo vemos diferencias en el Rol Emocional ($t=-2,152; p=.40$).

Conclusiones: Las personas con EA, paradójicamente, no manifiestan deterioro alguno en la CVRS, a diferencia de cómo marca la puntuación GDS que sí indica deterioro funcional. Esto se debe a la negación del paciente o a la tendencia que se da en los primeros estadios de intentar compensar o “esconder” la patología aún incipiente. Notable la diferencia entre sexos del “Rol Emocional” (la única diferencia significativa entre sexos). Más investigaciones son necesarias con el fin de establecer más consistentemente y contundentemente la interrelación entre demencia y CVRS.

La CVRS y el deterioro cognitivo. Diferencias entre las diferentes demencias y la diferente versión del paciente y su cuidador.

Onandia H., Z. García, I. Amayra, J.F. López-Paz, J.M. Uterga y A. Rodríguez- Antigüedad (2014).

III Congreso Iberoamericano de Psicología de la Salud. Sevilla, 14- 16 de noviembre de 2014.
Comunicación oral.

Objetivos: Analizar la CVRS en Demencias Degenerativas Primarias -DDP- (Enfermedad de Alzheimer -EA-, Demencia por cuerpos de Lewy -DCL- y Demencia Frontotemporal -DFT-), deterioro cognitivo ligero (MCI) y personas sin deterioro cognitivo (SDC), tanto por el propio paciente como por su proxy.

Método: Este estudio se enmarca dentro del proyecto "NeuroDemenPsia" por el que se pretenden dibujar los perfiles psicológicos y neuropsicológicos de las diferentes demencias neurodegenerativas primarias. 122 participantes (con respectivos cuidadores): 21 DCL, 12 DFT, 32 EA, 35 MCI y 22 SDC. DDP en estadios leves- moderados (según el GDS). Usamos las puntuaciones e índices del SF-12(v.2), MMSE y el GDS. Analizamos los índices de las CVRS además de compararlos con otras dos validaciones, y se realizan Correlaciones Intraclass (CCI) y de Pearson. Se aparean todos los grupos en las variables sociodemográficas. Se demuestra el apareamiento según todas las variables sociodemográficas en la muestra obtenida.

Resultados: El valor medio del CSF es 46,28 y del CSM 52,59. Bajas puntuaciones notables en la escala SG. Constatamos diferencias entre DDP y control en CSM. Diferencias inter-DDP. No hay correlaciones entre CS y edad y MMSE, aunque existen diferencias según el sexo. Pacientes y proxies difieren significativamente en varias subescalas, así como en CSM, mientras no hay diferencias en participantes sanos. En muchas escalas existe un CCI moderado o bueno. La edad sólo correlaciona de manera negativa y leve con la discrepancia en Salud General ($r = -.198; p = .037$). A mayor edad, más SG ($r = .232; p = .014$) y Función Social ($r = .193; p = .042$) perciben los proxy, aunque con correlaciones débiles.

Conclusiones: Baja percepción global de CVRS en demencias, notable en SG, CSF y CSM. La edad influye cuando se trata de DDP. Buena concordancia, aunque algunas diferencias. Podríamos obtener medidas fiables por el cuidador, pero debe basarse en componentes físicos (sólo en demencias, no en sanos). Se han de tener en cuenta el sexo y la edad, ya que alteran el juicio tanto del paciente como del proxy. CVRS se reafirma como variable clínica útil.

Diferencias cognitivas y funcionales de las demencias degenerativo primarias, el deterioro cognitivo ligero y personas sanas en el proceso de envejecimiento. Resultados parciales del estudio "NeuroDemenPsia".

I. Onandia H., Z. García, I. Amayra, J.F. López-Paz, J.M. Uterga, A. Rodríguez- Antigüedad

VII Congreso Internacional y XII Nacional de Psicología Clínica. Sevilla, 14- 16 de noviembre de 2014. Comunicación oral.

Objetivos: El objetivo de este estudio es comparar la cognición y la funcionalidad en personas con deterioro cognitivo ligero (MCI) y las diferentes demencias degenerativas primarias: Enfermedad de Alzheimer (EA), demencia por cuerpos de Lewy (DCL) y demencia frontotemporal (DFT), en estadios leves o moderados.

Método: Este estudio se enmarca dentro del proyecto "NeuroDemenPsia" por el que se pretenden dibujar los perfiles psicológicos y neuropsicológicos de las diferentes demencias neurodegenerativas primarias. Se extraen de este proyecto 129 pacientes a los que se les administra el MMSE como cuestionario de medida cognitiva global, y el GDS como medida funcional. Se demuestra el apareamiento según sexo y edad en la muestra obtenida.

Resultados: Se muestran diferencias significativas entre grupos a nivel cognitivo ($\chi^2(4)=65,359;p<.001$) y funcional ($\chi^2(4)=71,573;p<.001$). EA y DFT presentan un mayor deterioro funcional, al igual que sucede a nivel cognitivo. Encontramos, igualmente, que existe una correlación negativa alta entre el índice funcional y la puntuación GDS ($r=-.720;p<.001$), al tiempo que, como ya han descrito otros muchos autores, existe una relación en el mismo sentido pero moderada entre la edad y la puntuación del MMSE ($r=-.390;p<.001$). Los sujetos sanos tienen diferencias significativas con todas las demencias, tanto en funcionalidad como en cognición.

Conclusiones: Las diferentes demencias confieren desigualdades en cuanto a funcionalidad y cognición desde el mismo momento de empezar a padecerlas y cualquiera que sea el estadio en el que se encuentren. De manera particular, la EA y la DFT confieren un mayor deterioro en estas áreas, mientras que el MCI provoca menores decrecimientos, como es lógico. Además, la funcionalidad y la cognición tienen una importante relación entre sí, al igual que sucede con la edad que influye sobre ambas, pudiendo ser inferido el estado funcional a partir de instrumentos cognitivos. La edad también se ha visto importante a la hora de inferir tanto el resultado cognitivo como el funcional, consistente con otros autores. Las personas con MCI tienen una capacidad funcional y cognitiva levemente deteriorada.

¿Perciben igual la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) el paciente con deterioro cognitivo y su cuidador principal? Resultados del estudio NeuroDemenPsia.

Onandia, I., García, M.Z., Uterga, J.M., Fernández, J.M., Castillo, B., Iriondo, I.,..., N.,
Rodríguez-Antigüedad, A.

LXIII Reunión Anual Sociedad Española Neurología (SEN). Barcelona, 15-18 de noviembre de
2011. Poster.

Objetivo: Analizar diferencias en CVRS en pacientes con demencias degenerativas primarias (Enfermedad de Alzheimer-EA-, Demencia por cuerpos de Lewy-DCL- y Demencia Frontotemporal-DFT-) y deterioro cognitivo ligero(MCI) respecto cuidador.

Métodos: Seleccionamos incidentalmente 122 personas (y cuidadores) del proyecto “NeuroDemenPsia”: 21 DCL, 12 DFT, 32 EA, 35 MCI y 22 Sin Demencia Cognitiva (SDC-Control). Tenemos un 51% de mujeres y 49% de hombres. Los pacientes con demencia se encuentran en estadios leves-moderados de deterioro cognitivo según la escala GDS (media GDS de $2,95 \pm 1,05$) de Reisberg (1988) que puntúa de 1 (ausencia alteración cognitiva) a 7 (deterioro muy grave). Usamos SF-12 (v.2) para CVRS. Comparamos índices de CVRS, realizándose Correlaciones Intraclass (CCI) y Pearson, y prueba t de Student.

Resultados: Ambos grupos difieren significativamente en las subescalas “Función Física”(FF), “Rol Físico”(RF), “Dolor Corporal”(DC), “Vitalidad”(VIT), “Función Social”(FS) y “Rol Emocional”(RE), así como en Componente Sumario Mental (CSM). En SDC, ninguna subescala ni CS muestra diferencias. El CCI en CSF (.77, $p=.002$) es significativamente elevado, no así en CSM (.61, $p=.152$) en pacientes con demencia. En controles, la correlación del CSF presentó niveles moderados positivos (.574, $p<.001$) y en CSM positiva débil (.224, $p<.001$). Edad y CSM correlacionó débil pero significativamente ($-.381$; $p<.001$).

Conclusiones: Obtenemos buena concordancia en la percepción de CVRS entre pacientes y cuidadores, aunque en algunos aspectos se aprecian diferencias. Por tanto, podríamos obtener una medida relativamente fiable de ésta preguntando al cuidador dado el alto grado de acuerdo entre ambos, pero para que esta fiabilidad sea mayor deben basarse en componentes físicos (objetivos). Esto pasa especialmente en demencias y no en sanos.

Diferencias en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en las demencias degenerativas primarias y deterioro cognitivo ligero (MCI). Resultados del estudio "NeuroDemenPsia".

Onandia, I., García, M.Z., Uterga, J.M., Fernández, J.M., Castillo, B., Iriondo, I., ..., N.,
Rodríguez- Antigüedad, A.

LXIII Reunión Anual Sociedad Española Neurología (SEN). Barcelona, 15-18 de noviembre de
2011. Poster.

Objetivo: Analizar CVRS en demencias degenerativas primarias (Enfermedad de Alzheimer-EA-, Demencia por cuerpos de Lewy-DCL- y Demencia Frontotemporal-DFT-) y contrastar diferencias con un grupo de deterioro cognitivo ligero(MCI) y personas sin deterioro cognitivo(SDC).

Método: Seleccionamos incidentalmente 122 personas del proyecto “NeuroDemenPsia”: 21 DCL, 12 DFT, 32 EA, 35 MCI y 22 SDC. Usamos SF-12(v.2), MMSE y GDS. Se comparan índices de CVRS con la validación americana original(Ware,2002)y con una validación española reciente(Monteagudo,2010).

Resultados: La edad media es de 74,96(SD=8,67). Los valores medios del Componente Sumario Físico (CSF) es 46,28, inferior a los de Ware(2002) y Monteagudo y el Componente Sumario Mental (CSM) de 52,59, superiores a Ware pero inferiores a Monteagudo. Estas bajas puntuaciones se hacen notables en la escala “salud general” (38,80). En las franjas de edad 55-64 y ≥ 75 ambos componentes puntúan superior que Monteagudo, y en 65-74 mejor en CSF e inferior en CSM. Constatamos diferencias entre demencia y control en CSM. DCL presenta diferencias en varias subescalas (Función Física,Rol Físico,Dolor Corporal,Salud General,Rol Emocional) con respecto a otras demencias y SDC, y sólo en el CSF respecto SDC y EA. No hay correlaciones entre CS y edad y MMSE. Según el sexo, sólo hay diferencias en el CSM.

Conclusiones: Apreciamos baja percepción global de CVRS en demencias, saliente en salud general, que señala una disminución de CVRS. No obstante, la edad influye cuando se trata de demencias. DCL tiene un perfil especial de CVRS y el sexo también provee diferencias.

¿Perciben igual la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) el paciente con deterioro cognitivo y su cuidador principal? Resultados del estudio NeuroDemenPsia.

Onandia, I., García, M.Z., Uterga, J.M., Fernández, J.M., Castillo, B., Iriondo, I.,..., N.,
Rodríguez-Antigüedad, A.

Jornada de investigadores: "Investigación y envejecimiento: una respuesta multidisciplinar".
Salamanca, 4 de diciembre de 2013. Poster.

Objetivo: Analizar diferencias en CVRS en pacientes con demencias degenerativas primarias (Enfermedad de Alzheimer-EA-, Demencia por cuerpos de Lewy-DCL- y Demencia Frontotemporal-DFT-) y deterioro cognitivo ligero(MCI) respecto cuidador.

Métodos: Seleccionamos incidentalmente 122 personas (y cuidadores) del proyecto "NeuroDemenPsia": 21 DCL, 12 DFT, 32 EA, 35 MCI y 22 Sin Demencia Cognitiva (SDC-Control). Tenemos un 51% de mujeres y 49% de hombres. Los pacientes con demencia se encuentran en estadios leves-moderados de deterioro cognitivo según la escala GDS (media GDS de $2,95 \pm 1,05$) de Reisberg (1988) que puntúa de 1 (ausencia alteración cognitiva) a 7 (deterioro muy grave). Usamos SF-12 (v.2) para CVRS. Comparamos índices de CVRS, realizándose Correlaciones Intraclass (CCI) y Pearson, y prueba t de Student.

