



Universitat Ramon Llull

TESI DOCTORAL

Títol

Normalización y validación de un test de memoria en envejecimiento normal, deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer

Realitzada per Nina Gramunt Fombuena

en el Centre Facultat de Psicologia, Ciències de l'Educació i de l'Esport,
Blanquerna

i en el Departament Psicologia

Dirigida per Jordi Peña-Casanova
Olga Bruna i Rabassa (tutora)

*A mis padres, a mis hermanos,
a mi marido y a mis hijos.
Al pasado, al presente y al futuro
de lo mejor de mi vida.*

ÍNDICE GENERAL

<i>ÍNDICE DE FIGURAS</i>	iv
<i>ÍNDICE DE TABLAS</i>	v
<i>LISTA DE ABREVIATURAS</i>	vii
<i>AGRADECIMIENTOS</i>	ix
<i>PRÓLOGO</i>	xiii

MARCO CONCEPTUAL

<i>I. INTRODUCCIÓN</i>	3
1. La Memoria: Neuroanatomía, Modelos, Tipos y Aspectos Funcionales	5
1.1. Neuroanatomía de la memoria: aspectos fundamentales	6
1.2. Modelos y sistemas de memoria	16
1.3. Tipos de Memoria. Clasificación	21
1.4. Fases de la Memoria	25
1.5. Diagnóstico diferencial de los trastornos de memoria	29
1.5.1. Diagnóstico clínico	29
1.5.2. Análisis cognitivo de los síndromes amnésicos: el procesamiento de la información	31
2. La Memoria en el Envejecimiento	33
2.1. Envejecimiento y sistemas de memoria	35
2.2. Envejecimiento y fases de memoria. El procesamiento de información	39
3. El Deterioro Cognitivo Leve	43
3.1. Concepto, tipos y criterios diagnósticos	43
3.2. Epidemiología	50
3.2.1. Incidencia y prevalencia	50
3.2.2. Tasas de conversión	52
3.3. Neuropatología	53
4. La Enfermedad de Alzheimer	56
4.1. Concepto, curso natural y gradación	56
4.2. Criterios diagnósticos y epidemiología	59
4.3. Genética, neuropatología y cambios estructurales y metabólicos	64
4.3.1. Genética	64
4.3.2. Neuropatología: cambios estructurales y metabólicos	66
5. La Memoria en el Deterioro Cognitivo Leve y en la Enfermedad de Alzheimer	71
6. Evaluación Neuropsicológica de la Memoria Verbal Episódica en el Envejecimiento, en el Deterioro Cognitivo Leve y en la Enfermedad de Alzheimer	75
6.1. Los test de memoria de textos y las listas de palabras	75
6.2. El procedimiento de recuerdo selectivo	79
6.3. El control del procesamiento cognitivo y el recuerdo facilitado	83
6.3.1. El procedimiento de recuerdo libre y selectivamente facilitado	86

MARCO EMPÍRICO

II. PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS	103
III. MÉTODO	109
1. Sujetos	111
2. Instrumento: Test de Recuerdo Libre y Selectivamente Facilitado (TRLSF). Versión Española	115
2.1. Descripción	115
2.2. Desarrollo de la versión española	116
2.3. Instrucciones de administración.....	117
2.4. Puntuación	118
3. Procedimiento	119
4. Análisis Estadístico	121
IV. RESULTADOS	125
1. Datos Descriptivos	127
1.1. Estudio de las Variables Sociodemográficas	130
1.1.1. Datos descriptivos	130
1.1.2. Comparaciones <i>post hoc</i>	132
1.2. Distribución en percentiles.....	133
2. Datos de Validación	140
2.1. Representación gráfica de las puntuaciones por diagnósticos.....	141
2.2. Sensibilidad y especificidad diagnósticas	143
2.2.1. Curvas ROC	143
2.2.2. Parámetros de precisión diagnóstica	151
V. DISCUSIÓN	153
1. Datos Normativos	157
2. Datos de Validación	162
3. Revisión de los Objetivos y las Hipótesis de Trabajo	169
4. Limitaciones del Estudio y Perspectivas de Futuro	171
VI. CONCLUSIONES	173
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	179
VIII. ANEXOS	211
ANEXO 1. Escalas empleadas para la gradación global de la alteración cognitiva en adultos mayores: GDS, FAST y BCRS.....	213
ANEXO 2. Hoja de información para el participante en el estudio. Consentimiento informado (Voluntario). Consentimiento informado (Representante)	219
ANEXO 3. Criterios diagnósticos para la Enfermedad de Alzheimer: DSM-IV; NINCDS-ADRDA	225

ANEXO 4. Autorización del autor para el uso del TRLSF con fines de investigación.....	229
ANEXO 5. Hoja de registro de respuestas del TRLSF.....	233
ANEXO 6. Partes del cuaderno del estudio <i>Neuronorma.es</i> . Opciones de orden de administración: Controles y pacientes	237
ANEXO 7. Ficha de instrucciones de administración del TRLSF.....	241
ANEXO 8. Tablas completas con los valores psicométricos para todos los puntos de corte para la variable RT, según las distintas comparaciones entre grupos diagnósticos.....	245

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructuras principales del sistema límbico o rinencéfalo	7
Figura 2. Imágenes de RM del paciente HM.	8
Figura 3. Sección coronal del hipocampo.	10
Figura 4. Sección coronal del hipocampo. Representación gráfica.	10
Figura 5. Esquema del circuito de Papez	13
Figura 6. Ubicación anatómica del circuito de Papez.	13
Figura 7. Modelo inicial de la memoria de trabajo.	18
Figura 8. Modelo actual de la memoria de trabajo.	19
Figura 9. Algoritmo del DCL.	46
Figura 10. Tipos de DCL y su progresión.	47
Figura 11. Auguste D y su escritura.	56
Figura 12. Informe diagnóstico de Auguste D.	57
Figura 13. Neuropatología en la EA.	67
Figura 14. Distribución evolutiva de las lesiones en la EA.	68
Figura 15. Recuerdo libre y total para cada ensayo, por grupos diagnósticos.	141
Figura 16. Recuerdo Libre por ensayos, Recuerdo Libre, Recuerdo Total, Recuerdo Diferido Libre, y Recuerdo Diferido Total, por grupos diagnósticos.	142
Figura 17. Curvas ROC para la variable RT (Recuerdo Total). Controles <i>versus</i> DCL y EA; Controles y DCL <i>versus</i> EA.	145
Figura 18. Curvas ROC para la variable Recuerdo Total (RT). Controles <i>versus</i> DCL; Controles <i>versus</i> EA.	146
Figura 19. Curvas ROC para la variable Recuerdo Total (RT). Controles <i>versus</i> DCL y EA; Controles y DCL <i>versus</i> EA.	147
Figura 20. Curvas ROC para la variable Recuerdo Diferido Total (RDT). Controles <i>versus</i> DCL; Controles <i>versus</i> EA.	148
Figura 21. Curvas ROC para la variable de la proporción de RDT sobre RT3 (RDT/RT3). Controles <i>versus</i> DCL y EA; Controles <i>versus</i> EA.	149
Figura 22. Curvas ROC para la variable de la proporción de RDT sobre RT3 (RDT/RT3). Controles <i>versus</i> DCL; Controles <i>versus</i> EA.	150

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Integración entre los tipos de memoria y las fases del proceso de memorización.	29
Tabla 2. Diagnóstico diferencial de los trastornos de memoria.	29
Tabla 3. Diferencias principales entre la amnesia y el síndrome de déficit de evocación.	32
Tabla 4. Criterios diagnósticos de la pérdida de memoria asociada a la edad (AMAE).	35
Tabla 5. Síntesis de conceptos relacionados con el deterioro cognitivo asociado a la edad y a trastornos neurológicos o enfermedades sistémicas.	44
Tabla 6. Criterios diagnósticos para el Deterioro Cognitivo Leve.	46
Tabla 7. Criterios para el DCL según la IPA-OMS (empleados para el presente trabajo).	50
Tabla 8. Criterios diagnósticos DSM-IV para la enfermedad de Alzheimer.	61
Tabla 9. Criterios NINCDS-ADRDA para la Enfermedad de Alzheimer.	61
Tabla 10. Nomenclatura y explicación para las puntuaciones del TRS.	82
Tabla 11. Criterios de inclusión.	112
Tabla 12. Criterios de exclusión.	113
Tabla 13. Afectación cognitiva de los sujetos de la muestra con DCL.	113
Tabla 14. Estadística descriptiva de los datos sociodemográficos de los participantes, por GDS.	114
Tabla 15. Estadística descriptiva de los datos sociodemográficos de los participantes, por categorías diagnósticas.	114
Tabla 16. Estratificación del grupo de controles según edad y escolaridad, mostrando la proporción de hombres y mujeres.	114
Tabla 17. Categorías y palabras empleadas en la versión original y en la española del TRLSF.	117
Tabla 18. Grados de concordancia del CCI.	122
Tabla 19. Grados de concordancia para el valor kappa.	123
Tabla 20. Valores medios y desviación estándar para el MMSE y la IDDD, por grupos diagnósticos.	127
Tabla 21. Estadística descriptiva de las variables del test, por grupos diagnósticos.	128

Tabla 22. Datos descriptivos básicos para las puntuaciones de las variables dependientes, estratificadas por edad y escolaridad, para hombres. _____	131
Tabla 23. Datos descriptivos básicos para las puntuaciones de las variables dependientes, estratificadas por edad y escolaridad, para mujeres. _____	131
Tabla 24. Datos descriptivos básicos para las puntuaciones de las variables dependientes, por edad y escolaridad, para toda la muestra. _____	131
Tabla 25. Resumen de las diferencias estadísticamente significativas entre las variables independientes y las dependientes, especificando los resultados de los análisis <i>post-hoc</i> . _____	133
Tabla 26. Distribución en percentiles para el grupo de hombres de edad comprendida entre 50 y 59 años, según grupos de escolaridad. _____	134
Tabla 27. Distribución en percentiles para el grupo de hombres de edad comprendida entre 60 y 69 años, según grupos de escolaridad. _____	135
Tabla 28. Distribución en percentiles para el grupo de hombres mayores de 69 años, según grupos de escolaridad. _____	136
Tabla 29. Distribución en percentiles para el grupo de mujeres de edad comprendida entre 50 y 59 años, según grupos de escolaridad. _____	137
Tabla 30. Distribución en percentiles para el grupo de mujeres de edad comprendida entre 60 y 69 años, según grupos de escolaridad. _____	138
Tabla 31. Distribución en percentiles para el grupo de mujeres mayores de 69 años, según grupos de escolaridad. _____	139

LISTA DE ABREVIATURAS

ABC	Área Bajo la Curva
AMAE	Alteración de Memoria Asociada a la Edad
APOE	Apolipoproteína E
BCRS	Brief Cognitive Rating Scale
CCI	Coefficiente de Correlación Intraclase
CDR	Clinical Dementia Rating
CVLT	California Verbal Learning Test
DCL	Deterioro Cognitivo Leve
DCLa	Deterioro Cognitivo Leve amnésico
DCLa-md	Deterioro Cognitivo Leve amnésico de múltiples dominios
DCLna-du	Deterioro Cognitivo Leve no-amnésico de dominio único
DCLna-md	Deterioro Cognitivo Leve no-amnésico de múltiples dominios
DE	Desviación Estándar
DECAE	Deterioro Cognitivo Asociado a la Edad
EA	Enfermedad de Alzheimer
GDS	Global Deterioration Scale
HCA	Hipótesis de la cascada del amiloide
IDDD	Interview for the Deterioration in Daily Living Activities in Dementia
IPA-OMS	Internacional Psychogeriatric Association
MA	Memoria Anterógrada
MCI	Mild Cognitive Impairment (equivalente inglés a DCL)
MCP	Memoria a Corto Plazo
MD	Memoria Declarativa
ME	Memoria Episódica
MLP	Memoria a Largo Plazo
MMSE	Mini-Mental State Examination
MND	Memoria No-Declarativa
MR	Memoria Retrógrada
MS	Memoria Semántica
MT	Memoria de Trabajo
NINCDS-ADRDA	Nacional Institute of Neurological and Communicative Disorders and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

ONF	Ovillos Neurofibrilares
PS	Placas Seniles
PSEN1	Presenilina 1
PSEN2	Presenilina 2
RAVLT	Rey Auditory Verbal Learning Test
RDL	Recuerdo Diferido Libre
RDT	Recuerdo Diferido Total
RDT/RT3	Recuerdo Diferido Total/Recuerdo Tercer Ensayo
RL1	Recuerdo Libre Primer Ensayo
RL2	Recuerdo Libre Segundo Ensayo
RL3	Recuerdo Libre Tercer Ensayo
RL/RT	Recuerdo Libre/Recuerdo Total
RL	Recuerdo Libre
RM	Resonancia Magnética
ROC	Receiver Operating Curve
RT	Recuerdo Total
RT/RM	Recuerdo Total/Recuerdo Máximo
RVP	Razón de Verosimilitud de un resultado Positivo
RVN	Razón de Verosimilitud de un resultado Negativo
SAS	Sistema Atencional Supervisor
TAC	Tomografía Axial Computadorizada
TRLSF	Test de Recuerdo Libre y Selectivamente Facilitado
TRS	Test de Recuerdo Selectivo
VPP	Valor Predictivo Positivo
VPN	Valor Predictivo Negativo
WMS	Wechsler Memory Scale

AGRADECIMIENTOS

Ha sido un proyecto largo y lleno de vicisitudes, encuentros y desencuentros. Esta tesis doctoral no hubiera nacido de no haber existido el estudio *Neuronorma.es*. El estudio *Neuronorma.es* no hubiera existido de no ser por la confianza depositada en él por parte de la Fundación Pfizer. La Fundación Pfizer no hubiera confiado en el estudio *Neuronorma.es* de no haber estado avalado por grandes investigadores y por un buen y extenso equipo colaborador de soporte... Así, tautológicamente, muchas son las personas a las que quiero agradecer su aportación y, para no pecar de olvido individual, valga un agradecimiento y aplauso colectivo a todos los profesionales que, de una u otra forma, han participado en el desarrollo del estudio, léase, investigadores, neurólogos, neuropsicólogos, psicólogos, enfermeras, estadistas y personal administrativo. Algunos, como yo, han coexistido del principio al fin con el estudio, otros han ido y han vuelto, otros se han incorporado a medio camino y otros abandonaron en pos de otras aventuras... a todos, gracias.