Resultados: Ambos grupos difieren significativamente en las subescalas "Función Física" (FF), "Rol Físico" (RF), "Dolor Corporal" (DC), "Vitalidad" (VIT), "Función Social" (FS) y "Rol Emocional" (RE), así como en Componente Sumario Mental (CSM). En SDC, ninguna subescala ni CS muestra diferencias. El CCI en CSF ($.77, p=.002$) es significativamente elevado, no así en CSM ($.61, p=.152$) en pacientes con demencia. En controles, la correlación del CSF presentó niveles moderados positivos ($.574, p<.001$) y en CSM positiva débil ($.224, p<.001$). Edad y CSM correlacionó débil pero significativamente ($-.381, p<.001$).

Conclusiones: Obtenemos buena concordancia en la percepción de CVRS entre pacientes y cuidadores, aunque en algunos aspectos se aprecian diferencias. Por tanto, podríamos obtener una medida relativamente fiable de ésta preguntando al cuidador dado el alto grado de acuerdo entre ambos, pero para que esta fiabilidad sea mayor deben basarse en componentes físicos (objetivos). Esto pasa especialmente en demencias y no en sanos.

Diferencias en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en las demencias degenerativas primarias y deterioro cognitivo ligero (MCI). Resultados del estudio "NeuroDemenPsia".

Onandia, I., García, M.Z., Uterga, J.M., Fernández, J.M., Castillo, B., Iriondo, I., ..., N.,
Rodríguez- Antigüedad, A.

Jornada de investigadores: "Investigación y envejecimiento: una respuesta multidisciplinar".
Salamanca, 4 de diciembre 2013. Poster.

Objetivo: Analizar CVRS en demencias degenerativas primarias (Enfermedad de Alzheimer-EA-, Demencia por cuerpos de Lewy-DCL- y Demencia Frontotemporal-DFT-) y contrastar diferencias con un grupo de deterioro cognitivo ligero(MCI) y personas sin deterioro cognitivo(SDC).

Método: Seleccionamos incidentalmente 122 personas del proyecto "NeuroDemenPsia": 21 DCL, 12 DFT, 32 EA, 35 MCI y 22 SDC. Usamos SF-12(v.2), MMSE y GDS. Se comparan índices de CVRS con la validación americana original(Ware,2002)y con una validación española reciente(Monteagudo,2010).

Resultados: La edad media es de 74,96(SD=8,67). Los valores medios del Componente Sumario Físico (CSF) es 46,28, inferior a los de Ware(2002) y Monteagudo y el Componente Sumario Mental (CSM) de 52,59, superiores a Ware pero inferiores a Monteagudo. Estas bajas puntuaciones se hacen notables en la escala "salud general" (38,80). En las franjas de edad 55-64 y ≥ 75 ambos componentes puntúan superior que Monteagudo, y en 65-74 mejor en CSF e inferior en CSM. Constatamos diferencias entre demencia y control en CSM. DCL presenta diferencias en varias subescalas (Función Física,Rol Físico,Dolor Corporal,Salud General,Rol Emocional) con respecto a otras demencias y SDC, y sólo en el CSF respecto SDC y EA. No hay correlaciones entre CS y edad y MMSE. Según el sexo, sólo hay diferencias en el CSM.

Conclusiones: Apreciamos baja percepción global de CVRS en demencias, saliente en salud general, que señala una disminución de CVRS. No obstante, la edad influye cuando se trata de demencias. DCL tiene un perfil especial de CVRS y el sexo también provee diferencias.

Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) y deterioro cognitivo. Resultados parciales del estudio “NeuroDemenPsia”.

Onandia, I.

X Congreso Hispano- Luso de Gerontología. Zamora, 12- 14 de febrero de 2014. Comunicación oral.

Introducción: Analizar CVRS en DDP (Enfermedad de Alzheimer -EA-, Demencia por cuerpos de Lewy -DCL- y Demencia Frontotemporal -DFT-) deterioro cognitivo ligero (MCI) y sin deterioro cognitivo (SDC).

Método: 122 participantes: 21 DCL, 12 DFT, 32 EA, 35 MCI y 22 SDC. Usamos SF-12(v.2), MMSE y GDS. Se comparan índices de CVRS con la validación americana original (Ware, 2002) y con una validación española reciente (Monteagudo,2010).

Resultados: El valor medio del Componente Sumario Físico (CSF) es 46,28, inferior a Ware y Monteagudo, y el Componente Sumario Mental (CSM) de 52,59, superior a Ware, pero inferior a Monteagudo. Bajas puntuaciones notables en la escala “Salud General” (38,80). En las franjas de edad 55-64 y ≥ 75 , ambos componentes puntúan superior que Monteagudo, y en 65-74 mejor en CSF e inferior en CSM. Constatamos diferencias entre DDP y control en CSM. Diferencias inter- DDP. No hay correlaciones entre CS y edad y MMSE. Diferencias según sexo.

Conclusiones: Baja percepción global de CVRS en demencias, notable en SG. La edad influye cuando se trata de DDP. Cada DDP un perfil especial de CVRS. El sexo también provoca diferencias. CVRS como variable útil en clínica.

Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS): Diferentes percepciones de los puntos de vista del paciente con deterioro cognitivo y su cuidador. Resultados parciales del estudio “NeuroDemenPsia”.

Onandia, I.

X Congreso Hispano- Luso de Gerontología. Zamora, 12-14 de febrero de 2014. Comunicación oral.

Introducción: Analizar diferencias en CVRS en pacientes con DDP (Enfermedad de Alzheimer -EA-, Demencia por cuerpos de Lewy -DCL- y Demencia Frontotemporal -DFT-) y deterioro cognitivo ligero (MCI), respecto cuidador.

Métodos: 122 participantes (y cuidadores): 21DCL, 12DFT, 32EA, 35MCI y 22 Sin Demencia Cognitiva (SDC-Control). DDP en estadios leve- moderado de deterioro cognitivo según la escala GDS ($\bar{x}=2,95\pm1,05$). Usamos SF-12(v.2) para CVRS. Comparamos índices de CVRS, realizándose Correlaciones Intraclass (CCI) y Pearson, y prueba t de Student.

Resultados: Ambos grupos difieren significativamente en varias subescalas, así como en Componente Sumario Mental (CSM). En SDC, ninguna diferencia intergrupar. En SDC, la correlación del CSF presentó niveles moderados positivos (.574, $p<.001$) y en CSM positiva débil (.224, $p<.001$). Edad y CSM correlacionaron débil pero significativamente (-.381; $p<.001$).

Conclusiones: Buena concordancia en la percepción de CVRS entre pacientes y cuidadores, aunque en algunos aspectos se aprecian diferencias. Por tanto, podríamos obtener una medida relativamente fiable de ésta preguntando al cuidador dado el alto grado de acuerdo entre ambos, pero para que esta fiabilidad sea mayor deben basarse en componentes físicos (objetivos). Esto pasa idiosincrásicamente en demencias y no en sanos. CVRS como variable clínica útil.

Diferencias cognitivas y conductuales de las demencias degenerativas primarias, el DCL y personas sanas en el proceso de envejecimiento. Resultados del estudio NeuroDemenPsia.

Onandia I.

VIII Jornadas de Neuropsicología. Madrid, 6 y 7 de marzo de 2015. Comunicación oral.

Objetivo: El objetivo de este estudio es comparar la cognición y la funcionalidad en personas con deterioro cognitivo ligero (MCI) y las diferentes demencias degenerativas primarias: Enfermedad de Alzheimer (EA), demencia por cuerpos de Lewy (DCL) y demencia frontotemporal (DFT), en estadios leves o moderados. Este estudio se enmarca dentro del proyecto "NeuroDemenPsia" por el que se pretenden dibujar los perfiles psicológicos y neuropsicológicos de las diferentes demencias neurodegenerativas primarias.

Método: Se extraen de este proyecto 129 pacientes a los que se les administra el MMSE como cuestionario de medida cognitiva global, y el GDS como medida funcional. Se demuestra el apareamiento según sexo y edad en la muestra obtenida.

Resultados: Se muestran diferencias significativas entre grupos a nivel cognitivo ($\chi^2(4)=65,359;p<.001$) y funcional ($\chi^2(4)=71,573;p<.001$). EA y DFT presentan un mayor deterioro funcional, al igual que sucede a nivel cognitivo. Encontramos, igualmente, que existe una correlación negativa alta entre el índice funcional y la puntuación GDS ($r=-.720;p<.001$), al tiempo que, como ya han descrito otros muchos autores, existe una relación en el mismo sentido pero moderada entre la edad y la puntuación del MMSE ($r=-.390;p<.001$). Los sujetos sanos tienen diferencias significativas con todas las demencias, tanto en funcionalidad como en cognición.

Conclusiones: Las diferentes demencias confieren desigualdades en cuanto a funcionalidad y cognición desde el mismo momento de empezar a padecerlas y cualquiera que sea el estadio en el que se encuentren. De manera particular, la EA y la DFT confieren un mayor deterioro en estas áreas, mientras que el MCI provoca menores decrecimientos, como es lógico. Además, la funcionalidad y la cognición tienen una importante relación entre sí, al igual que sucede con la edad que influye sobre ambas, pudiendo ser inferido el estado funcional a partir de instrumentos cognitivos. La edad también se ha visto importante a la hora de inferir tanto el resultado cognitivo como el funcional, consistente con otros autores. Las personas con MCI tienen una capacidad funcional y cognitiva levemente deteriorada.



CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD (CVRS) Y DETERIORO COGNITIVO. RESULTADOS PARCIALES DEL ESTUDIO “NEURODEMENPSIA”

Iban Onandia Hinchado

Psicólogo, Universidad de Deusto

Txikerra, 2 ;C.P.:48.340, Amorebieta-Etxano (España).

Tlfno: 645813584

psicología.amorebieta@gmail.com

Fecha de recepción: 20 de Septiembre de 2013

Fecha de admisión: 12 de Noviembre de 2013

ABSTRACT

Aim: Analyze Health Related Quality of Life (HRQoL) in Primary Degenerative Dementias-PDD- (Alzheimer's Disease-AD-, Lewy Body Dementia-LBD-, and Frontotemporal Dementia-FTD-), Mild Cognitive Impairment-MCI- and people without cognitive impairment. **Method:** 122 people incidentally explored: 21 subjects with LBD, 12 FTD, 32 AD, 35 MCI and 22 controls. SF-12(v.2), MMSE and GDS are used. We compare our punctuations with two main validations. **Results:** The mean of the PSC is 46,28 and of the MSC is 52,29. We obtain remarkable low punctuations in General Health (38,80). In 55-64 and 75 age ranges, both of those components have higher punctuation than Spanish validation, and in the 65- 74 age range we can see a better one in PSC but a lower one in MSC. We find differences between PDD and controls in MSC. There are differences between PPDs. There are no correlations among summaries and age and MMSE. Differences based on gender. **Conclusions:** Low global perception in dementias about HRQoL, more noticeable in General Health, PSC and MSC. The age has influence in PDD's. Each one have a special profile, specially LBD. These variables are useful to analyze dementia's clinical practices.

Key words: Dementia, HRQL, quality of life, patient rated outcomes, SF-12.

RESUMEN

Objetivo: Analizar CVRS en DDP (Enfermedad de Alzheimer -EA-, Demencia por cuerpos de Lewy -DCL- y Demencia Frontotemporal -DFT-), deterioro cognitivo ligero (MCI) y personas sin deterioro cognitivo (SDC). **Método:** 122 participantes incidentales: 21 DCL, 12 DFT, 32 EA, 35 MCI y 22 SDC. DDP en estadios leves- moderados según la escala GDS. Usamos SF-12(v.2), MMSE y



GDS. Se comparan índices de CVRS con dos validaciones del SF-12(v.2). Resultados: El valor medio del CSF es 46,28 y del CSM 52,59. Bajas puntuaciones notables en la escala SG. Constatamos diferencias entre DDP y control en CSM. Diferencias inter-DDP. No hay correlaciones entre CS y edad y MMSE, aunque existen diferencias según el sexo. Conclusiones: Baja percepción global de CVRS en demencias, notable en SG, CSF y CSM. La edad influye cuando se trata de DDP. Cada DDP un perfil especial de CVRS. El sexo también provoca diferencias. CVRS como variable útil en clínica.

Estudios recientes demuestran gran utilidad de la CVRS en el ámbito de la intervención clínica con personas con demencia. Varios estudios recientes también confirman la validez de este tipo de medidas en estas patologías, sobre todo en personas con deterioro cognitivo incipiente. La edad se ve relacionada con la CVRS, igual que las demencias, lo que supone otra variable a controlar.

Con todo ello, el objetivo del presente estudio es el de medir esta variable en personas con demencias degenerativas primarias y llevar a cabo una comparativa con respecto a personas con deterioro cognitivo ligero y sin deterioro cognitivo seleccionados incidentalmente. Evidenciamos la utilidad y necesidad de medición, así como la especial idiosincrasia de la CVRS en demencias.

Palabras clave: Calidad de Vida Relacionada con la Salud, Demencia, Calidad de vida, medidas centradas en el paciente, SF-12

INTRODUCCIÓN

Las demencias constituyen trastornos con una gran heterogeneidad, a saber de la diferente afectación en conducta, insight, juicio y síntomas tales como la psicosis, la ansiedad y la depresión (Banerjee et al., 2009).

La Organización Mundial de la Salud define la Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) como la percepción personal con respecto a su propia posición vital en relación a sus logros, expectativas, estándares y preocupaciones (Sartorius, 1990). Existen tres niveles de medición de la CVRS: Mediante instrumentos específicos para el trastorno que se quiere estudiar, hallando perfiles de salud genéricos o mediante estudios usados para el cálculo del coste- utilidad (Włodarczyk, Brodaty y Hawthorne, 2004). Hasta la fecha, la mayoría de estudios llevados a cabo sobre la materia han centrado sus esfuerzos en analizar a nivel conceptual la CVRS en demencias, así como en estudiar las propiedades psicométricas de los instrumentos desarrollados (Banerjee et al., 2009). Aunque éstos se encuentran en fase incipiente, ya han evidenciado la existente relación entre la CVRS y variables clínicas como la cognición, limitación en las Actividades de la Vida Diaria (AVD), trastornos conductuales, depresión o la carga en el cuidador (Banerjee et al., 2009). Por consiguiente, y debido a la amplitud de síntomas que generan las demencias, cada día existe más consenso en torno a la necesidad de medir variables y constructos tales como la CVRS, que deben ser medidas y tenidas en consideración en igual medida que aquellas relacionadas con la cognición y la conducta (Rabins y Black, 2007; Whitehouse, 2000). La dificultad implícita en medir esta variable estriba en la dependencia de ésta sobre la habilidad comunicativa para transmitir sus impresiones al evaluador, así como en la tendencia a ser complaciente del sujeto que se valora (Włodarczyk et al., 2004). Las mediciones de la CVRS ayudan no sólo a la hora de analizar el impacto de la enfermedad en los pacientes, sino también con el fin de objetivar los efectos de la intervención.

Existen actualmente dudas acerca de la validez de usar medidas genéricas de calidad de vida en demencias, ya que no están específicamente validadas para éstas (Ettema, Dröes, de Lange, Mellenbergh y Ribbe, 2005; Silberfeld, Ruedan, Krahn y Naglie, 2002). En los últimos 10 años el conocimiento en esta área ha crecido, de forma que los estudios muestran que se pueden obtener datos de CVRS usando tanto registros subjetivos como medidas proxy (Brod, Stewart, Sands y Walton, 1999; Logsdon, Gibbins, McCurry y Teri, 2002; Smith et al., 2005). Los instrumentos desarrollados hasta la fecha, son rápidos y sencillos de aplicar, habiendo sido usados en una amplia variedad de grupos de



casos de muy diferentes características (Banerjee et al., 2009). El National Institute for Health and Clinical Excellence demuestra (NICE, 2006) la mejora en la CVRS y su utilidad en la intervención en demencias. Otros autores (Small et al., 1997; Winblad et al., 2001) observaron anteriormente la importancia de redefinir el éxito del tratamiento para poder incorporar otros parámetros del estilo de vida del paciente, siendo añadidos a la medición de la función cognitiva, como las actividades de la vida diaria, la conducta, la sobrecarga del cuidador, la CVRS o el uso de recursos. Schwartz (2013) en su reciente tesis ya enfatizaba no sólo la necesidad de usar este tipo de medidas en el diseño de los servicios que podría requerir una persona con déficit cognitivo en el ingreso en una residencia, sino también su utilidad a la hora de establecer la prioridad en la intervención. Para esto han de cumplirse algunos criterios, como una puntuación del MMSE mayor de 10 puntos, aunque la puntuación de este test no correlacione con la auto-percepción de la CVRS ni con informes de cuidadores (Fuh y Wang, 2006; Logsdon et al., 2002; Vogel, Mortensen, Hasselbalch, Andersen y Waldemar, 2006). La edad también modifica en demencias esta variable (Banerjee et al., 2006).

La CVRS está influida por la aparición de trastornos conductuales, a saber de test de cuidadores profesionales como familiares, pero no según los de pacientes, lo que evidencia un impacto diferente en estos trastornos o una disminución de la capacidad de insight (Banerjee et al., 2006 y 2009; Hoe, Hancock, Livingston y Orrell, 2006; Logsdon et al., 2002). También ha demostrado ser sensible a trastornos depresivos (Logsdon et al., 2002; Smith et al., 2005) y depresión y ansiedad (Banerjee et al., 2006), de forma que mejorar la CVRS provoca mejorar la depresión y la capacidad de comunicación (Woods et al., 2006). Las puntuaciones del autoinforme de pacientes podían predecirse por la depresión y la ansiedad, culpables de un 34% de la varianza, mientras que la opinión que dan los cuidadores profesionales se asocia sólo con trastornos de conducta, provocando el 43% de la varianza (Banerjee et al., 2006; Hoe et al., 2006; Samus et al., 2005 y 2006; Thomas et al., 2006). Los efectos de estas variables no son puntuales, manteniéndose en el tiempo y disminuyendo la CVRS. En un longitudinal de reportes del proxy al cargo del paciente durante largo tiempo, las puntuaciones caían en dos años de seguimiento, con un efecto d de Cohen de 0,36 y la mitad de los sujetos analizados no sufrían variación o mejoraban, evidenciando que aun incrementándose la severidad de la demencia no hay nada que sea inevitable en la CVRS (Lyketsos et al., 2003). El único predictor fue la menor puntuación en la línea base.

La autonomía en las Actividades de la Vida Diaria, básicas o instrumentales, afectan a la CVRS, pudiendo influir más que el propio decline cognitivo, aunque en mayor medida en informes de cuidadores (Karlavish, Lu, Logsdon, Whitehouse y Aisen, 2004). Cuando se trabaja en la rápida intervención en este área pueden mejorarse mucho más las puntuaciones en personas con niveles basales bajos (Banerjee et al., 2007; Zimmerman et al., 2005). Implementando una terapia de estimulación cognitiva en formato grupal se veían mejoras respecto al grupo control (Spector et al., 2003) y manteniéndolas mejoraron del punto inicial al segundo punto, pero luego bajaban conforme las puntuaciones del MMSE descendían (Orrell et al., 2005). Las mujeres se benefician más de la intervención, aunque los hombres sin tratamiento rinden peor (Woods et al., 2006).

Cuando se comparan las puntuaciones de Calidad de Vida en patologías crónicas, la demencia obtiene las mejores puntuaciones. No resulta así si se tienen en cuenta variables sociodemográficas, siendo la que más descenso experimenta. Además, la CV es una variable que decae con avanzadas edades, al tiempo que las demencias se desarrollan también en edades tardías (Esteban y Peña et al., 2010).

El tipo de demencia también influye en las puntuaciones de CVRS, provocando diferencias con mayores deterioros en la demencia por Cuerpos de Lewy -DCL- (Banerjee et al., 2009).

El objetivo del presente estudio es comparar la CVRS de las personas con demencia respecto la población SDC, así como comparar los diferentes perfiles de CVRS entre las DDPs. Se espera encontrar diferentes perfiles de CVRS intergrupales e intra-DDP.



MÉTODO

Este estudio consta de 122 participantes escogidos incidentalmente y subdivididos en 5 grupos: (a) 32 personas diagnosticadas de Enfermedad de Alzheimer-EA-; (b) 21 personas diagnosticadas de Demencia por Cuerpos de Lewy-DCL-, y (c) 12 personas diagnosticadas de Demencia Fronto-Temporal-DFT- y (d) 35 personas diagnosticadas de deterioro cognitivo ligero-MCI-. Además disponemos del grupo control: (e) 22 personas sin deterioro cognitivo-SDC-. Las personas que acuden a la consulta del neurólogo y cumplen los criterios de inclusión son animados a participar voluntariamente en el estudio NEURODEMENPSIA, en el que se llevan a cabo mediciones transversales de variables psicológicas y neuropsicológicas. Los criterios de inclusión: (1) Padecer un deterioro cognitivo por demencia degenerativo- primaria (EA, DCL, DFT), o por un deterioro cognitivo ligero sin demencia(MCI), siendo éstos últimos pacientes aquellos que padecen un deterioro cognitivo leve o moderado objetivado. Los grupos de demencias tienen una puntuación moderada, según el GDS (puntuaciones 3 ó 4- Reisberg et al., 1982). Así mismo, también se establece un grupo de personas sin deterioro cognitivo (SDC) o "Grupo control", que están dentro de un rendimiento normal según los test administrados (por encima de -2 desviaciones estándar de la media) y obtienen 1-2 puntos en la escala GDS (Reisberg et al., 1982). (2) Las personas con EA deben cumplir los criterios diagnósticos de NINCDS-ADRDA (Dubois et al., 2007); DCL criterios del DLB International Workshop (McKeith et al. 2005); DFT los criterios diagnósticos del Work Group Frontotemporal Dementia and Pick's Disease (McKhann et al., 2001). Los sujetos con MCI deben estar dentro de los criterios de la SEN (Robles, Del Ser, Alom, Peña Casanova, y grupo asesor del GNCD de la SEN, 2002) y una puntuación de 3 en el GDS. (3) Todos deben haber sido diagnosticados por un neurólogo del centro de salud ambulatorio de la comarca del Gran Bilbao. (4) Consentimiento informado y autorización expresa escrita del sujeto y de su cuidador.

Los criterios de exclusión seguidos para el presente estudio: (1) Padecer enfermedades que conlleven deterioro de funciones intelectuales como infecciones cerebrales, ACV, enfermedades degenerativas encefálicas, trastornos psiquiátricos o presentar enfermedades que afecten a la funcionalidad e impidan la realización del estudio (sordera, ceguera...), comprobadas mediante la historia clínica del paciente y chequeo de un neurólogo. (2) También se excluyen aquellas personas que no disponen de un acompañante-informador que pueda responder como cuidador habitual.

La CVRS es medida mediante el cuestionario SF-12(v.2), elaborado por Ware (2002) y que incluye 8 factores o subescalas (Función Física -FF-, Rol Físico -RF-, Dolor Corporal -DC-, Salud General -SG-, Vitalidad -VIT-, Función Social -FS-, Rol Emocional -RE- y Salud Mental -SM-) y 2 componentes sumarios (físico -CSF- y mental -CSM-). La estimación de las dimensiones y componentes sumario se hizo con el método estándar que utiliza el algoritmo con las medias, desviaciones estándar y pesos factoriales de la población general americana (Ware, 2002), resultando directamente puntuaciones tipificadas comparables. Los coeficientes de validez (test-retest) fueron de 0.89 y 0.76 en los sumarios físico y mental, respectivamente.

RESULTADOS

Todos los grupos han sido apareados en variables sociodemográficas: Sexo ($\chi^2=4.005$; $p=.405$), edad ($\chi^2=1.961$; $p=.161$), años de escolarización ($\chi^2=4.947$; $p=.084$) y antecedentes familiares con DDP (madre con demencia, $\chi^2=3.112$; $p=.539$; padre, $\chi^2=6.009$; $p=.198$; hermanos, $\chi^2=0.911$; $p=.923$; tío paterno, $\chi^2=3.881$; $p=.422$; tío materno, $\chi^2=1.330$; $p=.856$; abuelo paterno, $\chi^2=2.549$; $p=.636$; abuelo materno, $\chi^2=3.487$; $p=.480$; cónyuge, $\chi^2=5.367$; $p=.252$; primo materno, $\chi^2=2.896$; $p=.575$ ni paterno, $\chi^2=4.970$; $p=.290$).

En un análisis de la regresión en el que introducimos como modelo la edad ($\beta=0.246$; $p=.012$) y grado de deterioro cognitivo ($\beta=0.187$; $p=.054$) observamos que se explica el 36% de la varianza en el CSM; el 53% de la varianza si tomamos como referencia los grupos con algún grado de dete-



rioro cognitivo con el modelo de edad ($\beta=0,288$; $p=.010$) y deterioro cognitivo ($\beta=0,210$; $p=.057$).

Si llevamos a cabo un análisis de las diferencias existentes entre grupos con deterioro cognitivo respecto a sujetos sin deterioro cognitivo (SDC) en la CVRS, observamos diferencias estadísticamente significativas en Función Física ($t=-2.141$; $p=.037$), Rol Físico ($t=-2.049$; $p=.037$) y Salud General ($t=-2.155$; $p=.038$). Iguales diferencias se ven cuando suprimimos el grupo con MCI del análisis en Función Física ($t=-2.090$; $p=.040$) y la Salud General ($t=-2.898$; $p=.006$), pero no así en Rol Físico, más afectado en personas con MCI ($t=-1,827$; $p=.072$).