A pesar de todo, quiero expresar una gratitud especialmente dirigida a algunas personas que me han dado un apoyo específico, muchas veces personalizado, al desarrollo de aspectos, genéricos y concretos, del trabajo:

A Jordi Peña-Casanova, arte y parte del estudio *Neuronorma* y director de esta tesis. Depositó en mí su confianza para coordinar el estudio y para desarrollar la tesis. En algunos momentos, mis circunstancias personales pueden haber hecho flaquear la certidumbre de ello... pero no dejó de creer en mi promesa.

A Olga Bruna, por su inestimable apoyo, a pesar de mis largos intervalos silenciosos, en los que parecía que se me había tragado la tierra. Nunca ha tenido un “no” por respuesta, siempre me ha tendido una mano y yo se la he aceptado gustosamente. No sólo le agradezco su aportación profesional, sino la voluntad para fomentar una excelente relación personal como la que tenemos.

Al personal de la sección de Neurología de la Conducta y Demencias del Hospital del Mar, donde se ha desarrollado gran parte del trabajo empírico y logístico de este estudio y, por ende, donde a menudo se han sentido los vaivenes derivados del mismo. Muy especialmente, quiero agradecer su incondicionalidad, en lo personal y en lo profesional, a Sonia González. Con muchas personas como ella, la vida sería más alegre.

Al equipo de EBI, por haber sido inmensamente pacientes con mis peticiones, además de comprensivos, atentos y excelentes profesionales. A ellos: Josep M^a Sol, Irune Quevedo, Francisco Hernández y, muy especialmente, a Verónica Alfonso.

A Carles Virgili, por aceptar gustosa y altruistamente la revisión de algunos apartados.

En el terreno personal, tengo grandes amigos que, aunque no hayan incidido directamente en el desarrollo de la tesis, su mera presencia y su capacidad de contención, me han ayudado tanto o más que acciones concretas... Eduardo Torrealba, Pilar García, Juan Carlos Cejudo, Jordi Gich, Susana De Sola,... gracias por ser como sois.

La elaboración de esta tesis ha convivido con momentos muy duros de mi historia personal, como la pérdida de mis padres. Paradójica y afortunadamente, en estos años, también han nacido mis hijos, Natàlia y Albert. De no haber sido por el compromiso personal adquirido con mi padre, es muy probable que hubiera tirado la toalla. De no haber sido por la lección de tenacidad y empeño que mi madre dio ante su enfermedad, tal vez no hubiera levantado la cabeza. De no haber sido porque sé que mis hermanos (y cuñados) confían incondicionalmente en mí, a lo mejor no hubiera sentido motivos para no fallarles. De no haber sido por querer que nuestros hijos se sientan tan orgullosos de sus padres como yo lo estoy de los míos, probablemente Fran no me hubiera alentado incesantemente a llegar a la meta.

A toda mi familia. A ellos no necesito explicitarles las gracias, término que se queda muy corto... Ya lo saben.

PRÓLOGO

El presente trabajo se ha desarrollado en el contexto del Estudio *Neuronorma.es*, cuyo nombre completo es: Estudio Multicéntrico de Normalización, Validación de Instrumentos Neurocognitivos y Funcionales, Correlación Genética y Utilización de Técnicas de Neuroimagen para la Detección, Pronóstico y Seguimiento Evolutivo del Deterioro Cognitivo y su Relación la Calidad de Vida en el Envejecimiento y la Demencia (*NEURONORMA.ES*).

Es un estudio financiado por la Fundación Pfizer y cuenta con nueve hospitales españoles participantes y sus respectivos colaboradores habituales en el proyecto (aunque algunos cesaron): Hospital del Mar, Barcelona (Dr. Peña-Casanova, Nina Gramunt, Yolanda Buriel, Sonia González y María Quintana); Hospital Clínic, Barcelona (Dr. Blesa, Dr. Molinuevo, Dra. Villar; Laura Torner, Eva Ruiz y Mónica Serradell); Mútua de Terrassa, Barcelona (Dr. Aguilar, Dra. Fragoso, Dr. Rey, Dolors Badenes, Laura Casas y Noemí Cerulla); Hospital La Paz, Madrid (Dra. Frank, Dr. Tallón, Azucena Sanz, Lola Cabello y María Marcos); Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid (Dra. Barquero, María Payno y Clara Villanueva); Hospital de Cruces, Bilbao (Dr. Fernández, Ana Molano y Maitena Lasa); Hospital Virgen Macarena, Sevilla (Dr. Martínez-Parra, Dr. Gata, Pablo Duque y Laura Jiménez); Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela (Dr. Robles, Dr. Pato y Loli Rodríguez); y Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia (Dra. Antúnez, Dra. Contreras, Rafael Carles, Judith Jiménez y Martirio Antequera).

A continuación, se presenta un extracto del proyecto. Este estudio se engloba en la investigación del envejecimiento cognitivo y de la enfermedad de Alzheimer y, a continuación, se justifica la necesidad de desarrollo del proyecto. El envejecimiento y las lesiones cerebrales, focales o difusas y, dentro de ellas las enfermedades neurodegenerativas cerebrales, provocan alteraciones de las capacidades cognitivas que, en muchos casos, constituyen el eje fundamental de sus manifestaciones clínicas. En el diagnóstico clínico de los trastornos cognitivos no existe más método que la exploración neuropsicológica. El desarrollo de test estandarizados en nuestro medio para la edad y nivel educativo es recomendado y urge la obtención de datos psicométricos longitudinales para la población española. Existen multitud de estudios demostrando la asociación mencionada entre los distintos genes y la enfermedad de Alzheimer, pero hay muy pocos trabajos en donde se aborde el estudio de las fases iniciales o presintomáticas de la enfermedad de Alzheimer en relación al genotipo, Por otro lado, existe una necesidad de correlacionar estos factores genéticos con variables clínicas, que nos permitan conocer de

qué modo influyen en la patogenia de la EA. Los estudios que utilizan técnicas de Resonancia Magnética en pacientes con deterioro cognitivo son escasos; la mayoría han estudiado mediante volumetría la atrofia focal de diversas estructuras temporales mediales, pero pocos han correlacionado los hallazgos con pruebas de función cognitiva y/o neuropsicológicas. No se han aplicado de forma sistemática escalas de valoración visual, ni se han comparado éstas con volumetría en pacientes con deterioro cognitivo. Tampoco se han aplicado otras técnicas más novedosas como los métodos de correregistro o de “Voxel Based Morphometry”.

Por ello, se persiguen los siguientes objetivos: Adaptar, normalizar y validar los rendimientos en 20 instrumentos de evaluación neurocognitiva, funcional y de calidad de vida para la detección y seguimiento evolutivo del deterioro cognitivo y su relación con la calidad de vida en el envejecimiento y la demencia. Estudiar en una submuestra distintos factores genéticos implicados en la Enfermedad de Alzheimer, como la influencia del genotipo APOE. Correlacionar en una submuestra la información proporcionada por técnicas de Resonancia Magnética cerebral con los datos clínicos, analíticos y neuropsicológicos para la estimación pronóstica de pacientes con deterioro cognitivo.

El diseño de la investigación es el de un estudio multicéntrico, transversal, de una muestra de población clínica a nivel nacional y control al año de seguimiento de los pacientes y de un subgrupo de controles, realizado en los servicios de neurología de los hospitales participantes. El estudio se lleva a cabo en una muestra total de 536 sujetos, divididos en tres grupos: controles (n=357), pacientes con deterioro cognitivo leve sin demencia (n=79) y pacientes con diagnóstico de demencia tipo Alzheimer (n=100).

Se persigue obtener datos de los siguientes Instrumentos/determinaciones: *A normalizar y validar:* QOL-AD, Euro-QOL (calidad de vida), ADFACS, Test de Acentuación de Palabras (TAP), Cubos de Corsi, Trail Making Test (TMT), Test de Stroop, Boston Naming Test (BNT), Token Test, Figura de Rey (copia y memoria), Free and Cued Selective Reminding Test, California Verbal Learning Test II (CVLT-II), Test de Orientación de Líneas, subtest del VOSP, Test de asociación controlada de palabras (COWAT), Test de evocación categorial semántica, Test de la Torre de Londres, Secuencia Letra-Número del WAIS-III, Symbol Digit Modalities Test (SDMT). Como *test de referencia (diagnósticos):* MMSE, Test Barcelona, IDDD, y GDS. Se solicitan muestras de sangre para su estudio genético, realizando una búsqueda de correlaciones

entre la presencia de genotipos concretos y datos normativos y clínicos estratificados por edad en relación con el grupo control y seguimiento evolutivo de los enfermos en relación con su genotipo. En una subpoblación de pacientes de edad y género similares se realiza una RM estructural 3D, con un protocolo de alta resolución que permita detectar pequeñas zonas de atrofia focal. Se realiza un estudio “cross-sectional” y longitudinal al cabo de 1 año para cuantificar la atrofia focal mediante técnicas automatizadas de volumetría (Analyze), aplicándose métodos de procesamiento de los datos más complejos para cuantificación de atrofia focal (“Voxel Based Morphometry”) y progresiva (métodos de corrección).

Los datos obtenidos serán sometidos a los pertinentes análisis para obtener, datos de estadística descriptiva general; validación cruzada; validez; valor pronóstico: ROC y t-test apareados, etc. y estadística *ad hoc* para los datos genéticos y de neuroimagen.

El presente trabajo se centra, en concreto, en la normalización y validación del Test de Recuerdo Libre y Selectivamente Facilitado.

MARCO CONCEPTUAL

I. INTRODUCCIÓN

1. La Memoria: Neuroanatomía, Modelos, Tipos y Aspectos Funcionales

La memoria es la capacidad para retener y hacer un uso secundario de una experiencia. Se basa en las acciones del sistema nervioso y, en particular, del cerebro. Sus posibilidades corresponden al desarrollo del último – de aquí la relevante importancia de la memoria en el hombre. La memoria, en realidad, nos permite retener nuestra lengua materna y otras lenguas que podamos haber aprendido, mantener nuestros hábitos, nuestras habilidades motoras, nuestro conocimiento del mundo y de nosotros mismos, de nuestros seres queridos y odiados, y referirnos a ellos durante nuestra vida. Cualquier comportamiento humano está en realidad potenciado más por patrones adquiridos que por estímulos inmediatos resultantes de la situación real. Jacques Barbizet (1969, p. 258).

El estudio científico experimental de la memoria nace con el trabajo de Hermann Ebbinghaus (1913)¹, que fue el primero en demostrar que, mediante condiciones experimentales estrictamente controladas, era posible formular y responder cuestiones acerca de las características de la memoria humana. De hecho, fue el primero en describir la curva de aprendizaje o fenómenos tan estudiados posteriormente, como el efecto de primacía o de recencia. Las sucesivas generaciones continuaron más absortas en la necesidad del control experimental que en la necesidad de comprobar la validez de sus hallazgos fuera del laboratorio psicológico (Baddeley, 1995). En consecuencia, hasta 1960, la psicología de la memoria se traducía en la psicología de personas aprendiendo listas de palabras o pseudopalabras no relacionadas. En los años 60, la memoria se convirtió en una de las áreas más activas de una nueva aproximación, que se dio a conocer como psicología cognitiva. Esta disciplina se centró mucho más en la teoría y trató de emplear modelos o teorías inspiradas en la analogía entre el cerebro humano y el funcionamiento informático, ambos sistemas considerados como artilugios para procesar y almacenar información. La memoria empezó entonces a ser fragmentada en subsistemas, mientras que se propusieron modelos de esos mismos sistemas, normalmente formados por distintos estadios (Baddeley, 1995).

¹ La publicación original del monográfico de Ebbinghaus de sus estudios experimentales sobre la memoria fue en alemán y data de 1885.