Posteriormente, obtenemos las puntuaciones de las diferentes demencias:

Tabla 1.- Puntuaciones índices medias baremados según pesos americanos (Ware, 2002) y las de la validación española (2) (Monteagudo, Hernano y Palomar, 2011).

	Muestra (DE)	(2)todas edades	Media EA (DE)	Media DCL(DE)	Media DFT(DE)	Media MCI(DE)	Media SDC(DE)
F. Física	48,44 (11,46)	-	51,13 (12,73)	39,90 (16,36)	45,99 (14,08)	46,47 (14,11)	51,31 (8,43)
Rol Físico	47,43 (13,70)	-	50,83 (10,82)	42,29 (11,91)	46,04 (14,36)	48,63 (11,84)	51,78 (6,88)
Dolor Corp.	51,35 (11,84)	-	54,58 (7,87)	47,76 (13,82)	50,16 (12,91)	49,95 (13,58)	52,81 (10,77)
Salud Gnrl	38,80 (10,49)	-	38,95 (9,09)	34,18 (12,37)	34,27 (8,58)	40,87 (11,37)	42,49 (8,38)
Vitalidad	56,49 (13,32)	-	58,76 (11,81)	55,3 (14,56)	58,53 (12,77)	52,19 (15,31)	59,64 (10,13)
F. Social	51,60 (11,48)	-	53,73 (8,2)	50 (12,8)	51,52 (9,5)	50,03 (13,81)	52,44 (11,93)
Rol Emoc.	48,52 (12,86)	-	52,76 (7,63)	40,7 (19,02)	47,29 (13,99)	48,84 (13,02)	49,72 (7,96)
Salud Ment.	51,15 (12,11)	-	52,16 (11,32)	49,91 (11,77)	48 (12,75)	50,74 (14,02)	53,46 (10,24)
CS Físico	46,28 (12,22)	48,6 (10,6)	48,66 (12)	40,48 (13,34)	44,23 (13,14)	46,01 (12,06)	49,78 (9,78)
CS Mental	52,59 (10,47)	53,6 (10,7)	54,71 (9,33)	50,65 (11,41)	51,9 (11,26)	51,28 (11,56)	53,76 (9,07)

El valor medio del CSF en los grupos con demencias es de 46,28 puntos y el CSM de 52,59 puntos. Del mismo modo, existen notables bajas puntuaciones en la escala SG (38,80). Si ponemos nuestro foco de atención en los componentes sumarios, observamos que existen diferencias estadísticamente significativas entre las diferentes demencias en el físico ($\chi^2=7.245$; $p=.027$), pero no así en el mental ($\chi^2=1.395$; $p=.498$). La DCL obtiene las puntuaciones más bajas en ambos. Pormenorizando este análisis observamos diferencias significativas en Función Física ($\chi^2=9.873$; $p=.007$), Rol Físico ($\chi^2=7.884$; $p=.019$) y Rol Emocional ($\chi^2=8.263$; $p=.016$), siendo la DCL la de menor puntuación.

No observamos correlaciones estadísticamente significativas entre componentes sumarios y edad y MMSE. La edad sí ejerce influencia sobre puntuaciones MMSE ($r=-.371$; $p=.002$).

Diferencias entre las DDPs y sujetos control sólo en CSF ($\chi^2=9.232$; $p=.050$).

Existen diferencias según sexo en el índice de Salud Mental ($t=-2.505$; $p=.014$), teniendo las mujeres media más baja ($66,23\pm 27,03$) que hombres ($78,49\pm 21,88$) y, por ende, en CSM ($t=-1.958$; $p=.050$) donde mujeres ($50,54\pm 10,85$), nuevamente, puntúan más bajo que hombres ($54,72\pm 10,34$).



CONCLUSIONES Y DISCUSIÓN.

El CSF obtenido es inferior a ambas muestras comparativas, así como el CSM es superior a la americana (Ware, 2002) pero inferior a la española (Monteagudo et al., 2011). Esto denota una baja autopercepción de CVRS en demencias, sobre todo en la Salud General y en perfiles generales de deterioro físico. Esto muestra que las demencias no sólo suponen deterioro a nivel cognitivo, sino también a nivel físico, lo que puede estar reforzándose por la comorbilidad que éstas suelen tener añadida.

Llaman la atención algunas puntuaciones que, a priori, cabría esperar en niveles bajos, como pudieran ser la Vitalidad (por el “golpe” emocional que este tipo de patologías pudieran causar en el propio paciente) y el Componente Sumario Mental (por la afectación mental de las demencias), pero que se objetivan incluso por encima de las validaciones de referencia e incluso a la par de nuestra muestra de personas sin deterioro cognitivo. Esto puede deberse a que la muestra que manejamos es una muestra con un deterioro cognitivo leve o moderado, y que disponen de suficiente capacidad para sobrecompensar, disimular o incluso no aceptar la patología que padecen en un grado incipiente y moderado. En consecuencia, los informes llevados a cabo por el propio paciente resultan de mucha importancia, pero es necesario combinar la información que éste da con la que pudiera aportar algún proxy, de cara a calibrar la ajustada valoración de la CVRS en el mismo paciente, no sin antes investigar también más en esta área.

Además, existen perfiles especiales de CVRS en las demencias, sobre todo en la DCL donde se ven factores con una menor puntuación, probablemente debido a sus síntomas físicos limitantes (McKeith, 2007). También existen perfiles diferenciales por padecer deterioro cognitivo. La edad ejerce un efecto idiosincrásico en las demencias, debido a la avanzada edad, que modifica las puntuaciones de CVRS (Banerjee et al., 2006). De esta forma, el sexo también genera diferencias, sobre todo en la salud mental, acorde con Woods y colaboradores (2006).

Por otro lado, el deterioro cognitivo per se provoca una bajada sustancial en la CVRS, ya que las personas con MCI también acusan un descenso significativo de estas puntuaciones por debajo de la población normal en el componente físico (por influencia de la Función Física) y en la Salud General, lo que nos lleva a extrapolar la intervención sobre la CVRS a personas con un incipiente deterioro cognitivo. Esto contraviene a Karlawish y sus colaboradores (2004), ya que en nuestra muestra el grado de deterioro funcional es escaso y se comprueba un notable efecto del deterioro cognitivo.

De igual manera, se reafirma la importancia de utilizar este tipo de variables para asesorar en la intervención del deterioro cognitivo acorde con Schwartz (2013), aunque se debe tener en cuenta no sólo el tipo de demencia que el sujeto padece sino el grado de deterioro cognitivo que ésta le genera, así como el sexo y la edad. De esta forma, las mujeres se verán más beneficiadas de tratamientos o intervenciones cuya referencia es la CVRS y que, en general, estén relacionados con la Salud Mental. Todo esto supone una completa reestructuración de la forma de hacer hasta hoy en día, donde los aspectos más importantes siempre son aquellos exclusivamente relacionados con el deterioro cognitivo, quizás por el hecho de ser constructos fácilmente medibles y para que los que ya existen en la actualidad numerosos instrumentos sólidamente validados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- Banerjee, S., Smith, S.C., Lamping, D.L., Harwood, R.H., Foley, B., Smith, P.,..., Knapp, M. (2006). Quality of life in dementia: More than just cognition. An analysis of associations with quality of life in dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 77, 146-148. doi:10.1136/jnnp.2005.072983.
- Banerjee, S., Willis, R., Matthews, D., Contell, F., Chan, J., Murray, J. (2007). Improving the quality of care for mild to moderate dementia: An evaluation of the Croydon Memory Service Model. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 22, 782-788. doi:10.1002/gps.1741



- Banerjee, S., Samsi, Kritika, Petrie, C.D., Alvir, J., Treglia, M., Schwam, E.M., del Valle, M.(2009). What do we know about quality of life in dementia? A review of the emerging evidence on the predictive and explanatory value of disease specific measures of health related quality of life in people with dementia. *International Journal of geriatric psychiatry*, 24, 15-24. doi:10.1002/gps.2090
- Brod, M., Stewart, A., Sands, L., Walton, P.(1999). Conceptualization and measurement of quality of life in dementia: The Dementia Quality of Life instrument (DQoL). *The Gerontologist*, 39, 25-35. doi:10.1093/geront/39.1.25
- Dubois, B., Feldman, H.H., Jacova, C., DeKosky, S.T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J.,...Scheltens, P.(2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *The Lancet Neurology*, 6, 734-746. doi:10.1016/S1474-4422(07)70178-3
- Esteban y Peña, M.M., Hernandez, V., Fernández, X., Gil de Miguel, A., Rodríguez, M., López de Andrés, A., Jiménez- García, R.(2010). Self- perception of health status, mental health and quality of life among adults with diabetes residing in a metropolitan area. *Diabetes & Metabolism*, 36, 305-311. doi:10.1016/j.diabet.2010.02.003
- Ettema, T.P., Dröes, R.M., de Lange, J., Mellenbergh, G.J., Ribbe, M.W.(2005). A review of quality of life instruments used in dementia. *Quality of life Research*, 14, 675-686. doi:10.1007/s11136-004-1258-0
- Fuh, J., Wang, S.(2006). Assessing quality of life in Taiwanese patients with Alzheimer's Disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 21, 103-107. doi:10.1002/gps.1425
- Hoe, J., Hancock, G., Livingston, G., Orrell, M.(2005). Quality of life of people with dementia in residential care homes. *The British Journal of Psychiatry*, 188, 460-464. doi:10.1192/bjp.bp.104.007658.
- Karlawish, J., Lu, M., Logsdon, R., Whitehouse, P., Aisen, P.(2004). How much do 12 month changes in cognition and function influence changes in mild to moderate AD patients and caregivers ratings of patient quality of life? *Neurobiology of Aging*, 25(Suppl. 2), 324.
- Logsdon, R.G., Gibbins, L.E., McCurry, S.M., Teri, L.(2002). Assessing quality of life in older adults with cognitive impairments. *Psychosomatic Medicine*, 64, 510-519.
- Lyketsos, C.G., González- Salvador, T., Chin, J.J., Baker, A., Black, B., Rabins, P.(2003). A follow- up study of change in quality of life among persons with dementia residing a long- term care facility. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 18, 275-281.
- McKeith, I.G., Dickson, D.W., Lowe, J., Emre, M., O'Brien, J.T., Feldman, H.,...Consortium on DLB.(2005). Diagnosis and management of dementia with Lewy Bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*, 65, 1863-1872. doi:10.1212/01.wnl.0000187889.17253.b1
- McKeith, I.G.(2007). Dementia with Lewy Bodies. *Handbook of Clinical Neurology*, 84, 531-548. doi:10.1016/S0072-9752(07)84060-7.
- McKhann, G.M., Albert, M.S., Grossman, M., Miller, B., Dickson, D., Trojanowski, J.Q., Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease.(2001) Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: report of the Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. *Archives of Neurology*, 58, 1803-1809. doi:10.1001/pubs.Arch Neurol.-ISSN-0003-9942-58-11-nsa10000
- Monteagudo, O., Hernando, L., Palomar, J.A.(2011). Normas poblacionales referencia de la versión española del SF-12v.2 para región de Murcia. *Gaceta Sanitaria*, 25, 50-61.
- NICE(2006). Donepezil, Galantamine, Rivastigmine (Review) and Memantine for the treatment of Alzheimer's Disease. TAG, 111. NICE: London.
- Orrell, M., Spector, A., Thorgrimsen, S., Woods, B.(2005). A pilot study examining the effectiveness of maintenance Cognitive Stimulation Therapy (MCST) for people with dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 20, 446-451. doi:10.1002/gps.1304



- Rabins, P.V., Black, B.(2007). Measuring quality of life in dementia: Purposes, goals, challenges and progress. *International Psychogeriatrics*, 19, 401-407. doi:10.1017/S1041610207004863
- Reisberg, B., Ferris, S.H., de Leon, M.J., Crook, T.(1982). Global Deterioration Scale (GDS), *American Journal of Psychiatry*, 139:1136-1139
- Robles, A., Del Ser, T., Alom, J., Peña Casanova, J., grupo asesor del GNCD de la SEN.(2002). Propuesta de criterios para el diagnóstico clínico del deterioro cognitivo ligero. La demencia y la enfermedad de Alzheimer. *Neurología*, 17, 17-32.
- Samus, Q.M., Rosenblatt, A., Steele, C., Baker, A., Harper, M., Brandt, J.,..., Lyketsos, C.G.(2005). The association of neuropsychiatric symptoms and environment with quality of life in assisted living residents with dementia. *The Gerontologist*, 45(Special issue 1), 19-26.
- Samus, Q.M., Rosenblatt, A., Onyike, C., Steele, C., Baker, A., Harper, M., Brandt, J.,..., Lyketsos, C.G.(2006). Correlates of caregiver- related quality of life in assisted living: the Maryland Assisted Living Study. *The journals of Gerontology: Psychologic science*, 61, 311-314.
- Sartorius, N.(1990). A WHO method for the assessment of health- related quality of life (WHOQoL). En S. Walker, R. Rosser (Eds.). *Quality of Life Assessment: Key issues in the 1990s*. (p.201-207). Kluwer Academic Publishers: Dordrecht.
- Schwartz, L.B.(2013). The importance of health- related quality of life in persons with cognitive impairment. The John's Hopkins University, Baltimore, US.
- Silberfeld, M., Rueda, S., Krahn, M., Naglie, G.(2002). Content validity for dementia of three generic preference based health related quality of life instruments. *Quality of Life Research*, 11, 71-79. doi:10.1023/A:1014406429385
- Smith, S.C., Lamping, D.L., Banerjee, S., Harwood, R., Foley, B., Smith, P.,..., Knapp, M.(2005). Measurement of health-related quality of life for people with dementia: Development of a new measure of a new instrument (DEMQOL) and an evaluation of current methodology. *Health Technology Assessment*, 9, 10. doi:10.3310/hta9100.
- Small, G.W., Rabins, P.V., Barry, P.P., Buckholtz, N.S., Dekosky, S.T., Ferris, S.H.,..., Tune, L.E.(1997). Diagnosis and treatment of Alzheimer disease and related disorders: Consensus statement of the American Association for Geriatric Psychiatry, the Alzheimer's Association, and the American Geriatrics Society. *The Journal of the American Medical Association*, 278, 1363-1371. doi:10.1001/jama.1997.03550160083043.
- Spector, A., Thorgrimsen, S., Woods, B., Royan, L., Davies, S., Butterworth, M., Orrell, M.(2003). Efficacy of an evidence- based cognitive stimulation therapy programme for people with dementia: Randomised controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*, 183, 248-254. doi:10.1192/03-23.
- Thomas, P., Lalloue, F., Preux, P.M., Hazif- Thomas, C., Pariel, S., Inscale, R.,..., Clement, J.P.(2006). Dementia patients' caregivers quality of life: The PIXEL study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 21, 50-56. doi:10.1002/gps.1422
- Vogel, A., Mortensen, E.L., Hasselbalch, S.G., Andersen, B.B., Waldemar, G.(2006). Patient versus informant reported quality of life in the earliest phases of Alzheimer's Disease. *International Journal of Geriatric of Psychiatry*, 21, 1132-1138. doi:10.1002/gps.1619.
- Ware, J.E., Kosinski, M., Turner-Bowker, D.M., Gandek, B.(2002). How to Score Version 2 of the SF-12v2® Health Survey (With a Supplement Documenting SF-12® Health Survey). Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated.
- Whitehouse, P.J.. (2000). Harmonisation of dementia drug guidelines (United States and Europe): A report of the International Working Group for the Harmonization of Dementia Drug Guidelines. *Alzheimer Disease and Association Disorders*, 14(Supl 1): 119-122.
- Winblad, B., Brodaty, H., Gauthier, S., Morris, J.C., Orgogozo, J.M., Rockwood, K., ..., Wilkinson, D. (2001). Pharmacotherapy of Alzheimer's disease: Is there a need to redefine treatment success? *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 16, 653-666. doi:10.1002/gps.496



- Włodarczyk, J.H., Brodaty, H., Hawthorne, G. (2004). The relationships between quality of life, Mini-Mental State Examination, and the Instrumental Activities of Daily Living in patients with Alzheimer's Disease. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 39, 25-33. doi:10.1016/j.archger.2003.12.004
- Woods, B., Thorgrimsen, S., Spector, A., Royan, L., Orrell, M.(2006). Improved quality of life and cognitive stimulation therapy in dementia. *Aging Mental Health*, 10, 219-226. doi:10.1080/13607860500431652
- Zimmerman, S., Sloane, P.D., Williams, C.S., Reed, P.S., Preisser, J.S., Eckert, J.K.,..., Dobbs, D. (2005). Dementia care and quality of life in assisted living and nursing homes. *Gerontologist*, 45(Special Issue 1), 133-146. doi:10.1093/geront/45.suppl_1.133



International Journal of Developmental and Educational Psychology

Familia y educación: aspectos positivos

INFAD, año XXV
Número 2 (2013 Volumen 1)

© INFAD y sus autores
ISSN 0214-9877



CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD (CVRS): DIFERENTES PERCEPCIONES DEL PACIENTE CON DETERIORO COGNITIVO Y SU CUIDADOR. RESULTADOS PARCIALES DEL ESTUDIO “NEURODEMENPSIA”.

Iban Onandia Hinchado

Psicólogo, Universidad de Deusto
Amorebieta-Etxano (España).

Tlfno: 645813584

psicología.amorebieta@gmail.com

Fecha de recepción: 2 de Septiembre de 2013

Fecha de admisión: 2 de Noviembre de 2013

ABSTRACT

Aim: Analyze Health Related Quality of Life (HRQoL) among people with Primary Degenerative Dementias -PDD- (Alzheimer's Disease –AD-, Lewy Body Dementia –LBD-, and Frontotemporal Dementia –FTD-), Mild Cognitive Impairment –MCI- and people without cognitive impairment, in comparison with its proxies. **Methods:** 122 people with PDD (and proxy): 21 LBD, 12 FTD, 32 AD, 35 MCI and 22 control. Mild or moderate dementias according to GDS. SF-12 (v.2), MMSE and GDS are used. We compare CVRS index among patients and proxies using Intraclass Correlations Coefficients (ICC) and Pearson's, Snedecor's F also. **Results:** Patients and proxies differ in several subscales and in Mental Component Summary. In healthy people there are no differences. Moderate or good ICC in some subscales. Age correlates small and negatively with General Health's discrepance. The older, more Social Function and General Health, in proxy's view. No correlations between summaries and age and MMSE. The gender causes differences. **Conclusions:** Good concordance but some differences. Reliable measures by proxy, but better if based in physical features (in dementias, not in healthies). Gender and age have to keep in mind by altering proxy's judgement. HRQoL reaffirmed as clinical useful variable.

Key words: Dementia, HRQL, quality of life, proxy, SF-12

RESUMEN

Objetivo: Analizar CVRS en las Demencias Degenerativas Primarias (Enfermedad de Alzheimer -EA-, Demencia por cuerpos de Lewy -DCL- y Demencia Frontotemporal -DFT-), deterioro cognitivo ligero (MCI) y personas sin deterioro cognitivo (SDC), tanto por el propio paciente como por su proxy, y sus diferencias. **Método:** 122 participantes (y sus cuidadores): 21 DCL, 12 DFT, 32 EA, 35 MCI y 22 SDC. DDP en estadios leves- moderados según la escala. Usamos SF-12(v.2), MMSE y GDS. Comparamos índices de CVRS, realizándose Correlaciones Intraclass (CCI) y Pearson, y F



Snedecor. Se aparean todos los grupos en las variables sociodemográficas. Resultados: Ambos grupos difieren significativamente en varias subescalas, así como en CSM. En SDC no hay diferencias. En muchas escalas existe un CCI moderado o bueno. La edad sólo correlaciona de manera negativa y leve con la discrepancia en Salud General ($r = -.198; p = .037$). A mayor edad, más SG ($r = .232; p = .014$) y Función Social ($r = .193; p = .042$) perciben los proxy, aunque con correlaciones débiles. Conclusiones: Buena concordancia, aunque algunas diferencias. Podríamos obtener medidas fiables por el cuidador, pero debe basarse en componentes físicos (sólo en demencias, no en sanos). Se han de tener en cuenta el sexo y la edad, ya que alteran el juicio tanto del paciente como del proxy. CVRS se reafirma como variable clínica útil.

Pese a los numerosos estudios contradictorios acerca de si se deben usar medidas de personas con demencias o si en estos casos es más válido recurrir a medidas de proxies, en el presente artículo observamos que ambas guardan una gran relación y existen notables acuerdos a la hora de ver medidas de CVRS. Esto ocurre sobre todo en medidas más físicas de la CVRS debido con gran probabilidad a la tendencia de pacientes con estas patologías a sobrecompensar sus déficits y esconderlos, aunque la merma en el insight también pudiera tener influencia. Además, algunos estudios muestran la tendencia de los proxies a proyectar su propia CVRS en la del paciente con demencia, lo que también pudiera estar teniendo lugar en los acuerdos que observamos.

Sea como fuere, se reafirma la validez de medidas de CVRS en el caso de las demencias, así como la necesidad de que éstas sean medidas atendiendo a ambas partes: Paciente y cuidadores. Al fin y al cabo, estas medidas resultan ser complementarias y mutuamente necesarias.

Palabras clave: Calidad de Vida Relacionada con la Salud, Demencia, Calidad de vida, proxy, SF12.

INTRODUCCIÓN

En los últimos 10- 15 años las demencias han sido objeto de muchos estudios con tratamientos que mejoran el estado cognitivo, provocan el retraso en la aparición de síntomas los más severos, maximizan el funcionamiento diario de los pacientes y reducen trastornos conductuales. No obstante, pese a la amplia variedad de acercamientos a la mejora de los pacientes con demencia éstas han sido modestas (Logsdon, Gibbins, McCurry y Teri, 2002). Además, han ido surgiendo retos y nuevos focos de atención en torno no sólo al paciente con demencia, sino también su entorno (Gwyther, 1997). Variables como la Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) son imprescindibles en el abordaje integral.

La Organización Mundial de la Salud define la CVRS como la percepción personal con respecto a su propia posición vital en relación a sus logros, expectativas, estándares y preocupaciones (Sartorius, 1990). Existen tres niveles de medición de la CVRS: Mediante instrumentos específicos para el trastorno que se quiere estudiar, hallando perfiles de salud genéricos o mediante estudios usados para el cálculo del coste- utilidad (Włodarczyk et al., 2004). Hasta la fecha, la mayoría de estudios llevados a cabo sobre la materia han centrado sus esfuerzos en analizar a nivel conceptual la CVRS en demencias, así como en estudiar las propiedades psicométricas de los instrumentos desarrollados, evidenciando la relación entre la CVRS y variables clínicas como la cognición, limitación en Actividades de la Vida Diaria (AVD), trastornos conductuales, depresión o carga en el cuidador (Banerjee et al., 2009). Por consiguiente, y debido a la amplitud de síntomas que generan las demencias, cada día existe más consenso en torno a la necesidad de medir variables y constructos tales como la CVRS, que deben ser medidas y tenidas en consideración en igual medida que aquellas relacionadas con la cognición y la conducta (Rabins y Black, 2007; Whitehouse, 2000). La dificultad implícita en medir esta variable estriba en la dependencia de ésta sobre la habilidad comunicativa para transmitir sus impresiones al evaluador, así como en la tendencia a ser complaciente del



sujeto que se valora (Włodarczyk et al., 2004). Las mediciones de la CVRS ayudan no sólo a la hora de analizar el impacto de la enfermedad en los pacientes, sino también con el fin de objetivar los efectos de la intervención (Schwartz, 2013). Este mismo autor enfatiza no sólo la necesidad de usar este tipo de medidas en el diseño de los servicios y recursos que puede requerir una persona con déficit cognitivo en el ingreso a una residencia, sino también la utilidad de la CVRS a la hora de establecer la necesidad o no de una intervención urgente o no urgente.

La puntuación del MMSE no correlaciona con la auto-percepción de la CVRS ni con informes de cuidadores (Logsdon et al., 2002; Vogel, Mortensen, Hasselbalch, Andersen y Waldemar, 2006). La edad modifica sustancialmente la CVRS en las demencias, así como los trastornos conductuales (Banerjee et al., 2006 y 2009). En éste, en los pacientes, no se halla efecto alguno, lo que lleva a creer que el impacto de la enfermedad se vive diferente según el rol, y/o que el deterioro de la capacidad de insight lo limita sobremanera (Banerjee et al., 2006; Logsdon et al., 2002). Otras variables que afectan a la CVRS: El sexo (Woods et al., 2006); trastornos conductuales -pero sólo según los informes del proxy- (Banerjee et al., 2006), depresivos (Logsdon et al., 2002) o ansiosos (Banerjee et al., 2006) cuyos síntomas, al ser tratados, mejoran consecuentemente la CVRS (Woods et al., 2006) y la funcionalidad (Karlavish, Lu, Logsdon, Whitehouse y Aisen, 2004). El tipo de demencia también influye en las puntuaciones de CVRS, provocando diferencias con mayores deterioros en la demencia por Cuerpos de Lewy-DCL- (Banerjee et al., 2009). Los efectos de estas se mantienen en el tiempo y disminuyen la CVRS, y también se evidencia que aun incrementándose la severidad de la demencia no hay nada que sea inevitable en la CVRS, siendo el único predictor fue la menor puntuación en la línea base (Lyketsos et al., 2003).