1.1. Neuroanatomía de la memoria: aspectos fundamentales

Los innumerables estudios llevados a cabo sobre pacientes con alteración de memoria, conducen a pensar que, aunque la participación cerebral en el proceso de la memoria es muy extensa, las distintas zonas no juegan el mismo papel. A grandes rasgos, puede distinguirse entre las alteraciones de memoria que resultan de una lesión en zonas axiales del cerebro (amnesias axiales) y las que resultan de lesiones corticales (amnesias corticales) (Barbizet, 1969). En las amnesias axiales destaca la importancia del sistema reticular ascendente y del circuito de Papez y sus componentes (Papez, 1937). Las amnesias corticales muestran que las redes neuronales corticales y subcorticales parecen ser lugar de almacenamiento de experiencias, mientras que las formaciones axiales son imprescindibles para el proceso de memorización, aunque no son el lugar de ubicación de las memorias (Barbizet, 1969).

El funcionamiento normal de la memoria depende, esencialmente, de tres grandes áreas: los lóbulos temporales, el diencefalo y el cerebro anterior basal (Bauer, Grande y Valenstein, 2003). Existen numerosos estudios experimentales en primates no humanos y otros animales que, por exceder a los objetivos de este trabajo, no serán aquí resumidos. A continuación, se procederá a destacar los detalles anatómicos más relevantes para el estudio de la memoria en humanos en cada una de las áreas anatómicas referidas.

Lóbulo temporal:

La primera evidencia de un papel especializado de los lóbulos temporales en memoria, se traza a principios del s. XX con el informe postmortem de Bechterew (1900) de un paciente de 60 años que había presentado grave alteración de memoria en sus últimos años de vida. Los hallazgos neuropatológicos mostraron anomalías en el lóbulo temporal medial, incluyendo el uncus, el hipocampo y el córtex temporal medial adyacente. En la segunda mitad del siglo XX, se suman muchas más evidencias que apoyan esas primeras incursiones sobre la relevancia de estructuras temporales mediales en la memoria. De entre ellas, quizás la más relevante sea el sistema límbico. El término *limbo* significa borde, y la denominación de *sistema límbico* se ha utilizado de manera imprecisa para aludir a un grupo de estructuras que se encuentran en el hilio de los hemisferios. Se le han otorgado distintas denominaciones, como “cerebro visceral”, “cerebro afectivo” o “rhinencéfalo”. Esta última denominación es la defendida por Gastaut y Lammers (1961), ya que consideran que es la que más respeta el espíritu tradicional de los estudios

estructuras temporales mediales (hipocampo, corteza entorhinal, circunvolución parahipocámpica y partes de la corteza temporal). HM siguió manteniendo la inteligencia y la memoria inmediata normales, aunque era prácticamente incapaz de aprender nada nuevo. Su rendimiento permanecía relativamente intacto en pruebas de memoria implícita. Podía adquirir nuevas destrezas y respondía al condicionamiento clásico. Recordaba su infancia y el pasado remoto, aunque se veía muy limitado en el recuerdo de los 10 años previos a la operación. HM ha sido objeto de múltiples investigaciones y estudios sobre las estructuras temporales mediales en el funcionamiento de la memoria (para una revisión: Corkin, 2002). En la actualidad, tiene 79 años y, aunque tiene una reducida movilidad a consecuencia de la osteoporosis (secundaria a su tratamiento farmacológico con fenitoína), mantiene un nivel de salud relativamente bueno (Corkin, 2002). La Figura 2 muestra unas imágenes en resonancia magnética de las lesiones del paciente HM en tres perspectivas distintas.

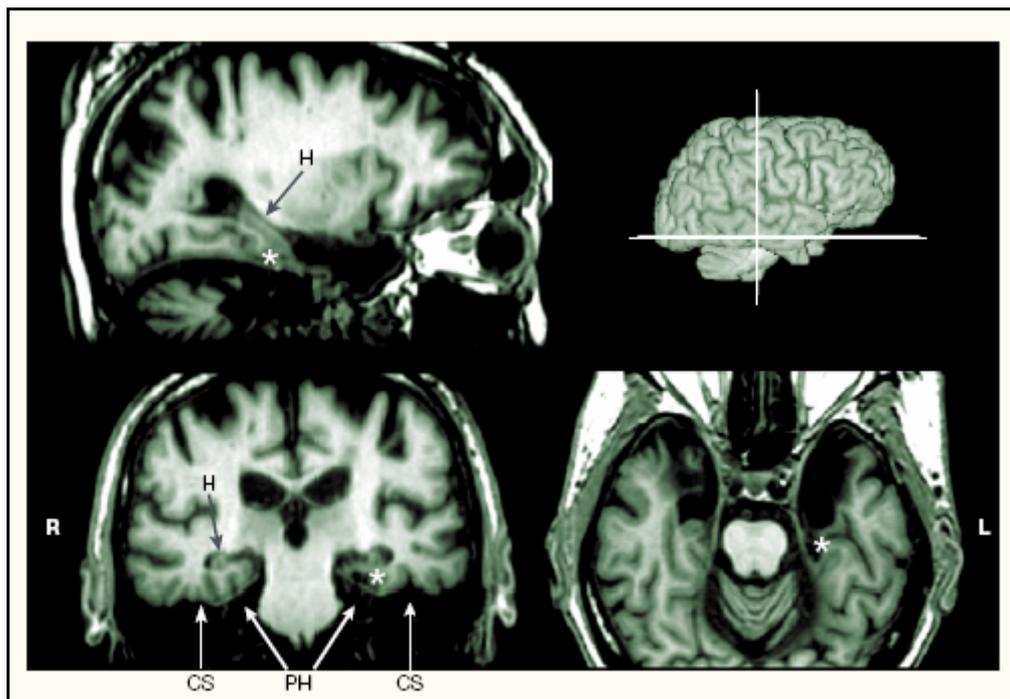


Figura 2. Imágenes de RM del paciente HM.

Imágenes RM del paciente HM. Imágenes de RM que muestran estructuras afectadas y preservadas del lóbulo temporal medial del paciente HM (año 1998). El asterisco indica la intersección entre los tres planos. Arriba a la izquierda: corte sagital; abajo a la izquierda: coronal; abajo a la derecha: axial. CS: Surco colateral; H: Hipocampo; PH: Circunvolución parahipocámpica; R: Derecha; L: Izquierda. (Fuente: Corkin, 2002).

Las lesiones provocadas al paciente HM incluían la amígdala, el hipocampo y la región parahipocámpica. El hallazgo de las manifestaciones clínicas en el paciente HM y en otros pacientes con lesión y características similares (paciente RB: Zola-Morgan, Squire, y

Amaral, 1986; paciente WH: Salmon, Lasker, Butters y Beatty, 1988; Rempel-Clower, Zola, Squire y Amaral, 1996), junto con crecientes evidencias clínicas, sugieren que la lesión hipocámpica es suficiente para inducir amnesia. Ello ha conducido a descripciones diversas de la función del lóbulo temporal. Un aspecto en común de todos estos modelos es que los córtex perirhinal, entorhinal y parahipocámpico, junto con el hipocampo, forman los componentes clave de un sistema de memoria integrado en el lóbulo temporal (Aggleton y Brown, 1999). Es necesaria cierta comprensión de la descripción anatómica de estas zonas y sus conexiones para poder apreciar su importancia subyacente en el funcionamiento de la memoria.

El hipocampo, que etimológicamente significa “caballito de mar”, fue así denominado por los anatomistas clásicos por su similitud con esta criatura marina. Está ubicado en el extremo medial del lóbulo temporal. Se encuentra unido con la circunvolución dentada como dos “C” mayúsculas mirándose mutuamente; de ahí la denominación de complejo hipocampo-dentado. La circunvolución dentada es una estrecha banda hendida de sustancia gris que se sitúa entre la fimbria y la circunvolución del hipocampo (Snell, 1994). La región hipocámpica es una zona filogenéticamente antigua que contiene sólo tres capas diferenciables, en lugar de la usual distribución en seis capas de la neocorteza. El hipocampo y la circunvolución dentada están separados de la corteza temporal adyacente (región parahipocámpica) por la circunvolución hipocámpica que, a su vez, está separada del resto del lóbulo temporal por el surco colateral. La región parahipocámpica está formada por la corteza ~~rhinal~~ (entorhinal y perirhinal), el parasubiculo, presubiculo, subiculo y prosubiculo (Scharfman, Witter y Schwarcz, 2000; Gastaut y Lammers, 1961). La estructura hipocámpica consiste en la circunvolución dentada, el subiculo y los cuatro sectores del *Cuerno de Ammon*: CA1, CA2, CA3 y CA4 (ver Figuras 3 y 4). Se supone que los neuroanatomistas que así bautizaron esta estructura, lo hicieron en honor del dios egipcio Ammon, deidad que es representada con unos cuernos de carnero

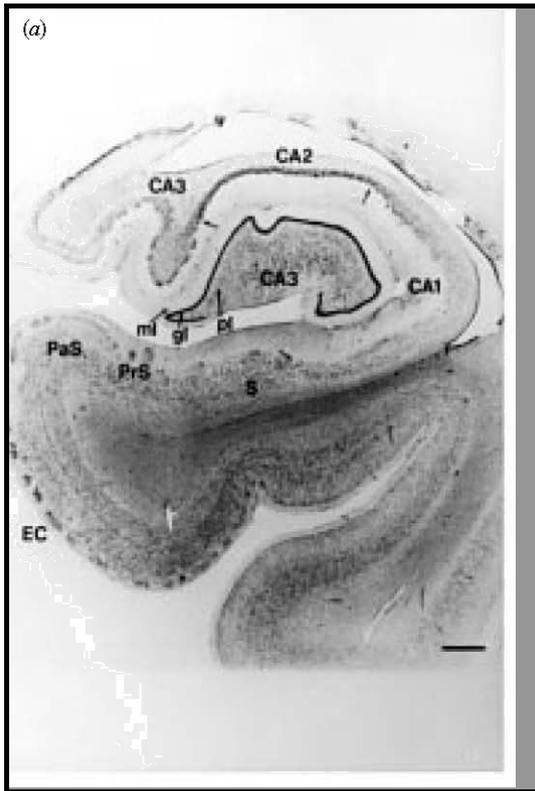


Figura 3

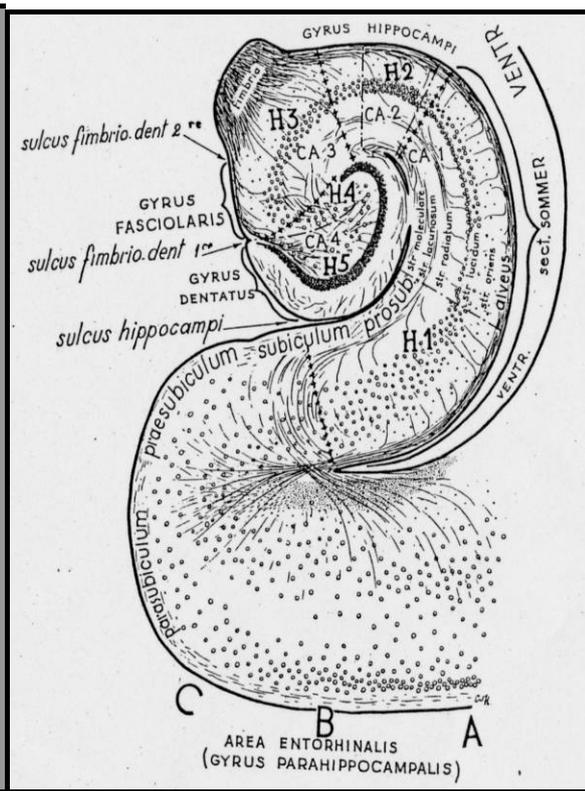


Figura 4

Figura 3. Sección coronal del hipocampo.

Sección coronal a través del hipocampo derecho en un cerebro normal. Región teñida con tionina. El hipocampo puede dividirse en tres campos: CA1, CA2 y CA3. Los límites entre CA1 y el subículo, CA1 y CA2, y CA2 y CA3 están señalados con pequeñas flechas. ml: capa molecular; gl: capa granular; pl: capa polimórfica; S: Subículo; PrS: Presubículo; PaS: Parasubículo; EC: Corteza entorhinal. (Fuente: Squire y Zola, 1997).

Figura 4. Sección coronal del hipocampo. Representación gráfica.

Representación equivalente a la sección coronal de la Figura anterior (Gastaut y Lammers, 1961).

La corteza entorhinal constituye un importante lugar de convergencia para las fibras aferentes que provienen de numerosos sistemas sensoriales (fibras alveares y perforantes), descritas detalladamente por Ramón y Cajal y por Lorente de Nó en la primera mitad del siglo XX (Gastaut y Lammers, 1961). El fórnix, que es una estructura de sustancia blanca que discurre en arco por el ventrículo lateral y desciende en sentido medial hacia el foramen de Munro, en la pared lateral del tercer ventrículo, aporta fibras aferentes desde el área septal, el área prosencefálica y el diencefalo (Bauer, Grande y Valenstein, 2003). La mayor parte de las fibras eferentes abandonan el hipocampo y el subículo a través del alveus y la fimbria. Las fibras de la fimbria se extienden en proyecciones a los núcleos septales, a los núcleos de la banda diagonal de Broca, a los cuerpos mamilares y a otras áreas del hipotálamo. Asimismo, algunas fibras eferentes se cruzan en la comisura anterior

para llegar al hipocampo contralateral, mientras que otras fibras se proyectan al subículo y a la corteza entorhinal (Gastaut y Lammers, 1961).