Cuando se trabaja en la rápida intervención en este área pueden mejorarse mucho más las puntuaciones en personas con niveles basales bajos (Banerjee et al., 2007; Zimmerman et al., 2005). Implementando una terapia de estimulación cognitiva en formato grupal se ven mejoras respecto al grupo control (Spector et al., 2003) y manteniéndolas mejoran del inicio a un segundo punto, pero luego bajan con las puntuaciones del MMSE (Orrell et al., 2005). Las mujeres se benefician más de la intervención, aunque los hombres sin tratamiento rinden peor (Woods et al., 2006).

Cuando se comparan las puntuaciones de Calidad de Vida en patologías crónicas, la demencia obtiene las mejores puntuaciones. No resulta así si se tienen en cuenta variables sociodemográficas, siendo la que más descenso experimenta. Además, la CV es una variable que decae con avanzadas edades, al tiempo que las demencias se desarrollan también en edades tardías (Esteban y Peña et al., 2010). El tipo de demencia también influye en las puntuaciones de CVRS, provocando diferencias con mayores deterioros en la demencia por Cuerpos de Lewy-DCL- (Banerjee et al., 2009).

Siendo subjetivas las variables de CVRS, suponen retos metodológicos a la hora de ser analizadas en patologías y trastornos que afectan a esa capacidad (insight), relacionada con la incapacidad emocional/afectiva, cognitiva y la tendencia a distorsionar la realidad (Włodarczyk et al., 2004). Muchos estudios han incidido en la necesidad de que este tipo de medidas vengan dadas por la opinión de los cuidadores, aunque otros concluyen que pueden verse sesgadas y es preferible el uso de informes de los pacientes (Herrman, Hawthorne y Thomas, 2002; Winblad et al., 2001). Los estudios sugieren que este tipo de mediciones son posibles en los casos de demencias leves o moderadas, aunque resulta claro que los proxies, sean cuidadores profesionales o cuidadores informales, tienen diferente opinión. Se han hallado asociaciones consistentes entre las medidas de proxies y el deterioro cognitivo, la limitación en las actividades, la depresión y la agitación (Sloane et al., 2005). En los pacientes estas asociaciones no tuvieron lugar. Algunas características del proxy (sobrecarga, depresión en cuidadores familiares, educación y el apoyo en cuidadores profesionales) influyen sobre su percepción de la CVRS del paciente, siendo inferior al de las personas con demencia (Vogel et al., 2006). Aunque a menudo se asevera que esto puede deberse a la poca capacidad de com-



prensión de la realidad por parte de las personas con demencia y/o el alto nivel crítico de los cuidadores, Evans y Huxley (2005) postulan que se debe a que la demencia es un proceso de adaptación a una discapacidad donde se va graduando y ajustando las expectativas y las respuestas de cambio. De hecho, esta discrepancia no sólo se ha visto en el caso de las demencias. Albrecht y Devlieger (1999) ya acuñaron el término “paradoja de la discapacidad” para referirse al hecho de que la mitad de las personas que padecen discapacidades refieren una calidad de vida buena o incluso excelente. En el caso de los cuidadores de personas con demencias, que no pasa en otras patologías, la cronicidad y la evolución prolongada de éstas, unido a su mal pronóstico, provocan un inusitado estrés que hace que este fenómeno no se dé (Clipp y George, 1993). Una forma de minimizar el impacto de este aspecto a la hora de responder a cuestionarios de CVRS sería indicándole que debe responder como si fuera la propia persona con demencia (Karlavish et al., 2001). Ambos parecen conformar maneras complementarias de ver la CVRS (Banerjee et al., 2009).

En los últimos 10 años los estudios muestran que se pueden obtener datos de CVRS usando registros subjetivos y de proxies de medidas de CVRS específicas en la demencia (Logsdon et al., 2002; Smith et al., 2005). Los instrumentos de medida son rápidos y sencillos de usar, habiendo sido testados en una amplia variedad de casuísticas y situaciones (Banerjee et al., 2009). El National Institute for Health and Clinical Excellence asevera y demuestra la mejora en la medida de la CVRS y su utilidad en la intervención en el caso de las demencias (NICE, 2006). (Winblad et al., 2001) Es importante redefinir el éxito del tratamiento para poder incorporar parámetros del estilo de vida del paciente.

El objetivo del presente estudio es comparar lo que informan los cuidadores de las personas con demencia con lo que informan los propios pacientes, esperando observar, según la literatura científica en la materia, numerosos desacuerdos entre ambos.

MÉTODO

Este estudio consta de 122 participantes escogidos incidentalmente y subdivididos en 5 grupos: (a)32 personas diagnosticadas de Enfermedad de Alzheimer-EA-; (b)21 personas diagnosticadas de Demencia por Cuerpos de Lewy-DCL-, y (c)12 personas diagnosticadas de Demencia Fronto-Temporal-DFT- y (d)35 personas diagnosticadas de deterioro cognitivo ligero-MCI-. Además disponemos del grupo control: (e)22 personas sin deterioro cognitivo-SDC-. Las personas que acuden a la consulta del neurólogo y cumplen los criterios de inclusión son animados a participar voluntariamente en el estudio NEURODEMENPSIA, en el que se llevan a cabo mediciones transversales de variables psicológicas y neuropsicológicas. Los criterios de inclusión: (1) Padecer un deterioro cognitivo por demencia degenerativo- primaria (EA, DCL, DFT), o por un deterioro cognitivo ligero sin demencia(MCI), siendo éstos últimos pacientes aquellos que padecen un deterioro cognitivo leve o moderado objetivado. Los grupos de demencias tienen una puntuación moderada, según el GDS (puntuaciones 3 ó 4- Reisberg et al., 1982). Así mismo, también se establece un grupo de personas sin deterioro cognitivo (SDC) o “Grupo control”, que están dentro de un rendimiento normal según los test administrados (por encima de -2 desviaciones estándar de la media) y obtienen 1-2 puntos en la escala GDS (Reisberg et al., 1982). (2)Las personas con EA deben cumplir los criterios diagnósticos de NINCDS-ADRDA (Dubois et al., 2007); DCL criterios del DLB International Workshop (McKeith et al. 2005); DFT los criterios diagnósticos del Work Group Frontotemporal Dementia and Pick’s Disease (McKhann et al., 2001). Los sujetos con MCI deben estar dentro de los criterios de la SEN (Robles, Del Ser, Alom, Peña Casanova, y grupo asesor del GNCD de la SEN, 2002) y una puntuación de 3 en el GDS. (3)Todos deben haber sido diagnosticados por un neurólogo del centro de salud ambulatorio de la comarca del Gran Bilbao. (4)Consentimiento informado y autorización expresa escrita del sujeto y de su cuidador.

Los criterios de exclusión seguidos para el presente estudio: (1)Padecer enfermedades que conlleven deterioro de funciones intelectuales (infecciones cerebrales, ACV, enfermedades degenerati-



vas encefálicas, trastornos psiquiátricos) o presentar enfermedades que afecten a la funcionalidad e impidan la realización del estudio (sordera, ceguera...). (2) También se excluyen los que no disponen de un proxy.

La CVRS es medida mediante el cuestionario SF-12(v.2) que incluye 8 dimensiones ("Función Física"-FF-, "Rol Físico"-RF-, "Dolor Corporal"-DC-, "Salud General"-SG-, "Vitalidad"-VIT-, "Función Social"-FS-, "Rol Emocional"-RE- y "Salud Mental"-SM-) y 2 componentes sumarios (físico-CSF- y mental-CSM-). La estimación de las dimensiones y componentes sumario se hizo con el método estándar que utiliza el algoritmo con las medias, desviaciones estándar y pesos factoriales de la población general americana resultando directamente puntuaciones tipificadas comparables (Ware, 2002).

Comparamos la CVRS de las personas con demencia con respecto al juicio que emiten sus propios cuidadores habituales (proxy). Para ello, obtenemos Coeficientes de Correlación Intraclass (CCI) y de correlación de Pearson, así como t de Student para comparar grupos clínico y control.

RESULTADOS

Los grupos clínicos han sido apareados en variables sociodemográficas: Sexo ($\chi^2=4.005$; $p=.405$), edad ($\chi^2=1.961$; $p=.161$), años de escolarización ($\chi^2=4.947$; $p=.084$) y antecedentes familiares con DDP (madre con demencia, $\chi^2=3.112$; $p=.539$; padre, $\chi^2=6.009$; $p=.198$; hermanos, $\chi^2=0.911$; $p=.923$; tío paterno, $\chi^2=3.881$; $p=.422$; tío materno, $\chi^2=1.330$; $p=.856$; abuelo paterno, $\chi^2=2.549$; $p=.636$; abuelo materno, $\chi^2=3.487$; $p=.480$; cónyuge, $\chi^2=5.367$; $p=.252$; primo materno, $\chi^2=2.896$; $p=.575$ ni paterno, $\chi^2=4.970$; $p=.290$).

En un análisis de la regresión en el que introducimos como modelo la edad ($\beta=0.218$; $p=.031$) y deterioro cognitivo ($\beta=0.275$; $p=.007$) se explica el 60% de la varianza de la opinión del cuidador en el CSM. En el CSF la regresión de este modelo no resulta significativa.

Tabla 1.- Diferencias en la discrepancia entre pacientes con deterioro cognitivo y su proxy y personas sanas (SDC) y su proxy.

	Con deterioro □ (SD)	SDC □ (SD)	t	p
F Física	0,23(0,86)	0,45(1,14)	-0,850	403
Rol Físico	0,66 (2,70)	-0,32(1,59)	2,204	.032
Dolor Corporal	0,23(0,91)	0,14(0,89)	0,449	654
Salud General	0,01(1,03)	-0,27(0,99)	1,165	247
Vitalidad	0,56(1,35)	-0,09(1,51)	1,967	.005
F. Social	0,40(1,12)	0,09(1,51)	1,080	283
Rol Emocional	0,83(2,96)	-0,31(1,73)	2,384	.021
Salud Mental	0,22(2,18)	-0,27(1,96)	0,974	332
CS Físico	0,16(0,83)	0,15(0,88)	0,054	957
CS Mental	0,40(1,04)	-0,24(1,14)	2,526	.013



Como podemos observar, existen diferencias en las discrepancias en varias subescalas en consonancia a si el paciente objeto de análisis es SDC o padece deterioro cognitivo. De esta forma, las variables mentales por norma general provocan más discrepancias diferenciales (representado sobre todo en el componente sumario mental).

Igualmente, con el fin de observar en qué grado están de acuerdo cada uno de los dos grupos con sus respectivos proxies y en qué subescalas con el fin de compararlos con las diferencias en la discrepancia que presentan ambos grupos, llevamos a cabo un análisis por medio de los CCI, resultando la siguiente tabla:

Tabla 2.- Acuerdos entre paciente y cuidador (CCI).

	Demencias	Sanos
	CCI	CCI
F. Física	,812*	,368**
Rol Físico	,610*	,610*
Dolor Corporal	,725*	,572*
Salud General	,483*	,407**
Vitalidad	,574*	,074
F. Social	,606*	-,021
Rol Emocional	,406*	,214
Salud Mental	,397*	,366**
CS Físico	,766*	,574*
CS Mental	,609*	,224

*p= 01; **p= 05

En muchas escalas existen CCI “moderados” o “buenos” -Fleiss (1986)-, sobre todo en personas con deterioro cognitivo, quienes tienen un mayor número de factores con acuerdo, y éstos son de mayor intensidad que los de SDC. Vemos que en el caso de personas con demencia, los acuerdos llegan más en escalas más visibles y palpables (FF, RF, DC y, consecuentemente, en el componente sumario físico) que en las propiamente mentales. Los pocos acuerdos alcanzados en SDC evidencian un mayor acuerdo también en éstas que en las mentales.

CONCLUSIONES Y DISCUSIÓN

Observamos que, atendiendo a la proporción de varianza explicada por las variables edad y deterioro cognitivo en la opinión de los cuidadores los cuidadores no sólo valoran el CVRS del paciente, sino que también tienen en cuenta e influye sobremanera la edad del paciente y su grado de deterioro cognitivo. Por tanto, aquí se evidencia la primera prueba de que la objetividad del cuidador no es tal y éste proyecta su propia percepción subjetiva no sólo sobre lo que el paciente representa para él, sino probablemente también de sus propios esquemas cognitivos y principios acerca de constructos y variables como la edad y el déficit cognitivo y su funcionamiento en los ciclos vitales. Todo esto sucede no sólo en personas con demencia, sino también en las de SDC, lo que nos hace pensar que es una tendencia general a la hora de medir la CVRS. Así, sería recomendable llevar a cabo más investigaciones en detalle de cómo se dan esas proyecciones, con el fin de poder medir las variables que pudieran extraer ese contenido subjetivo en el propio cuidador e intentar controlarlas



y mejorar la medición de la CVRS dotándole de mecanismos que controlen el efecto de éstas, con el fin de que esta variable incluso pueda ser replicada en otros proxies del mismo paciente o sujeto diana.

El grado de acuerdo es fuerte en el caso de personas con demencias, por lo que las medidas centradas en el paciente resultan fiables y vienen a coincidir en gran medida a lo que sus propios cuidadores, quienes mejor pueden llegar a conocer al paciente, refieren sobre ellos. No obstante, para que esta fiabilidad tenga una mayor potencia, los tipos de variables más idóneas para ser recogidas mediante el autoinforme han de ser preferiblemente físicas, ya que éstas ganan en acuerdo entre ambos puntos de vista. Sea como fuere, queda demostrada la complementariedad de ambos sujetos a la hora de asesorar en la CVRS, de acuerdo con Banerjee y sus colaboradores (2009).

Por otro lado, observamos la poca concordancia existente entre SDC y su proxy, lo que nos sugiere un más que posible infradiagnóstico de muchas patologías, sobre todo de aquellas que afectan a la capacidad cognitiva y, específicamente, al insight. Este es el caso de las demencias, por lo que es probable que alguna o alguna de las personas de nuestra muestra SDC y, por extensión de la población general, pudieran estar camufladas como personas sin ningún grado de deterioro cognitivo y, tal y como pasa en las demencias, se haya sobrecompensando sus déficits bajo el efecto de la "paradoja de la discapacidad" acuñado por Albrecht y Devlieger (1999).

Los hallazgos llevados a cabo en el presente estudio suponen una reafirmación de la utilidad de medidas de CVRS y la necesidad de tenerlas en cuenta en el ámbito clínico, así como en la intervención. Igualmente, queda de manifiesto la necesidad de tener en cuenta en igual medida tanto la percepción del proxy como la del propio paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Albrecht, G.L., Devlieger, P.J.(1999). The disability paradox: High quality of life against odds. *Social Science and Medicine*, 48, 977-988. doi:10.1016/S0277-9536(98)00411-0
- Banerjee, S., Smith, S.C., Lamping, D.L., Harwood, R.H., Foley, B., Smith, P.,..., Knapp, M.(2006). Quality of life in dementia: More than just cognition. An analysis of associations with quality of life in dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 77, 146-148. doi: 10.1136/jnnp.2005.072983.
- Banerjee, S., Willis, R., Matthews, D., Contell, F., Chan, J., Murray, J.(2007). Improving the quality of care for mild to moderate dementia: An evaluation of the Croydon Memory Service Model. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 22, 782-788. doi:10.1002/gps.1741
- Banerjee, S., Samsi, Kritika, Petrie, C.D., Alvir, J., Treglia, M., Schwam, E.M., del Valle, M.(2009). What do we know about quality of life in dementia? A review of the emerging evidence on the predictive and explanatory value of disease specific measures of health related quality of life in people with dementia. *International Journal of geriatric psychiatry*, 24, 15-24. doi:10.1002/gps.2090
- Clipp, E.P., George, L.K.(1993). Dementia and cancer: A comparison of spouse caregivers. *Gerontologist*, 37, 157-167. doi:10.1093/geront/33.4.534
- Dubois, B., Feldman, H.H., Jacova, C., DeKosky, S.T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J.,...,Scheltens, P.(2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *The Lancet Neurology*, 6, 734-746. doi:10.1016/S1474-4422(07)70178-3
- Esteban y Peña, M.M., Hernandez, V., Fernández, X., Gil de Miguel, A., Rodríguez, M., López de Andrés, A., Jiménez- García, R.(2010). Self- perception of health status, mental health and quality of life among adults with diabetes residing in a metropolitan area. *Diabetes & Metabolism*, 36, 305-311. doi:10.1016/j.diabet.2010.02.003



- Evans, S., Huxley, P.(2005). Adaptation, response shift and quality of life ratings in mentally well and unwell groups. *Quality of Life Research*, 14, 1719-1732. doi:10.1007/s11136-005-1742-1.
- Fleiss, J.L.(1986). The design and analysis of clinical experiments. New York: Wiley.
- Gwyther, L.P.(1997). The perspective of the person with Alzheimer disease: which outcomes matter in early to middle stages of dementia? *Alzheimer disease and associated disorders*, 11(Suppl 6), 18-24.
- Herrman, H., Hawthorne, G., Thomas, R.(2002). Quality of life assessment in people living with psychosis. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 37, 510-518. doi:10.1007/s00127-002-0587-y
- Karlawish, J.H, Casarett, D., Klocinski, J., Clark, C.M.(2001). The relationship between caregivers' global ratings of Alzheimer's disease patients' quality of life, disease severity, and the caregiving experience. *Journal of the American Geriatric Society*, 49, 1066-1070. doi:10.1046/j.1532-5415.2001.49210.x
- Karlawish, J., Lu, M., Logsdon, R., Whitehouse, P., Aisen, P.(2004). How much do 12 month changes in cognition and function influence changes in mild to moderate AD patients and caregivers ratings of patient quality of life? *Neurobiology of Aging*, 25(Suppl. 2), 324.
- Logsdon, R.G., Gibbins, L.E., McCurry, S.M., Teri, L.(2002). Assessing quality of life in older adults with cognitive impairments. *Psychosomatic Medicine*, 64, 510-519.
- Lyketsos, C.G., González- Salvador, T., Chin, J.J., Baker, A., Black, B., Rabins, P.(2003). A follow- up study of change in quality of life among persons with dementia residing a long- term care facility. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 18, 275-281.
- McKeith, I.G., Dickson, D.W., Lowe, J., Emre, M., O'Brien, J.T., Feldman, H.,... Consortium on DLB.(2005). Diagnosis and management of dementia with Lewy Bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*, 65, 1863-1872. doi:10.1212/01.wnl.0000187889.17253.b1
- McKhann, G.M., Albert, M.S., Grossman, M., Miller, B., Dickson, D., Trojanowski, J.Q.: Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease.(2001) Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: report of the Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. *Archives of Neurology*, 58, 1803-1809. doi:10-1001/pubs.Arch Neurol.-ISSN-0003-9942-58-11-nsa10000
- NICE (2006). Donepezil, Galantamine, Rivastigmine (Review) and Memantine for the treatment of Alzheimer's Disease. TAG, 111. NICE: London.
- Orrell, M., Spector, A., Thorgrimsen, S., Woods, B. (2005). A pilot study examining the effectiveness of maintenance Cognitive Stimulation Therapy (MCST) for people with dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 20, 446-451. doi:10.1002/gps.1304
- Rabins, P.V., Black, B.(2007). Measuring quality of life in dementia: Purposes, goals, challenges and progress. *International Psychogeriatrics*, 19, 401-407. doi:10.1017/S1041610207004863
- Reisberg, B., Ferris, S.H., de Leon, M.J., Crook, T.(1982). Global Deterioration Scale (GDS), *American Journal of Psychiatry*, 139:1136-1139
- Robles, A., Del Ser, T., Alom, J., Peña Casanova, J., grupo asesor del GNCD de la SEN (2002). Propuesta de criterios para el diagnóstico clínico del deterioro cognitivo ligero. La demencia y la enfermedad de Alzheimer. *Neurología*, 17, 17-32.
- Sartorius, N.(1990). A WHO method for the assessment of health- related quality of life (WHOQoL). En S. Walker, R., Rosser(Eds.). *Quality of Life Assessment: Key issues in the 1990s*. (p.201-207). Kluwer Academic Publishers: Dordrecht.
- Schwartz, L.B.(2013). The importance of health- related quality of life in persons with cognitive impairment. The John's Hopkins University, Baltimore, US.
- Sloane, P.D., Zimmerman, S., Williams, C.S., Reed, P.S., Gill, K.S., Preisser, J.S.(2005). Evaluating the quality of life of long- term care residents with dementia. *The Gerontologist*, 45(Special Issue 1), 37-49. doi:10.1093/geront/45.suppl_1.37



- Smith, S.C., Lamping, D.L., Banerjee, S., Harwood, R., Foley, B., Smith, P.,..., Knapp, M.(2005). Measurement of health-related quality of life for people with dementia: Devolepment of a new measure of a new instrument (DEMQOL) and an evaluation of current methodology. *Health Technology Assessment*, 9, 10. doi:10.3310/hta9100.
- Spector, A., Thorgrimsen, S., Woods, B., Royan, L., Davies, S., Butterworth, M., Orrell, M.(2003). Efficacy of an evidence- based cognitive stimulation therapy programme for people with dementia: Randomised controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*, 183, 248-254. doi:10.1192/03-23.
- Vogel, A., Mortensen, E.L., Hasselbalch, S.G., Andersen, B.B., Waldemar, G.(2006). Patient versus informant reported quality of life in the earliest phases of Alzheimer's Disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 21, 1132-1138. doi:10.1002/gps.1619.
- Ware, J.E., Kosinski, M., Turner-Bowker, D.M., Gandek, B.(2002). *How to Score Version 2 of the SF-12v2® Health Survey (With a Supplement Documenting SF-12® Health Survey)*. Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated.
- Whitehouse, P.J..(2000). Harmonisation of dementia drug guidelines (United States and Europe): A report of the International Working Group for the Harmonization of Dementia Drug Guidelines. *Alzheimer Disease and Association Disorders*, 14(Supl 1): 119-122.
- Winblad, B., Brodaty, H., Gauthier, S., Morris, J.C., Orgogozo, J.M., Rockwood, K.,..., Wilkinson, D.(2001). Pharmacotherapy of Alzheimer's disease: Is there a need to redefine treatment success? *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 16, 653-666. doi:10.1002/gps.496
- Wlodarczyk, J.H., Brodaty, H., Hawthorne, G. (2004). The relationships between quality of life, Mini-Mental State Examination, and the Instrumental Activities of Daily Living in patients wit Alzheimer's Disease. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 39, 25-33. doi:10.1016/j.achger.2003.12.004
- Woods, B., Thorgrimsen, S., Spector, A., Royan, L., Orrell, M. (2006). Improved quality of life and cognitive stimulation therapy in dementia. *Aging Mental Health*, 10, 219-226. doi:10.1080/13607860500431652
- Zimmerman, S., Sloane, P.D., Williams, C.S., Reed, P.S., Preisser, J.S., Eckert, J.K., ..., Dobbs, D. (2005). Dementia care and quality of life in assited living and nursing homes. *Gerontologist*, 45, 133-146. doi:10.1093/geront/45.suppl_1.133



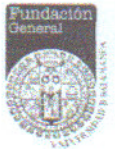
International Journal of Developmental and Educational Psychology

Familia y educación: aspectos positivos

INFAD, año XXV
Número 2 (2013 Volumen 1)

© INFAD y sus autores
ISSN 0214-9877

centro virtual sobre el envejecimiento



home » BLOG » ¿PERCIBEN IGUAL LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD C...

RSS Twitter Facebook LinkedIn YouTube Búsqueda

EL PROYECTO

FORMACIÓN ONLINE

OBSERVATORIO

BLOG

EVENTOS

CENTROS Y ORGANIZACIONES

CONCURSOS

FORO

PRENSA



BLOG

03/04/14

¿PERCIBEN IGUAL LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD (CVRS) EL PACIENTE CON DETERIORO COGNITIVO Y SU CUIDADOR PRINCIPAL? RESULTADOS DEL ESTUDIO "NEURODEMENPSIA"

0 comentarios añadir comentario

VOLVER



TEMAS

Investigación (9)

Testimonios (29)

Legal (16)

Terapias E Iniciativas (41)

Social (68)

Actualidad (41)

Entrevista (27)

Colaboradores (91)

Actividades (40)

Hacia la incertidumbre Por
papá Síntomas ejercicios Clara
Díaz mayores Demencias
Rebecca Ley familiares
cuidadores
envejecimiento Ejaso
memoria El Taller de mis
Memorias
Alzheimer
comunicación envejecimiento activo
demencia Eva Martínez David
Hilfiker

Pese a los numerosos estudios contradictorios acerca de si se deben usar medidas de personas con demencias o si en estos casos es más válido recurrir a medidas de proxies, en el presente artículo observamos que ambas guardan una gran relación y existen notables acuerdos a la hora de ver medidas de CVRS. Esto ocurre sobre todo en medidas más físicas de la CVRS debido con gran probabilidad a la tendencia de pacientes con estas patologías a sobrecompensar sus déficits y esconderlos, aunque la merma en el insight también pudiera tener influencia. Además, algunos estudios muestran la tendencia de los proxies a proyectar su propia CVRS en la del paciente con demencia, lo que también pudiera estar teniendo lugar en los acuerdos que observamos.