Los componentes de la estructura hipocámpica están altamente interconectados a través de circuitos neuroanatómicos recurrentes y, extensamente, con las cortezas de asociación del lóbulo temporal, que reciben señales tanto de las áreas de asociación de todas las modalidades sensoriales como del hipocampo. Este sistema, pues, está en una posición ideal para crear recuerdos que aglutinen diversos aspectos de las experiencias de la memoria, incluyendo información visual, auditiva y somatosensorial (Tranel y Damasio, 1995).

La literatura científica muestra cómo la afectación progresiva de algunas de las citadas áreas tiene una relevante implicación en el deterioro de la memoria y de otras funciones cognitivas. Braak y Braak (1991) realizan una serie de estudios anatomopatológicos en los que describen tres fases evolutivas de la distribución de las lesiones neuropatológicas en la enfermedad de Alzheimer. La primera fase la denominan entorhinal, puesto que es el área a la que se circunscriben inicialmente las lesiones. En esta fase aparecen los trastornos de memoria episódica y alteraciones sutiles de las capacidades cognitivas complejas. A menudo, suponen alteraciones preclínicas, sin manifestación externa. En una segunda fase, los trastornos de memoria se hacen más evidentes y se añaden alteraciones obvias de otras capacidades mentales; es la fase límbica. Por último, en la fase neocortical, las lesiones se generalizan al neocórtex, quedando afectadas gravemente todas las capacidades mentales superiores, así como las habilidades más básicas.

Seidenberg et al. (1996) han descrito los déficits mnésicos verbales asociados con anormalidad hipocámpica izquierda como debidos a una alterada eficiencia de codificación y no a dificultades en la evocación. Por otro lado, Mesulam (1998), afirma que la participación del complejo hipocámpico-entorhinal en la evocación es absolutamente crítica en la recuperación de las memorias más recientemente adquiridas, de las que tienen escasa relación con otros contenidos mentales, de las que no tienen valor emocional, de las que han sido registradas más casual que intencionadamente, de las que han sido raramente recordadas y, por tanto, no han establecido una elaboración asociativa, y de las que requieren de la reactivación de anclajes contextuales relacionados con circunstancias espaciales y temporales. El lóbulo temporal medial es crucial en la especificación de esos elementos coherentes que han de ser incorporados en el cuerpo de conocimientos existente,

como parte del proceso de consolidación (Squire, Cohen y Nadel, 1982). La lesión de esta región bloquearía la formación de representaciones organizadas, resultando en una pérdida de memoria para experiencias recientes y, presumiblemente, en una deficiencia para el nuevo aprendizaje que dependa de la elaboración de información almacenada.

Así, aunque los datos existentes no aportan una distinción fácilmente definible entre la implicación diferencial de las estructuras temporales mediales y laterales en la memoria, el uso de medios cuantitativos, como el análisis volumétrico de la RMN o la densidad de neuronas, ha confirmado la relación entre patología hipocámpica y alteración de memoria (Bell y Davies, 1998; Kilpatrick et al., 1997; O'Rourke et al., 1993; Sass et al., 1990; Trennery et al., 1993; Trennery, Westerveld y Miador, 1995; Trennery, Jack, Cascino, Sharbrough y So, 1996). Los estudios de lesiones han destacado el papel de la región temporal particularmente en la memoria episódica y los estudios de imagen funcional se han centrado en el papel del hipocampo y estructuras circundantes durante el proceso de codificación y evocación (Bauer, Grande y Valenstein, 2003; Eichenbaum, 2001). A partir de una revisión de estudios, Eichenbaum (2001) postula que el hipocampo se activa normalmente durante cualquier proceso de evocación, especialmente si requiere esfuerzo. Esta suposición es consistente con la teoría del gradiente temporal en la amnesia retrógrada, puesto que la pérdida de recuerdos es más extensa cuando la lesión afecta al córtex entorhinal y no sólo al hipocampo. Descrita por Ribot (1882), esta teoría postula que la vulnerabilidad de una determinada memoria está inversamente relacionada con el tiempo pasado desde su formación. Es habitual que los pacientes con lesiones límbicas padezcan una amnesia retrógrada para los sucesos previos al inicio de la lesión, con una reducción gradual del periodo de tiempo abarcado por la alteración de memoria durante la recuperación (Benson y Geschwind, 1967). Ello sugiere que algunas memorias que parecían perdidas durante la amnesia retrógrada no habían sido anuladas, sino que eran imposibles de recuperar (Mesulam, 1998).

Antes de ser considerado como un área anatómica clave para la memoria, el complejo del hipocampo y zonas adyacentes, fue estudiado por su supuesta implicación en la relación entre emoción y cognición. Tal idea la hizo patente Papez (1937) con la descripción del circuito que lleva su nombre. El circuito de Papez fue inicialmente descrito para tratar de explicar la posible coordinación de la cognición con las emociones y sentimientos, a través de la mediación del hipocampo (Bauer, Grande y Valenstein, 2003). Posteriormente, se fue considerando como un circuito indispensable en el proceso de la memoria (Barbizet, 1969.,

Delay y Brion, 1969). Su recorrido parte del hipocampo, que se proyecta a través del fórnix a los cuernos mamilares que, a su vez, se proyectan mediante el haz mamilotalámico a los núcleos anteriores del tálamo. El circuito se completa con proyecciones talámicas a la circunvolución cingular y, a través del haz cingular, al hipocampo. Las fibras de asociación del fórnix lo conectan con la formación homóloga del otro hemisferio. En la Figura 5 se muestra esquemáticamente este recorrido y, en la Figura 6, su ubicación anatómica.

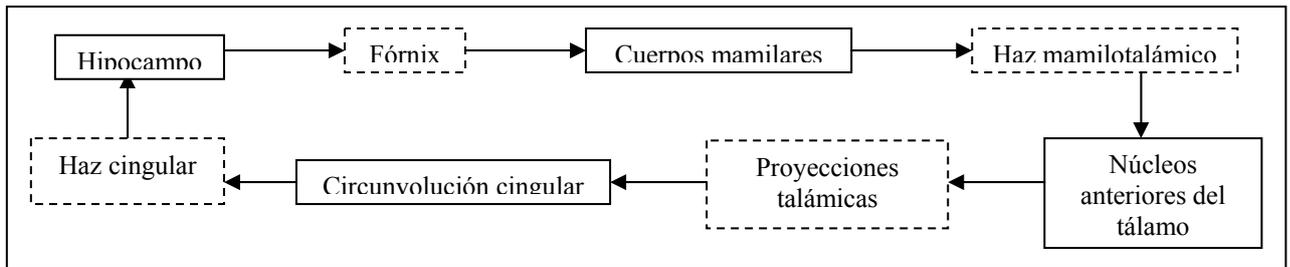


Figura 5. Esquema del circuito de Papez

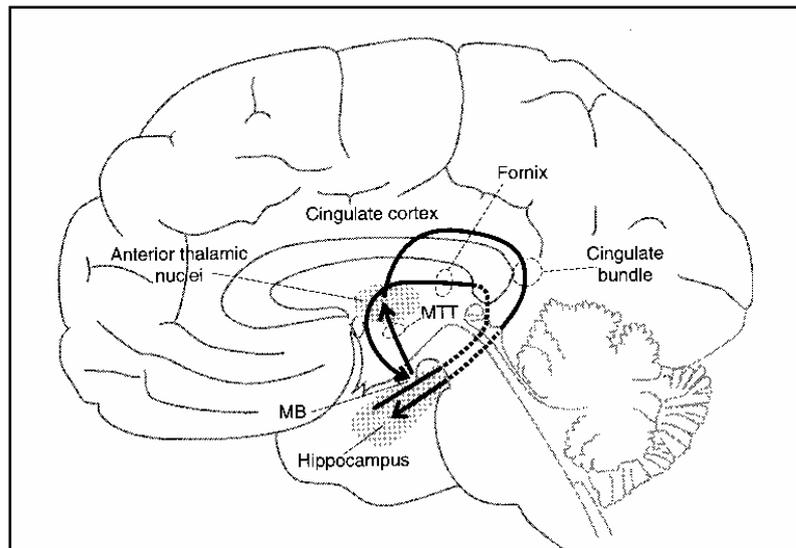


Figura 6. Ubicación anatómica del circuito de Papez.

Adaptado de Bauer, Grande y Valenstein (2003). MTT: Tracto mamilotalámico. MB: Cuerpos mamilares.

Diencéfalo:

Las estructuras fundamentales del diencéfalo son el tálamo y el hipotálamo. De entre las estructuras diencefálicas, algunas destacadas por su influencia en el funcionamiento de la memoria son: los núcleos anteriores y dorsomediales del tálamo, los cuerpos mamilares y dos haces de fibras relacionados: el haz mamilotalámico, que conecta el complejo hipocámpico medial con los núcleos anteriores del tálamo, y la vía amigdalofugal, que conecta la amígdala con los núcleos dorsomediales (Snell, 1994; Tranel y Damasio, 1995).

La teoría del sistema dual de la amnesia, que a continuación se describe, sugiere que una amnesia grave y duradera requiere de la interrupción, tanto del circuito de Papez como de la vía perirhinal-talámica dorsomedial-frontal.

La teoría del sistema dual de la amnesia (Mishkin, 1978, 1982) sostenía la hipótesis, a partir de estudios en primates no humanos, de que hay dos sistemas o circuitos límbicos relacionados con la memoria: uno implica al hipocampo y el otro a la amígdala, siendo la afectación simultánea de los dos circuitos la causante de una amnesia grave. Podría interrumpirse independientemente el circuito de Papez (v.g., por lesión del fórnix) o el circuito límbico lateral, que incluye el córtex temporal anterior y la amígdala (v.g., por lesión de las vías centrales amigdalofugales). Las lesiones circunscritas a sólo uno de los circuitos no causan alteración de la memoria y, si la causan, ésta es discreta (Bachevalier, Parkinson y Mishkin, 1985).

Cerebro anterior basal:

Esta estructura se encuentra en la unión entre el diencéfalo y los hemisferios cerebrales y consta, principalmente, de los siguientes componentes: el área septal, la banda diagonal de Broca, núcleo acumbens, bulbo olfativo, sustancia innominada (que contiene el núcleo basal de Meynert) y el área preóptica. Muchas líneas de investigación destacan la implicación del cerebro anterior basal en la memoria pero, específicamente, sugieren la especial importancia de las proyecciones colinérgicas de estas estructuras. Drachman y Leavitt (1974) comprobaron que la escopolamina (sustancia que se usaba como anestésico), un antagonista de la acetilcolina, producía déficit de memoria en sujetos normales adultos. Posteriormente, se descubrió que el origen de la innervación cortical colinérgica en las ratas estaba en una zona conocida como sustancia innominada, donde radica el núcleo basal de Meynert (Mesulam, 1985). Una de las principales funciones de esta región es la liberación del neurotransmisor acetilcolina al hipocampo y a diversas zonas del córtex cerebral (Tranel y Damasio, 1995). Whitehouse et al. (1982) hallaron que en el núcleo de Meynert, en los pacientes con enfermedad de Alzheimer, había una pérdida neuronal selectiva superior al 50%. Así se abrió el camino para investigar los fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa, que representan el primer gran paso que se ha dado en el tratamiento de esta enfermedad (Martínez-Lage y Moya-Molina, 2002). La hipótesis colinérgica ha generado un gran volumen de investigación. De hecho, la medicación colinérgica ha demostrado producir una modesta mejoría en la memoria de pacientes con

enfermedad de Alzheimer (Johns, Greenwald, Mohs y Davis, 1983; Schneider, 1996), aunque su suministro no produce un efecto drástico, puesto que la neurodegeneración sufrida en estos casos afecta a diversas áreas cerebrales relevantes para la memoria (hipocampo, amígdala y neocórtex).

El cerebro anterior basal parece tener un papel crítico en la asociación de los distintos componentes modales de un determinado recuerdo. Es decir, las distintas porciones de información modal que pertenecen a un mismo recuerdo, son ligadas de forma coherente por la influencia de unidades neuronales del cerebro anterior basal². Así, cuando se altera el funcionamiento de esta región, se pierde la capacidad de mantener juntos, coherentemente, los distintos componentes de episodios de memoria (Tranel y Damasio, 1995).

Lóbulo frontal:

Algunos investigadores sostienen que los lóbulos frontales juegan un papel indirecto en la memoria, secundario a su implicación en procesos como la atención, la codificación y la resolución de problemas (Tranel y Damasio, 1995). Por eso, las alteraciones mnésicas asociadas a lesiones en los sistemas frontales son bastante distintas de las que ocurren tras lesión en las estructuras temporales mediales.

A las diferentes regiones frontales, se les ha atribuido distintas relaciones con la memoria. Así, a la región frontal ventromedial, área extensamente interconectada con otras zonas cerebrales, que recibe proyecciones de todas las modalidades sensoriales, que es una fuente de proyecciones a estructuras de control autonómico, y que tiene extensas conexiones bidireccionales con el hipocampo y la amígdala, se le ha atribuido una clara relación entre memoria y emoción (Tranel y Damasio, 1995). Por otro lado, en los procesos de codificación, se considera que la región frontal ventrolateral se relaciona con la actualización y mantenimiento de información, mientras que la región dorsolateral se asociaría a una función de selección, manipulación y monitorización de la información y, por último, la región frontal anterior se asociaría a la selección de procesos y subobjetivos en la realización de tareas (Fletcher y Henson, 2001). Fletcher, Shallice y Dolan (1998), en

² Tranel y Damasio (1995) describen, de forma ilustrativa, el siguiente ejemplo: si estamos viendo un programa de televisión sobre un dictador de un pequeño país que ha declarado la persecución del colectivo de una determinada etnia, durante la emisión del programa aprendemos: 1- la cara y la apariencia física general del dictador; 2- su nombre; 3- su acento del habla; 4- varios datos sobre su régimen. El cerebro anterior basal juega un papel clave en la asociación de estas porciones de información, de manera que quedan agrupadas en la memoria.

sus estudios de imagen funcional, hallaron que en el aprendizaje auditivo de listas de palabras, ofreciendo el material bajo distintas condiciones experimentales de organización, variaba la activación de la corteza prefrontal de forma que, a menor organización del material a memorizar, mayor activación de esta zona. Estos datos sugieren, pues, una función clave de la corteza prefrontal izquierda en el uso de procesos ejecutivos necesarios para la creación de una estructura organizativa que facilite la codificación. Otra investigación en el mismo ámbito (Fletcher, Shallice, Frith, Frackowiak y Dolan, 1998), aportó pruebas de una especialización funcional de la corteza prefrontal derecha en ciertos procesos cognitivos durante la evocación en tareas de memoria episódica.

1.2. Modelos y sistemas de memoria

Probablemente, una de las más poderosas pruebas que contradicen la idea de la memoria como un sistema unitario proviene de los estudios neuropsicológicos documentados en la literatura, en los que pacientes con síndrome amnésico rendían de forma netamente diferente en distintas tareas de memoria (Baddeley y Warrington, 1970; Shallice y Warrington, 1970)³. A partir de estos y otros datos empíricos, los teóricos empezaron a asumir la existencia de dos o más “memorias”. La aproximación más característica e influyente de estas aproximaciones fue la desarrollada por Atkinson y Shiffrin (1968) denominada, por su propia naturaleza, el “modelo modal”.

Modelo Modal:

Desde esta perspectiva se pone el énfasis en la codificación y el almacenaje de la información, aunque especifica poco los mecanismos de evocación (Craik y Jennings, 1992). Se asume que la información del entorno provoca una serie de registros sensoriales breves que, posteriormente pasarán a ser información en un almacén a corto plazo, imprescindible para la transferencia de información al almacén a largo plazo. Se postula que el aprendizaje a largo plazo ocurre, únicamente, cuando la información es transferida de esta forma. La importancia crucial que se otorga al almacén a corto plazo como un centro de control crucial para la cognición hace flaquear al modelo, como quedó

³ El estudio de Baddeley y Warrington (1970) mostró cómo el rendimiento de pacientes amnésicos reflejaba una claramente alterada capacidad para el aprendizaje de nuevo material o para recordar sucesos que les habían acaecido recientemente, mientras que demostraban una adecuada ejecución en tareas de *span* de dígitos o una adecuada tasa de recencia en tareas de recuerdo libre. Por otro lado, el estudio de Shallice y Warrington (1970), mostró el patrón de déficit inverso en un paciente que rendía deficitariamente en el *span* de dígitos y mostraba una tasa de recencia netamente reducida en el recuerdo libre pero que, sin embargo, dio evidencias de un aprendizaje normal a largo plazo.

demostrado en estudios que evidenciaban un aprendizaje normal en pacientes con déficit en el almacén a corto plazo (Shallice y Warrington, 1970). Baddeley y Hitch (1974), demostraron que esos problemas podían solventarse si se abandonaba la asunción de un almacén a corto plazo unitario y se aceptaba, en su lugar, un componente múltiple de memoria de trabajo.

El modelo de la Memoria de Trabajo:

El término de memoria de trabajo se ha empleado de tres formas distintas en áreas de las ciencias cognitivas (inteligencia artificial, experimentación con animales...). Aquí, se emplea en el sentido general de la psicología cognitiva, para hacer referencia a un sistema de capacidad limitada que permite el almacenamiento temporal y la manipulación de la información necesaria para la realización de tareas complejas, como la comprensión, el aprendizaje o el razonamiento (Baddeley y Hitch, 1974).

Baddeley y Hitch (1974) se erigen en el referente principal del modelo de memoria de trabajo de múltiples componentes. Propusieron una división en tres subsistemas, como respuesta a los problemas encontrados en modelos como el de Atkinson y Shiffrin (1968), cuando se asumía que la memoria a corto plazo (MCP) era un sistema de almacenamiento unitario. Tal supuesto no podía justificar la relación entre el tipo de codificación y la memoria a largo plazo (MLP)⁴; no podía explicar porqué pacientes con una MCP muy deficiente tenían una MLP aparentemente normal; y no podía dar cuenta de los efectos de diversas tareas concurrentes en el aprendizaje, la comprensión o el razonamiento. El modelo de Baddeley y Hitch consta de un controlador atencional, al que llamaron el *ejecutivo* central, que funciona como enlace entre la memoria a largo plazo y dos sistemas esclavos. Estos sistemas combinan la capacidad de almacenamiento temporal de información con un grupo activo de procesos de control que permite que la información sea registrada intencionalmente y mantenida dentro del subsistema. Uno de estos es el *registro visuoespacial*, especializado en el mantenimiento de la información de este tipo; el otro, es el *bucle fonológico o articulatorio*, que proporciona el mantenimiento de información verbal. Estos subsistemas equivalen a sistemas de memoria a corto plazo visual y verbal, respectivamente. La Figura 7 muestra el esquema de este modelo.

⁴ Posteriores investigaciones demostraron que, pacientes con evidentes déficit fonológicos a corto plazo, con aparente integridad de la MLP tenían, en realidad, déficits específicos en el aprendizaje fonológico a largo plazo como, por ejemplo, en el aprendizaje de vocabulario de una nueva lengua (Baddeley, Papagno y Vallar, 1998).



Figura 7. Modelo inicial de la memoria de trabajo.

Modelo inicial de tres componentes de la memoria de trabajo, propuesto por Baddeley y Hitch (1974).

El *ejecutivo* central sería el responsable de la selección y el funcionamiento de estrategias, así como del mantenimiento y alternancia de la atención de forma proporcional a la necesidad. Baddeley (1986) propuso adoptar el concepto de un *sistema atencional supervisor* (SAS), propuesto por Norman y Shallice (1986) como la base del ejecutivo central. En este modelo se entiende que la conducta habitual es controlada por esquemas o estructuras bien aprendidas. Cuando se requiere de una acción novedosa, como puede ser en el momento de tener que enfrentarse con un problema inesperado, el SAS se sobrepone a los esquemas. El SAS también es responsable de la planificación y la coordinación de actividades.

Según el modelo de Baddeley y Hitch (1974), el *Bucle Fonológico* es el componente más desarrollado del modelo de memoria de trabajo. Se asume que comprende un almacén fonológico temporal en el que las huellas mnésicas decaen a los pocos segundos, salvo que se avive mediante práctica articuladora. Se adapta, particularmente, a la retención de información secuencial y su función se refleja muy claramente en la tarea del *span* de memoria, en la que una secuencia de elementos debe repetirse en el mismo orden, inmediatamente tras su presentación. El clásico ejemplo es el *span* de dígitos, que es el número máximo de dígitos que se pueden retener perfectamente el 50% de las ocasiones (normalmente, unos 7). Los planteamientos de Baddeley (2000) apuntan que, aunque los sistemas esclavos, verbal y visual, del convencional modelo de memoria de trabajo, pueden explicar muchos datos, la evidencia derivada de pacientes con déficit de MCP, o con resistencia en recuerdo seriado a la supresión articuladora, así como del recuerdo de prosa (con un *span* verbal muy superior al de palabras aisladas), lleva a presuponer la existencia de un almacén de apoyo adicional. Se evidencia la necesidad, pues, de asumir un nuevo mecanismo que combine la información de varios subsistemas en una forma de representación temporal. Para esta nueva representación, Baddeley (2000) propone el término de *buffer episódico*. El *buffer episódico* es, pues, un sistema de almacenamiento temporal capaz de integrar información de distintas fuentes, probablemente controlado por el ejecutivo central. Es episódico en el sentido de que sostiene episodios en los que la

información es integrada a través del espacio y, potencialmente, extendida en el tiempo⁵. Puede estar preservado en pacientes con densa amnesia y grave alteración de la memoria episódica a largo plazo. La Figura 8 sintetiza las nuevas aportaciones al modelo inicial de memoria de trabajo propuesto por Baddeley y Hitch (1974).

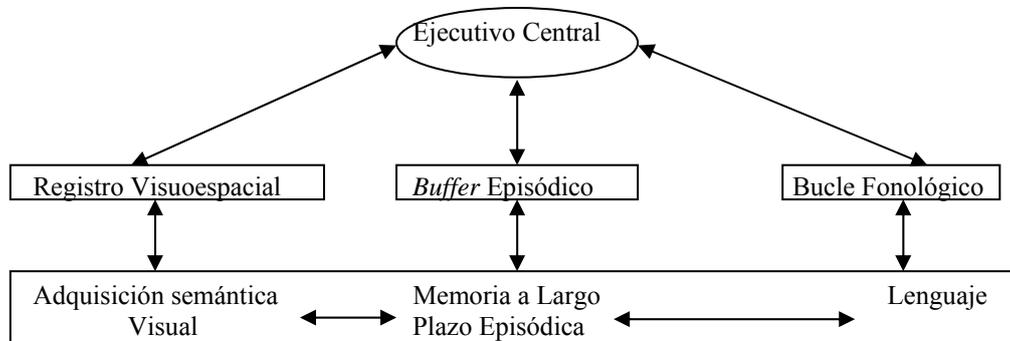


Figura 8. Modelo actual de la memoria de trabajo.

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

Los Modelos de Procesamiento:

Desde esta perspectiva se describe la memoria en términos de operaciones de procesamiento y no en estructuras mentales. La adquisición de información se define en niveles o tipos de procesamiento cualitativamente diferentes (Craik y Lockhart, 1972), siendo el contexto el determinante del modo de codificación (Tulving y Thompson, 1973). La recuperación de información se entiende como la recapitulación de las operaciones de codificación (Kolers, 1973). Las ideas de este modelo son bastante genéricas, conduciendo a la formación de principios de operación, y no tanto a la especificación precisa de mecanismos o procesos. Además, son difíciles de confirmar mediante experimentos. Probablemente por ello, muchos investigadores recurren a los sistemas de memoria, que suponen un retorno parcial a la concepción de las estructuras mentales (distinguiéndolas de los procesos). Aún así, una de las ventajas de esta aproximación es que permite la descripción de las actividades de memorización y aprendizaje de forma homóloga a como se describen otras capacidades mentales, como la percepción o la atención (Craik y Jennings, 1992).

⁵ Un ejemplo de la puesta en marcha de este mecanismo sería durante un juego de cartas, momento en el que se precisa la retención e integración consciente de información procedente de distintas fuentes (v.g., cartas jugadas, reacciones de los adversarios, normas del juego...).

Los Sistemas de Memoria:

Aunque durante siglos se han propuesto muchas disociaciones teóricas y empíricas sobre la memoria, la noción de que la memoria está organizada en distintos sistemas es relativamente reciente, remontándose a la distinción inicial entre memoria semántica y episódica propuesta por Tulving (Dalla Barba y Rieu, 2001). La publicación de Tulving (1972) se erige en el principal referente de los sistemas de memoria, posteriormente ampliado en distintos trabajos (Tulving, Schacter y Stark, 1982; Tulving y Schacter, 1990; Schacter y Tulving, 1994).

Es importante saber de qué se habla cuando se hace referencia a los sistemas de memoria, por ello, Dalla Barba y Rieu (2001) recuerdan lo que Schacter y Tulving manifestaron al respecto: los sistemas de memoria y las formas o tipos de memoria no son conceptos equivalentes. Los sistemas de memoria incluyen las formas y tipos de memoria, pero no a la inversa. Por ejemplo, aunque la memoria verbal, espacial, olfativa o de reconocimiento son distintas formas de memoria y pueden ayudar a organizar hechos empíricos, no constituyen sistemas de memoria.

Los defensores de esta postura se manifiestan a favor de la existencia de cinco sistemas principales de memoria, que son: la memoria episódica, la semántica, la procedimental, la primaria y un sistema de representación perceptiva (Schacter y Tulving, 1994). Los dos primeros sistemas forman parte de la memoria declarativa o explícita, mientras que los otros tres se engloban en la memoria no declarativa o implícita. A continuación se resume brevemente lo esencial de cada uno de ellos, según Schacter, Kaszniak y Kihlstrom (1991) y Craik y Jennings (1992).