El método incluye 21 con Demencia por Cuerpos de Lewy (DCL), 12 con Demencia frontotemporal (DFT), 32 EA, 35 con deterioro cognitivo ligero (MCI) y 22 sin deterioro cognitivo (SDC). DDP en estadios leves- moderados según la escala GDS. Usamos SF-12(v.2), MMSE y GDS. Comparamos índices de CVRS, realizándose Correlaciones Intraclass (CCI) y Pearson, y F Snedecor. Se aparean todos los grupos en las variables sociodemográficas.

Observamos que, atendiendo a la proporción de varianza explicada por las variables edad y deterioro cognitivo en la opinión de los cuidadores los cuidadores no sólo valoran el CVRS del paciente, sino que también tienen en cuenta e influye sobremanera la edad del paciente y su grado de deterioro cognitivo. Por tanto, aquí se evidencia la primera prueba de que la objetividad del cuidador no es tal y éste proyecta su propia percepción subjetiva no sólo sobre lo que el paciente representa para él, sino probablemente también de sus propios esquemas cognitivos y principios acerca de constructos y variables como la edad y el déficit cognitivo y su funcionamiento en los ciclos vitales. Todo esto sucede no sólo en personas con demencia, sino también en las de SDC, lo que nos hace pensar que es una tendencia general a la hora de medir la CVRS. Así, sería recomendable llevar a cabo más investigaciones en detalle de cómo se dan esas proyecciones, con el fin de poder medir las variables que pudieran extraer ese contenido subjetivo en el propio cuidador e intentar controlarlas y mejorar la medición de la CVRS dotándole de mecanismos que controlen el efecto de éstas, con el fin de que esta variable incluso pueda ser replicada en otros proxies del mismo paciente o sujeto diana.

El grado de acuerdo es fuerte en el caso de personas con demencias, por lo que las medidas centradas en el paciente resultan fiables y vienen a coincidir en gran medida a lo que sus propios cuidadores, quienes mejor pueden llegar a conocer al paciente, refieren sobre ellos. No obstante, para que esta fiabilidad tenga una mayor potencia, los tipos de variables más idóneas para ser recogidas mediante el autoinforme han de ser preferiblemente físicas, ya que éstas ganan en acuerdo entre ambos puntos de vista. Sea como fuere, queda demostrada la complementariedad de ambos sujetos a la hora de asesorar en la CVRS, de acuerdo con Banerjee y sus colaboradores (2009).

Por otro lado, observamos la poca concordancia existente entre SDC y su proxy, lo que nos

por CREA: Blog del CRE de Alzheimer :

RESULTADOS PARCIALES DEL ESTUDIO «NEURODEMENCIA»

Calidad de Vida Relacionada con la Salud: Diferentes percepciones del paciente con deterioro cognitivo y su cuidador

IBAN ONANDIA HINCHADO | PSICÓLOGO DE LA UNIVERSIDAD DE DEUSTO

Pese a los numerosos estudios contradictorios acerca de si se deben usar medidas de personas con demencias o si en estos casos es más válido recurrir a medidas de proxies, en el presente artículo observamos que ambas guardan una gran relación y existen notables acuerdos a la hora de ver medidas de Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS). Esto ocurre sobre todo en medidas más físicas de la CVRS debido con gran probabilidad a la tendencia de pacientes con estas patologías a sobrecompensar sus déficits y ocultarlos, aunque la merma en el *insight* también pudiera tener influencia. Además, algunos estudios muestran la tendencia de los proxies a proyectar su propia CVRS en la del paciente con demencia, lo que también pudiera estar teniendo lugar en los acuerdos que observamos.

El estudio incluye 21 pacientes con demencia por Cuerpos de Lewy, 12 con frontotemporal, 32 con Alzheimer, 35 con deterioro cognitivo ligero y 22 sin deterioro cognitivo. Las demencias degenerativas primarias (DDP) analizados se encuentran en estadios leves- moderados, según la escala GDS. Usamos el SF-12(v.2), MMSE y GDS. Comparamos índices de CVRS, realizándose Correlaciones Intradase (CCI) y Pearson, y F de Snedecor. Se aparean todos los grupos en las variables sociodemográficas.

Observamos que, atendiendo a la proporción de varianza explicada por las variables edad y deterioro cognitivo, los cuidadores no sólo valoran la CVRS del paciente, sino que también tienen en cuenta (e influye sobremanera) la edad del paciente y su grado de deterioro cognitivo. Por tanto, aquí hallamos la primera prueba de que la objetividad del cuidador no es tal, y que éste proyecta su propia percepción subjetiva no sólo sobre lo que el paciente representa para él, sino probablemente también desde sus propios esquemas cognitivos y principios acerca de constructos y variables, como la edad y el déficit cognitivo y su funcionamiento en los ciclos vitales. Todo esto sucede no sólo en las personas con demencia, sino también en las SDC, lo que nos hace pensar que es una tendencia general a la hora de medir la CVRS. Así, sería recomendable llevar a cabo más investigaciones sobre cómo se dan esas proyecciones, con el fin de poder medir las variables que pudieran extraer ese contenido subjetivo en el propio cuidador e intentar controlarlas y mejorar la medición de la CVRS, dotándole de mecanismos que controlen el efecto de éstas, con el fin de que esta variable incluso pueda ser replicada en otros proxies del mismo paciente.

El grado de acuerdo es severo en el caso de las personas con demencia, por lo que las medidas centradas en el paciente resultan fiables y vienen a coincidir en gran medida a lo que responden sus propios cuidadores que son quienes mejor pueden llegar a conocer al paciente. No obstante, para que esta fiabilidad tenga una mayor potencia, los tipos de variables más idóneas para ser recogidas mediante el autoinforme han de ser preferiblemente físicas, ya que éstas ganan en acuerdo entre ambos puntos de vista. Sea como fuere, queda demostrada la complementariedad de ambos puntos de vista a la hora de asesorar la CVRS, de acuerdo con Banerjee y sus colaboradores (2009).

Por otro lado, observamos la poca concordancia existente entre SDC y su proxy, lo que nos sugiere un más que posible infradiagnóstico de muchas patologías, sobre todo de aquellas que afectan a la capacidad cognitiva y, específicamente, al *insight*. Este es el caso de las demencias, por lo que es probable que alguna o alguna de las personas de nuestra muestra SDC y, por extensión de la población general, pudieran estar camufladas entre las personas sin ningún grado de deterioro cognitivo y, tal y como pasa en las demencias, se halle sobrecompensando sus déficits bajo el efecto de la «paradoja de la discapacidad» acuñado por Albrecht y Devlieger (1999).

Los hallazgos llevados a cabo en el presente estudio suponen una reafirmación de la utilidad de medidas de CVRS y la necesidad de tenerlas en cuenta en el ámbito clínico, así como en la intervención. Igualmente, queda de manifiesto la necesidad de tener en cuenta en igual medida tanto la percepción del proxy como la del propio paciente.



ARTÍCULOS RELACIONADOS

- Calidad de vida relacionada con la salud y deterioro cognitivo. Resultados parciales del estudio «Neurodemencia»

Etiquetas: blog, cuidador, deterioro cognitivo, salud

Ficheros Adjuntos:

Artículo discrepancias en INFAD.pdf (188,7K) - Descargar

Enviado por Admin CREA on 10 marzo 2014, 9:03

por CREA: Blog del CRE de Alzheimer :

Calidad de vida relacionada con la salud y deterioro cognitivo. Resultados parciales del estudio «Neurodemenpsia»

IBAN ONANDIA HINCHADO | PSICÓLOGO DE LA UNIVERSIDAD DE DEUSTO

Estudios recientes demuestran la gran utilidad de la Calidad de Vida relacionada con la Salud (CVRS) en el ámbito de la intervención clínica con personas con demencia. Otras investigaciones actuales también confirman la validez de este tipo de medidas en estas patologías, sobre todo en personas con deterioro cognitivo incipiente. La edad también se ve relacionada con la CVRS.

A partir de esta idea, el objetivo del presente estudio es el de medir esta variable en personas con demencias degenerativas primarias y llevar a cabo una comparativa con respecto a personas con deterioro cognitivo ligero y sin deterioro cognitivo seleccionadas incidentalmente. Evidenciamos la utilidad y necesidad de medición, así como la especial idiosincrasia de la CVRS en demencias.

Comparamos 122 participantes incidentales: 21 con demencia por Cuerpos de Lewy, 12 con demencia frontotemporal, 32 con alzheimer, 35 con deterioro cognitivo ligero y 22 sin deterioro cognitivo, todas demencias degenerativas primarias en estadios leves-moderados según la escala GDS. Usamos el cuestionario SF-12(v.2), el MMSE y la puntuación GDS para los análisis. También se comparan los índices de CVRS con dos validaciones del SF-12(v.2): La original americana de Ware y una española de Vilagut.

Existe una baja autopercepción de CVRS en demencias, sobre todo en la Salud General y en perfiles generales de deterioro físico. Esto muestra que las demencias también suponen deterioro a nivel físico, lo que puede estar reforzándose por la comorbilidad que éstas suelen tener añadida.

Llaman la atención algunas puntuaciones que, a priori, cabría esperar en niveles bajos, como pudieran ser la Vitalidad (por el "golpe" emocional que este tipo de patologías pudieran causar en el propio paciente) y el Componente Sumario Mental (por la afectación mental de las demencias), pero que se objetivan incluso por encima de las validaciones de referencia e incluso a la par de nuestra muestra de personas sin deterioro cognitivo. Esto puede deberse a que la muestra que manejamos es una muestra con un deterioro cognitivo leve o moderado, y que disponen de suficiente capacidad para sobrecompensar, disimular o incluso no aceptar la patología que padecen en un grado incipiente y moderado. En consecuencia, los informes llevados a cabo por el propio paciente resultan de mucha importancia, pero es necesario combinar la información que éste da con la que pudiera aportar algún proxy, de cara a calibrar la ajustada valoración de la CVRS en el mismo paciente, no sin antes investigar también más en esta área.

Además, existen perfiles especiales de CVRS en las demencias, sobre todo en la demencia por Cuerpos de Lewy, donde se ven factores con una menor puntuación, probablemente debido a sus síntomas físicos limitantes (McKeith, 2007). También existen perfiles diferenciales por padecer deterioro cognitivo. La edad ejerce un efecto idiosincrásico en las demencias, debido a la avanzada edad, que modifica las puntuaciones de CVRS (Banerjee et al., 2006). De esta forma, el sexo también genera diferencias, sobre todo en la salud mental, acorde con Woods y colaboradores (2006).

Por otro lado, el deterioro cognitivo per se provoca una bajada sustancial en la CVRS, ya que las personas con deterioro cognitivo ligero también acusan un descenso significativo de estas puntuaciones por debajo de la población normal en el componente físico (por influencia de la Función Física) y en la Salud General, lo que nos lleva a extrapolar la intervención sobre la CVRS a personas con un incipiente deterioro cognitivo. Esto contraviene a Karlawish y sus colaboradores (2004), ya que en nuestra muestra el grado de deterioro funcional es escaso y se comprueba un notable efecto del deterioro cognitivo.

De igual manera, se reafirma la importancia de utilizar este tipo de variables para asesorar en la intervención del deterioro cognitivo acorde con Schwartz (2013), aunque se debe tener en cuenta no sólo el tipo de demencia que el sujeto padece sino el grado de deterioro cognitivo que ésta le genera, así como el sexo y la edad. De esta forma, las mujeres se verán más beneficiadas de tratamientos o intervenciones cuya referencia es la CVRS y que, en general, estén relacionados con la Salud Mental. Todo esto supone una completa reestructuración de la forma de hacer hasta hoy en día, donde los aspectos más importantes siempre son aquellos exclusivamente relacionados con el deterioro cognitivo, quizás por el hecho de ser constructos fácilmente medibles y para que los que ya existen en la actualidad numerosos instrumentos sólidamente validados.



Etiquetas: blog, calidad de vida, deterioro cognitivo, neurodemenpsia

Ficheros Adjuntos:

Artículo demencias en INFAD.pdf (191,4K) - [Descargar](#)

Enviado por Admin CREA on 03 marzo 2014, 9:06