La memoria episódica es la que recoge el recuerdo para sucesos específicos, normalmente autobiográficos, que son únicos para un individuo y están definidos por contextos espaciales y temporales concretos. La memoria semántica recoge el conocimiento general del mundo, es decir, datos sobre hechos, vocabulario, normas..., que son comunes a colectivos de individuos y cuya recolección no se ubica en un marco espacial ni temporal. La memoria procedimental subyace en la ejecución de varias habilidades cognitivas y motoras, sin conciencia del momento ni del lugar de adquisición. La memoria primaria (o a corto plazo) es un sistema con una capacidad limitada para información de varios tipos durante un breve periodo de tiempo. Por último, el sistema representativo perceptivo, propuesto por Tulving y Schacter (1990), se caracteriza por ser presemántico, es decir, sin

acceso al significado de lo que se procesa y, en parte, subyace al fenómeno del *priming*. Está implicado en la adquisición y el mantenimiento del conocimiento relativo a la forma y la estructura de las palabras, objetos, etc. (Van der Linden, 1994a). Sus localizaciones cerebrales suelen corresponder a las regiones asociadas con el procesamiento temprano de modalidad específica y su función es analizar, integrar y retener brevemente los datos sensoriales entrantes. Consiste en una serie de subsistemas en el que cada uno maneja información sensorial y perceptiva procedentes de distintas modalidades (Schacter, 1992a, Craik, 2002).

1.3. Tipos de Memoria. Clasificación.

En 1890, William James propuso una de las primeras y más duraderas dicotomías que caracterizan a la memoria humana: la memoria a corto plazo y la memoria a largo plazo (James, 1890). Desde entonces se han propuesto otras dicotomías, pero la migración de los estudios de los laboratorios experimentales a la práctica clínica ha provocado frecuentes confusiones en sus definiciones. A continuación, se facilitan algunas precisiones respecto a las dicotomías más frecuentemente empleadas en la literatura.

Memoria a Corto Plazo (MCP) versus Memoria a Largo Plazo (MLP): Algunos autores se han referido también a esta distinción como memoria primaria y memoria secundaria (James, 1890; Waugh y Norman, 1965). Petersen y Weingartner (1991), sin embargo, no consideran sinónimos esos términos. A diferencia de la MCP, la memoria primaria, aunque similar en el aspecto temporal, se refiere más concretamente a la forma de procesamiento que a un almacén real, es decir, al procesamiento o activación continua de una huella de memoria para su posterior consolidación. Según estos autores, la memoria de trabajo sería una forma de memoria primaria. Igualmente, la diferencia entre MLP y memoria secundaria yacería, según Petersen y Weingartner (1991), en el énfasis en el procesamiento y no en el concepto de almacén; de forma genérica, la memoria secundaria se refiere al material retenido durante largos periodos y se relaciona con los procesos implicados en el almacenamiento y la recuperación.

Por MCP se entiende el recuerdo de material de forma inmediatamente posterior a su presentación o su recuperación ininterrumpida. Se la cree limitada en su capacidad (Miller, 1956). Por otro lado, cuando se emplea la definición de MLP se hace referencia al recuerdo de información tras un intervalo en el que la atención del sujeto se centra en aspectos distintos del objetivo. Se cree que tiene una gran capacidad.

Las fuentes de investigación que más apoyo ofrecen a esta teoría provienen de los estudios realizados con pacientes con síndrome amnésico⁶, independientemente de su etiología. Estos pacientes suelen mostrar un rendimiento normal en test de retención inmediata (como el *span* de dígitos), junto a acusadas alteraciones en retención a largo plazo (Parkin y Leng, 1993). Así, se aportan pruebas para sostener una distinción entre memoria a corto y a largo plazo.

La MCP es a menudo equiparada a la Memoria de Trabajo (MT), incluso pueden ser consideradas una misma entidad, atendiendo a los aspectos comunes sobre los que se postula, excepto por la consideración de un componente múltiple en la memoria de trabajo, en contraposición a una concepción unitaria del almacén a corto plazo. La MT suele definirse como la capacidad de realizar tareas que implican, simultáneamente, el almacenamiento y la manipulación de información (Baddeley, 1995).

La definición temporal de lo que se entiende por corto o largo plazo está sujeta a confusión, motivo por el que es recomendable emplear, al hacer alusión a las tareas realizadas, frases descriptivas de las tareas, como “recuerdo inmediato”, “recuerdo a los dos minutos” o “recuerdo a los 30 minutos” (Delis y Kramer, 2000).

Memoria Declarativa (MD) versus Memoria No Declarativa (MND): La MD se refiere a las memorias que son directamente accesibles de forma consciente; a menudo se ha empleado el término de forma genérica, abarcando entre estas memorias la episódica y la semántica (Parkin, 2000), que posteriormente se describen. Es también conocida como Memoria Explícita (Schacter, 1992b). La MND, también denominada Memoria Implícita (Schacter, 1992b) se refiere a distintos sistemas de memoria, siendo los más estudiados el *priming* (fenómeno según el cual, la exposición previa a determinado material facilita el posterior rendimiento de un sujeto ante el recuerdo de ese mismo material) y el “aprendizaje de habilidades” o memoria procedimental (se demuestra cuando los sujetos manifiestan el aprendizaje de una habilidad (Squire, 1987)).

⁶ El síndrome amnésico es una entidad diagnóstica clínica caracterizada por los siguientes rasgos (Parkin, 2000):

1. Memoria a corto plazo preservada (evidenciado por tareas como el *span* de dígitos)
2. Amnesia anterógrada grave y permanente, con alteración tanto en tareas de evocación libre como por reconocimiento.
3. Memoria semántica y otras funciones intelectuales generalmente intactas.
4. Aprendizaje de habilidades, condicionamiento, aprendizaje perceptivo y *priming* relativamente intactos.
5. Inevitable presencia de amnesia retrógrada, aunque de extensión muy variable en cada paciente.

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

Mesulam (1998) hipotetiza que probablemente no exista una diferencia fundamental en el tipo de codificación implicado en la memoria implícita y la explícita. Sostiene que, en la memoria implícita, la información permanece en forma de fragmentos aislados, principalmente en áreas de asociación unimodal y heteromodal mientras que, en la memoria explícita, la información es incorporada a un contexto coherente por mediación de la función de enlace de estructuras límbicas. De acuerdo a este planteamiento, las tareas de memoria explícita llevarán a la activación tanto temporal medial como de áreas neocorticales, mientras que las tareas de memoria implícita activarán, predominantemente áreas neocorticales.

Memoria Episódica (ME) versus Memoria Semántica (MS): Esta distinción surge a consecuencia de la subdivisión de la memoria declarativa (Tulving, 1972). Por ME se entiende el recuerdo de sucesos específicos, que pueden ser asignados a un momento concreto en el tiempo. Permite la recolección personal consciente de acontecimientos y hechos del propio pasado (Tulving, 1972). Es el sistema de memoria más recientemente evolucionado, tanto filogenética como ontogenéticamente (Dalla Barba y Rieu, 2001). En condiciones experimentales, la memoria episódica se evalúa mediante tareas de recuerdo y de reconocimiento de, por ejemplo, listas de palabras, donde cada palabra se considera como un “mini-episodio personal pasado” (Dalla Barba y Rieu, 2001). Por otro lado, la MS se refiere al almacén general de información, de datos; no está temporalmente codificada y alberga información que no depende de un tiempo o lugar determinado. En último término, representa el *corpus* de conocimiento e información compartido por los miembros de una misma sociedad (Dalla Barba y Rieu, 2001).

Memoria Retrógrada (MR) versus Memoria Anterógrada (MA)⁷: Esta dicotomía se utiliza al hacer referencia a los recuerdos en relación al momento de codificación respecto a un punto clave: una lesión cerebral. La información adquirida en momentos previos a la lesión constituye, en este contexto, la MR, mientras que la información presentada para su aprendizaje tras la lesión, forma parte de la MA (Delis y Kramer, 2000).

La amnesia retrógrada se adecua al patrón descrito por Ribot (1882) y conocido como la *Ley de Ribot* o el *gradiente temporal*, según el cual la vulnerabilidad de una determinada memoria está inversamente relacionada con el momento de su formación inicial. Aunque esta ley es ampliamente aceptada en la comunidad científica, su explicación continúa siendo un misterio. Diversas revisiones sobre el tema (Parkin, 2000; Kopelman y Kapur, 2001) exponen algunas de las teorías que han tratado de ampliar el conocimiento de este fenómeno: el gradiente temporal en la amnesia retrógrada.

Una primera teoría (a veces denominada *hipótesis de consolidación a largo plazo*) sostendría que existe un proceso fisiológico prolongado de consolidación, durante el cual las memorias dependen inicialmente del lóbulo temporal medial para establecerse, gradualmente, en otras áreas cerebrales (*reubicación estructural*). Según esta perspectiva existe una gradual reorganización del almacén de memoria, en la que las memorias van dejando de precisar de la participación de las estructuras temporales mediales para formar unas memorias más permanentes que, progresivamente, se irían ubicando en el neocórtex. Ahora bien, los gradientes temporales a veces documentados con una extensión de 20-30 años, representan una amenaza a esta teoría, puesto que ello implica que el proceso de consolidación es extremadamente prolongado. Esta teoría del período prolongado de consolidación se vería secundada por los hallazgos de neuroimagen de Haist, Gore y Mao (2001), que sugieren que tal proceso se da en dos fases: una inicial, relativamente breve, mediada por el hipocampo, seguida de una fase de mayor duración, mediada por el córtex medial adyacente. Ello justificaría la presunción de que la memoria retrógrada más extensa sucede cuando la lesión abarca el córtex entorhinal y no sólo el hipocampo. Otra posible explicación o teoría apuntaría a que, puesto que las memorias episódicas son repasadas a lo largo del tiempo, adoptan una forma más semántica, lo que les confiere cierta protección ante la lesión, pero esta hipótesis precisa de mayor definición en cuanto al concepto de semantización. Una tercera teoría postula que los gradientes temporales parten de la

⁷ En la bibliografía sobre el tema, esta dicotomía suele ser denominada en referencia a la patología y no a la normalidad, es decir, se etiqueta como amnesia retrógrada y anterógrada, respectivamente. Para seguir una lógica en la clasificación, aquí se ha optado por hablar de “memoria” y no de “amnesia”. (*N. de la A.*)

redundancia inherente al almacenaje a largo plazo de la información por lo que, cada vez que se recupera una memoria, el registro de ese recuerdo constituye otra memoria. Esta es la teoría de las *huellas múltiples*, propuesta por Nadel y Moscovitch (1997): a medida que las memorias ganan antigüedad, o bien son olvidadas, o bien se benefician de la formación de múltiples huellas en el complejo hipocámpico y el neocórtex. Así, las memorias episódicas más antiguas se asociarán a un mayor número de huellas y la evocación resultará más fácil, proporcionalmente a la proliferación de huellas, en paralelo al número de rutas de acceso a tales memorias. Sin embargo, debido a la diversidad de conexiones neuronales del hipocampo, una mínima lesión puede afectar a la retención y evocación de huellas mnésicas. Las huellas adquiridas recientemente serán particularmente vulnerables, mientras que las memorias más antiguas (por tanto, más representadas), resistirán a una mayor pérdida de tejido hipocámpico. La extensión de la amnesia retrógrada y la curva del gradiente temporal dependerá de la dimensión de la lesión hipocámpica (Kopelman y Kapur, 2001).

Aprendizaje versus Memoria: Se emplea el término de aprendizaje cuando se describe el proceso de adquisición de nueva información. Sin embargo, cuando se emplea el término de memoria, se alude a la cantidad de información retenida, ya sea de forma inmediata o diferida (Delis, 1989; Squire, 1987). De los distintos mecanismos de adaptación, uno de los más importantes es la capacidad de aprender. Tal adaptación requiere que, como resultado de experiencias ambientales, el organismo (animal o humano) sea capaz de recuperar la información almacenada y responder de forma apropiada de acuerdo a la experiencia (McGaugh y Dawson, 1971).

1.4. Fases de la Memoria

Una de las vigentes posturas en el estudio de la memoria es la que aboga por la teoría del procesamiento de la información que asume que las capacidades mentales superiores (en este caso, la memoria) puede subdividirse en distintos procesos fundamentales (Klatzky, 1982). Cualquier sistema de almacenaje de información, sea biológico o artificial, precisa, además de un nivel mínimo de atención: ser capaz de codificar o registrar la información; almacenarla, preferiblemente sin mucha pérdida u olvido y, consecuentemente, poder recuperar o acceder a esa información.

Atención: El proceso está íntimamente ligado a la atención que, en su nivel más fundamental, requiere alerta y activación. En niveles superiores es preciso mantener la

concentración en el tiempo (atención sostenida), resistir a la interferencia (atención selectiva) y ser capaz de focalizar los recursos atencionales (atención dividida y alternante). La atención es un componente lógico de cualquier modelo de memoria, ya que es la capacidad que inicialmente permite la entrada de información (Howieson y Lezak, 1995). Las fases de memorización están íntimamente ligadas, haciendo difícil determinar la ocurrencia exclusiva de un fenómeno en una simple fase. Aún así, esta división en estadios de procesamiento es útil para ayudar a comprender el funcionamiento de los sistemas de memoria.

Codificación: A veces también denominado registro. Es el proceso inicial por el que la información física se transforma en una representación mental almacenada (Delis y Kramer, 2000) o, lo que es lo mismo, el proceso por el que las características de un estímulo o de un hecho son tratadas y convertidas en una huella mnésica (Van der Linden, 1994a). Un elemento bien codificado puede conducir a un nivel de recuerdo estable a lo largo del tiempo. La codificación enriquecida lleva a una huella bien integrada que almacena la información en más de una dimensión, haciéndola así resistente al olvido. Además, al contar con varias dimensiones, se incrementa el número de posibles rutas de evocación. Craik y Lockhart (1972) generalizaron y relacionaron estos resultados con su hipótesis de los *niveles de procesamiento*, que sugiere que, a mayor profundidad en la codificación de un elemento, mejor recuerdo. Esta profundidad implica la creación de relaciones semánticas ricas que permitan codificar el material a través de más dimensiones que las que proporciona la codificación fonológica o visual.

Almacenamiento: Se refiere al mantenimiento de la información para poder acceder a ella cuando se requiera. Supone una transferencia de una memoria transitoria a una forma o ubicación cerebral para su retención permanente o posterior acceso. Milner (1966) describió este fenómeno como un proceso posterior a la codificación que, presumiblemente, media en la transición de la memoria del almacén a corto plazo a un almacén más permanente y estable a largo plazo. A este paso lo llamó *consolidación*. La duración del proceso de consolidación es variable, pudiendo durar hasta meses o años, en función del tipo y la complejidad de la información. La consolidación es entendida a menudo como sinónimo de una huella mnésica duradera. Ésta es formada a partir de la canalización automática de la información al hipocampo, donde presuntamente es integrada con los registros perceptivos y semánticos pertinentes. Una vez completada la consolidación ya no se precisa de la mediación del hipocampo; la huella de memoria es

almacenada y se torna accesible a través de otras estructuras cerebrales (Moscovitch y Winocur, 1992).

El olvido puede ser entendido, desde esta perspectiva, como un reflejo de la pérdida de información con el paso del tiempo. Hacia la mitad del s. XX se dedicó mucha atención a tratar de decidir si el olvido resultaba del desvanecimiento espontáneo de huellas mnésicas con el tiempo, o como resultado de la interferencia de otros aprendizajes. En relación a la última opción, destacan dos términos relevantes: la *interferencia retroactiva*, que es la pérdida de información memorizada a causa de un aprendizaje posterior, y la *interferencia proactiva*, que es la interferencia provocada por una memoria previa en el aprendizaje de nueva información (Baddeley, 1995). El estudio de las tasas diferenciales de olvido como exponente de distintos tipos de lesión cerebral ha resultado poco productivo por la dificultad que entraña (Kopelman, 1985), por lo que el estudio del olvido no ostenta un papel prominente en el estudio de las alteraciones de memoria. Sin embargo, se ha observado que personas con lesiones hipocámpicas y temporales mediales a menudo muestran dificultades para el almacenamiento. Pueden analizar la información apropiadamente (demostrando así una adecuada codificación), pero son incapaces de mantenerla resultando, pues, en una rápida tasa de olvido (Sohlberg y Mateer, 2001; Bauer, Grande y Valenstein, 2003).

Evocación⁸: Representa el proceso consciente de acceso a la información almacenada (Delis y Kramer, 2000). El fracaso en la recuperación de información no necesariamente implica que haya desaparecido la huella mnésica, también puede representar una dificultad en el acceso o evocación de la misma. Esta interpretación se apoya en la evidencia proporcionada en casos de amnesia retrógrada, que tiende a irse reduciendo, desde la memoria para los sucesos más lejanos hasta los más cercanos al punto de la lesión. Este modelo de resultados sugiere que las memorias más remotas se tornan inaccesibles por algún problema de evocación, mientras que los sucesos inmediatamente precedentes a la lesión pueden perderse por no haber llegado nunca a consolidarse y, consecuentemente, nunca haber sido almacenados (Baddeley, 1995). Tulving es uno de los referentes básicos en el estudio de la evocación en la memoria normal y sugiere que, a menudo, la “disponibilidad” de información suele ser superior a la “accesibilidad” a la misma (Tulving, 1966; Tulving y Pearlstone, 1966). Otra fuente de evidencia para esta teoría procede de la observación de los rendimientos en tareas de reconocimiento en las que,

⁸ A lo largo del presente trabajo, los términos *evocación* y *recuerdo* se emplean indistintamente (N. de la A.).

normalmente, se consiguen mayores tasas de respuestas correctas que en evocación. El hecho de presentar una palabra que ha sido aprendida facilita el acceso a su huella mnésica. Por ello, a menudo se emplea el contraste entre evocación y reconocimiento para tratar de evidenciar si un déficit de memoria es consecuencia de un fracaso en la evocación o en la codificación, puesto que los déficit de evocación suelen verse minimizados en la tarea de reconocimiento (Baddeley, 1995). Bauer, Grande y Valenstein (2003) resumen que las posturas que sostienen que algunas amnesias reflejan un déficit en la evocación, se basan en dos hallazgos fundamentales: 1) en que la manipulación de los procedimientos de evaluación proporcionando ayudas en la evocación, en forma de claves o indicios, pueden mejorar drásticamente el rendimiento de algunos pacientes, y 2) en que todos los pacientes amnésicos muestran cierta pérdida de memoria remota. Aunque esté temporalmente limitada, la pérdida de memoria remota se ha explicado empleando una metáfora del almacenamiento. La idea de que las formas más extensas de amnesia retrógrada deben implicar un déficit de evocación se deriva de la asunción de que, previamente a la lesión, las memorias más remotas han sido codificadas y almacenadas de forma normal. A la utilidad de conocer las distintas fases de la memoria hay que añadir, el necesario conocimiento de la interacción entre ellas puesto que, un déficit de memoria aparentemente generalizado, puede ser atribuible, si se analiza detalladamente, a una alteración en una fase que, a su vez, influye en otras fases (Baddeley, 1995). Atendiendo a las fases y los tipos de memoria descritos, el siguiente esquema (Tabla 1) resume la necesaria integración entre esas dos formas de concebir y entender la memoria humana.

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

	Procesos	Función	Terminología conceptual
Entrada	Procesamiento sensorial	Mantener los estímulos para su posterior procesamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Atención • Memoria a Corto Plazo • Memoria Primaria
	Adquisición/Codificación	Asimilar los estímulos Realizar asociaciones con conocimientos previos	<ul style="list-style-type: none"> • Aprendizaje • Episódica / Semántica • Declarativa / Procedimental
Almacenamiento	Retención	Mantenimiento	<ul style="list-style-type: none"> • Memoria a Largo Plazo • Memoria Secundaria
Salida	Evocación	Recuerdo	<ul style="list-style-type: none"> • Implícita / Explícita • Priming • Episódica / Semántica • Declarativa / Procedimental

Adaptado de Petersen (1991)

1.5. Diagnóstico diferencial de los trastornos de memoria

1.5.1. Diagnóstico clínico

En el contexto clínico, los trastornos de memoria pueden dividirse en tres grandes grupos: los de corta duración (normalmente inferior a 24-48 horas); los prolongados, o los que quedan estables (con una duración superior a las 48 horas); y los progresivos (Cummings y Mega, 2003). A continuación se describen con más detalle y se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de los trastornos de memoria.

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

Adaptado de Cummings y Mega (2003)

Los episodios breves transitorios de pérdida de memoria, incluyen la amnesia psicógena, algunos casos de amnesia post-traumática y la amnesia global transitoria. Tales episodios deben distinguirse de interrupciones breves de la conciencia, con lagunas mnésicas, como crisis epilépticas parciales complejas, las lagunas alcohólicas, migraña, o estados confusionales tóxico-metabólicos. Las alteraciones de memoria más duraderas incluyen los síndromes amnésicos, los estados disociativos y el deterioro progresivo de la memoria, característico de los síndromes demenciales. En las demencias, ocurren dos tipos principales de alteraciones mnésicas: un trastorno amnésico caracterizado tanto por alteración de la evocación como del reconocimiento, y un síndrome de déficit de evocación, caracterizado por disminución de la evocación con preservación de la capacidad de reconocimiento. El trastorno amnésico es característico de la enfermedad de Alzheimer y de otras enfermedades en las que se encuentran lesionadas las estructuras temporales mediales. El síndrome del déficit de evocación es propio de enfermedades que implican al lóbulo frontal y a los ganglios basales. Para tratar de distinguir estos dos trastornos es esencial que el paciente tenga un nivel de atención suficiente para asegurar el registro de la información, puesto que éste es un prerrequisito para demostrar la distinción entre déficit de almacenamiento y de evocación.

En la práctica clínica es, pues, muy importante recoger la información respecto a la alteración de memoria de forma sistematizada, atendiendo, básicamente, a la forma de presentación de la amnesia, a la intensidad del trastorno, a los síntomas acompañantes y a la forma de evolución (Peña-Casanova, 1991). El interrogatorio al paciente y a la familia debe ser completo, indagando sobre el momento y la forma de inicio del trastorno. Además, se debe diferenciar el grado de afectación de los defectos de memoria. Éstos pueden ser subjetivos, referidos sólo por el paciente; pueden ser defectos discretos apreciados por la familia o amigos, sin relevancia en la vida cotidiana del paciente; tal vez se consideren defectos moderados: fallos evidentes tanto para el paciente (salvo anosognosia) como para los que le rodean, con una clara afectación de las actividades cotidianas; por último, pueden referirse defectos graves y muy graves: errores muy importantes, con semiología clínica de reiteración de preguntas, con desorientación y con mínima o nula capacidad de fijación.

1.5.2. Análisis cognitivo de los síndromes amnésicos: el procesamiento de la información

El énfasis en el procesamiento en lugar de en el producto ha propulsado toda una serie de evaluaciones experimentales sobre la naturaleza de la amnesia, a menudo con la esperanza de detectar un defecto crucial que pueda explicar las alteraciones observadas (Bauer, Grande y Valenstein, 2003). Las explicaciones de la amnesia según el procesamiento de la información pueden agruparse en tres tipos generales: 1) aquellas que caracterizan el defecto como una alteración de la *adquisición o codificación* de nueva información, 2) las que apelan a un deficitario *mantenimiento y almacenamiento* de la información durante el intervalo de retención, 3) aquellas que indican alteración en la capacidad de *evocación* de la información, constatado con una evaluación formal (Cermak, 1997).

Amnesia como déficit de codificación: Esta idea deriva de estudios que muestran cómo ciertos pacientes amnésicos no organizan o codifican la información adecuadamente, como es el caso de pacientes alcohólicos con síndrome de Korsakov, que presentan dificultad en alcanzar niveles profundos y elaborados de procesamiento de la información, resultando en un análisis pobre del estímulo (Bauer, Grande y Valenstein, 2003). Estudios de imagen funcional de sujetos normales mientras realizan tareas episódicas de codificación, evocación y reconocimiento, apoyan la importancia del circuito de Papez y del lóbulo frontal en la memorización (Cohen et al., 1999), a la vez que confirman la implicación temporal medial en el proceso de codificación.

Amnesia como déficit de retención: Se basa en teorías que proponen que existe un déficit, posterior a la codificación, por el que las representaciones mnésicas se mantienen pobremente o son escasamente elaboradas con el paso del tiempo (Bauer, Grande y Valenstein, 2003). Milner (1966) avanzó una teoría de este estilo, cuando describió un proceso de post-codificación al que llamó *consolidación*, que se suponía que mediaba la transición de la memoria de un almacén inestable a corto plazo a uno más permanente y estable a largo plazo. Las teorías sobre un déficit de retención se basan en dos hallazgos principales: 1) en que, en al menos algunas formas de amnesia, se observa una tasa de olvido anormalmente rápida en paradigmas de reconocimiento, 2) en que los mismos pacientes tienden a mostrar un déficit retrógrado limitado temporalmente que afecta sólo a los periodos de tiempo inmediatamente precedentes al inicio de la amnesia. El apoyo a la

teoría del déficit de retención se basa, básicamente, en la investigación en pacientes con lesión en las estructuras temporales mediales (Bauer, Grande y Valenstein, 2003).

Amnesia como déficit de evocación: Esta perspectiva refleja un déficit en la evocación de la información y se basa en dos hallazgos fundamentales: 1) en que la manipulación de los procedimientos de evaluación, como la facilitación de ayudas (claves o pistas) en la evocación, puede mejorar drásticamente el rendimiento de algunos pacientes amnésicos, 2) en que todos los pacientes amnésicos muestran alguna forma de pérdida de memoria remota. Aunque la pérdida temporal y limitada de memoria remota se haya explicado mediante una metáfora de almacenamiento, la idea de que formas más extensas de memoria retrógrada pueden implicar un déficit de evocación surge de la asunción de que, previamente al inicio de la enfermedad, las memorias remotas se deben haber codificado y almacenado de forma normal (Squire y Cohen, 1984). Cummings y Mega (2003) sostienen que la dificultad de evocación de información, como forma de alteración de la memoria, es más frecuente aún que la amnesia en su concepción clásica. La alteración de la evocación se demuestra por el reconocimiento de información como correcta cuando no se ha podido recordar espontáneamente. La superioridad de la memoria de reconocimiento sobre el recuerdo es evidente en sujetos normales, que obtienen mejores resultados en pruebas de múltiple elección (por reconocimiento) que en tareas que requieren que recuerdo de material sin la ayuda de pistas. La Tabla 3 resume las diferencias principales entre la amnesia y el síndrome de déficit de evocación. Mientras que la codificación es adecuada y la evocación está alterada en ambos casos, la capacidad de reconocimiento y la respuesta a pistas para facilitar el recuerdo son inútiles en los casos de amnesia, no así en el síndrome de déficit de evocación, donde suelen contribuir a la recuperación de la información codificada.

Tabla 3. Diferencias principales entre la amnesia y el síndrome de déficit de evocación.

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

Adaptado de Cummings y Mega (2003).

2. La Memoria en el Envejecimiento

La memoria es un marco cambiante – se construye rápidamente en los primeros años de vida, luego se desarrolla más lentamente, cambia continuamente y, finalmente, se desintegra bajo el impacto de los diversos ataques a los que está sujeto el cerebro (...). Jacques Barbizet (1969, p. 258)

El envejecimiento y las lesiones cerebrales, focales o difusas, y dentro de ellas las enfermedades neurodegenerativas cerebrales, provocan alteraciones de las capacidades cognitivas que, a menudo, constituyen el eje fundamental de sus manifestaciones clínicas (Kaufer y Cummings, 1997). La evaluación neuropsicológica es el único método del que se dispone para valorar, clínicamente, el deterioro cognitivo y para relacionar función con estructura. La exploración neurocognitiva tiene, pues, un papel fundamental en el diagnóstico clínico, seguimiento y evaluación de la efectividad terapéutica sobre la cognición (Weintraub, 2000). En el caso del envejecimiento el problema central estriba en su diferenciación de los trastornos cognitivos leves y de la demencia (Flicker, Ferris y Reisberg, 1991). El conocimiento sobre el rendimiento de la memoria y la capacidad de aprendizaje en el envejecimiento normal se erige como una pauta importante para la detección del deterioro cognitivo leve (Petersen et al., 1999, Petersen, 2000). La memoria es el síntoma con que fundamentalmente se suele asociar la enfermedad de Alzheimer, patología de alta incidencia entre la población anciana, aunque no se altera de forma uniforme, puesto que la memoria tiene, como se ha expuesto, múltiples componentes y procesos (Nebes, 1997).

Los estudios cognitivos demuestran que la capacidad de recuerdo se deteriora con la edad (Schonfield y Robertson, 1966; Burke y Light, 1981; Rabinowitz, 1984). Hacia los 50 ó 60 años de edad, muchas personas perciben dificultades en el recuerdo de nueva información o en la evocación de palabras o nombres familiares. A partir de los 70 años estas quejas se tornan mucho más frecuentes y son un habitual motivo de solicitud de atención médica (Golomb, Kluger, Garrard y Ferris, 2001). Sin embargo, como se ha expuesto anteriormente, la memoria no es una entidad única y unitaria, sino que existen varios tipos disociables de memoria mediados por distintas estructuras y subsistemas neuronales. Es

obligado preguntarse, pues, si el envejecimiento afecta a todos por igual o si sus efectos son selectivos, con distinto grado de afectación en unos u otros sistemas. El rendimiento de la memoria de las personas mayores ha sido comparado con el que padecen las personas con lesiones en el diencéfalo (Reuter-Lorenz, 2002), aunque los efectos físicos del envejecimiento normal no son tan dramáticos y las consecuencias funcionales son menores. El estudio de Visser et al. (2002) concluye que la capacidad para detectar pacientes con alta probabilidad de desarrollar la Enfermedad de Alzheimer de entre los que presentan una mínima alteración cognitiva, aumenta cuando los datos de edad y función mnésica se combinan con medidas de atrofia del lóbulo temporal. La literatura aporta una imagen muy consistente acerca de la influencia del envejecimiento en la memoria (Craik y Jennings, 1992): las diferencias por edad son mínimas en tareas de memoria procedimental o implícita, muy leves en tareas de memoria semántica e importantes en tareas de memoria episódica.

Son muchas las investigaciones que han demostrado que el envejecimiento normal está asociado a cierto declive en el rendimiento en distintas medidas de la función cognitiva. No es el objetivo ni la pretensión de este trabajo abordar, de forma global, el rendimiento cognitivo en el envejecimiento, para lo que se remite al lector al excelente trabajo de Craik y Salthouse (1992) y al de Hedden y Gabrieli (2004) desde la perspectiva de la neurociencia cognitiva. Tanto los cambios cognitivos generales como los cambios en la memoria en particular, declinan en grado marcadamente variable entre los individuos. En los test de memoria estandarizados, por ejemplo, no todos los sujetos ancianos muestran un declive significativo, aunque la prevalencia global de declive aumenta con la edad (Golomb et al., 2001).

Kral (1962) acuñó el término de *olvido benigno asociado a la edad* para describir el déficit leve de memoria que presentan personas ancianas y que no empeora con el paso del tiempo. Posteriormente, este término ha ido sufriendo variaciones tratando de ganar precisión. Se han propuesto distintas definiciones formales que han dado lugar a entidades como⁹ *alteración de memoria asociada a la edad (AMAE)* (Crook et al., 1986); *olvido de la edad avanzada (OEA)* (Blackford y La Rue, 1989); *deterioro cognitivo asociado al envejecimiento* (Levy, 1994); o *deterioro cognitivo asociado a la edad (DECAE)* (APA, 1994). Todos estos términos han ido pretendiendo definir grupos de sujetos que,

⁹ Por la amplia difusión de estos conceptos y sus acrónimos en inglés, a continuación, por el mismo orden, se enuncian en ese idioma: age-associated memory impairment (AAMI); late-life forgetfulness (LLF); ageing-associated cognitive decline (AACD); age-related cognitive decline (ARCD).

presumiblemente, sucumbirán a un discreto deterioro cognitivo con el paso del tiempo, con tan sólo leves declives en baterías de test administradas repetidamente durante un período temporal de varios años. Actualmente, aún existen pocos datos evolutivos disponibles que permitan validar tal hipótesis y es incierto si el hecho de cumplir los criterios diagnósticos para estas entidades realmente implica estabilidad cognitiva (Golomb et al., 2001). De hecho, como apuntan Golomb y colaboradores, la cuestión acerca de cuánta alteración de memoria es consistente con el envejecimiento normal y cuánta indica la presencia de una enfermedad neurológica no tiene una respuesta fácil. La Tabla 4 resume los criterios diagnósticos para la *Alteración de Memoria Asociada a la Edad*, según el grupo de trabajo del *National Institute of Mental Health (NIMH)*. Por AMAE se entiende el cambio en la memoria que se produce en el curso del envejecimiento normal y se caracteriza por dos componentes principales: dificultad en la adquisición de nueva información y disminución de la capacidad de evocación de la información, como exacerbación de la dificultad normal del recuerdo espontáneo. La responsabilidad biológica de esta disfunción se atribuye a pérdida celular, cambios bioquímicos y atrofia de las estructuras temporales mediales (Cummings y Mega, 2003).

Tabla 4. Criterios diagnósticos de la pérdida de memoria asociada a la edad (AMAE).

AMAE
Paciente mayor de 50 años
Pérdida gradual de memoria que se refleja en las actividades de la vida diaria
Quejas subjetivas de olvidos, con resultados en las pruebas psicométricas de memoria de, al menos, una desviación estándar por debajo de la media de la población adulta joven
Ausencia de deterioro global

Crook et al. (1986).

2.1. Envejecimiento y sistemas de memoria

Diferencias por edad en la memoria implícita: Aquí, de forma genérica, se hace referencia a aspectos relacionados con la memoria procedimental, con el *priming* y con el sistema de representación perceptiva. Es decir, se emplea el término de *memoria implícita* para englobar todas aquellas tareas que no requieren de recolección consciente de la información¹⁰, en oposición a la *memoria explícita*, que sí la precisa. La literatura aporta pruebas consistentes de la ausencia de efectos relacionados con la edad en pruebas de

¹⁰ Las ya referidas polémicas en la terminología empleada en las distintas clasificaciones de memoria, hacen que no haya un acuerdo global respecto a si la memoria procedimental debería incluirse o no en la memoria implícita pero, en cualquier caso, si que a menudo son descritas de forma asociada.

memoria implícita (Light y Burke, 1988; Chiarello y Hoyer, 1988; Graf, 1990). Uno de los frecuentes hallazgos de estos estudios es la preservación, en los pacientes amnésicos, de la memoria implícita, contrastando con una grave alteración en la memoria explícita. Los estudios que más específicamente apuntan al análisis de la posible influencia de la edad en las tareas de memoria implícita, demuestran que las diferencias, cuando las hay, son mínimas (Craik y Jennings, 1992).

Los test de memoria por *priming*, que evalúan la integridad del sistema de representación perceptiva, son aquellos en los que no es necesario referirse intencionadamente al pasado durante su ejecución; la memoria se infiere de los efectos de la experiencia en la práctica. Unas de las tareas más comúnmente empleadas son las de completamiento de una cadena o de un fragmento de palabra. Normalmente, se muestra a los sujetos una lista de palabras, seguida de una tarea en la que se les da, o bien las primeras letras de una palabra (completamiento de una cadena), o bien algunas de las letras de la palabra, intercaladas con espacios en blanco (fragmentos de palabra). Aunque muchos de los elementos a completar provienen de la lista previa, a los sujetos se les indica que deben completar el ítem con la primera palabra que se les ocurra; no se les pide que piensen en la lista previa. La memoria implícita se evidencia en la tendencia de los sujetos completar los elementos con palabras que han visto. Los ancianos no rinden de forma significativamente diferente a los jóvenes, como se ha demostrado en distintos estudios (Light y Singh, 1987; Light, Singh y Capps, 1986). Los estudios sobre la influencia de la edad en la memoria sensorial, ya sea ecoica o icónica, son muy escasos. Tampoco se han hallado diferencias significativas secundarias al envejecimiento en tareas de memoria procedimental. Dalla Barba y Rieu (2001) sugieren que la memoria procedimental, o al menos algunos de sus aspectos o subsistemas, se nutre del sistema córtico-estriado, que se sabe que se deteriora menos por la edad en comparación con el sistema córtico-límbico. Como conclusión general, no hay diferencias significativas en la capacidad de memoria implícita.

Diferencias por edad en memoria primaria (o memoria a corto plazo): Una de las variables consideradas como reflejo de la capacidad de la memoria a corto plazo (MCP) es el efecto de recencia (i.e., el recuerdo de los últimos elementos presentados), por ejemplo, en la tarea de recuerdo libre de una lista de palabras. Parkinson, Lindholm e Inman (1982) hallaron una disminución del efecto de recencia en adultos mayores. Sin embargo, este decremento era tan acusado en la última porción de la lista como en la inicial (efecto de primacía), por lo que concluyeron que tanto la memoria a corto plazo como la memoria a

largo plazo (MLP) estaban afectadas por la edad. Craik y Rabinowitz (1984) concluyeron que la edad no influía en la memoria a corto plazo. Tal discrepancia entre estas investigaciones puede explicarse porque, los primeros autores, emplearon una tarea que implicaba tanto a la MCP como a la MLP, mientras que los segundos emplearon medidas relativamente puras de MCP. Si se emplean este tipo de medidas, las diferencias por edad son mínimas o inexistentes.

En cuanto al *span* de dígitos, sí que hay una ligera pero consistente evidencia de decremento relacionado con la edad. Parkinson (1982), halla una diferencia aproximada de un punto entre adultos jóvenes y ancianos. Babcock y Salthouse (1991) mostraron que el *span* de palabras declina más con la edad que el de dígitos. Para una amplia revisión del tema se recomienda el trabajo de Bopp y Verhaeghen (2005).

Otra de las tareas empleadas para medir la MCP es la de Brown-Peterson¹¹. De nuevo, la mayoría de estudios concluyen que la edad no tiene un efecto directo en la tasa de olvido en esta tarea (Craik y Jennings, 1992). Parece que lo que determina de forma crucial el olvido en esta prueba es la presencia del fenómeno de interferencia, que compite con los elementos presentados anteriormente y que, consecuente, podrían haber pasado a formar parte de la MLP (Van der Linden, 1994b). Así pues, las investigaciones apuntan a que la edad no influye directamente en la capacidad de memoria a corto plazo y a que las discordancias entre resultados de distintos experimentos serían secundarias a diferencias en la metodología y el tipo de tarea empleada, en cuanto a su mayor o menor pureza de medida de la MCP.

Respecto a la memoria de trabajo, existe acuerdo general de que las personas mayores suelen realizar peor estas tareas, y que las diferencias pueden extraerse de una variedad de déficit relacionados con la edad en el rendimiento cognitivo (Craik y Jennings, 1992). La memoria de trabajo no cumple una función simple de almacenamiento, sino que realiza una función de tratamiento y manipulación de la información. La interpretación más frecuente acerca de la influencia de la edad es que los adultos mayores disponen de menos recursos para el tratamiento y el almacenamiento temporal de la información (atención selectiva,

¹¹ La tarea de Brown-Peterson consiste en presentar al sujeto una serie de letras o palabras para que la persona las estudie brevemente. Luego se dirige su atención a una tarea de interferencia durante unos 20 segundos (v.g., contar hacia atrás, de tres en tres, desde una cifra determinada). Posteriormente, debe tratar de recordar las letras o palabras originales en el orden de presentación.

atención dividida, función ejecutiva, resistencia a la interferencia). (Van der Linden, 1994b; Stern y Rakitin, 2004).

Diferencias por edad en memoria semántica: La memoria semántica se mantiene relativamente intacta en el anciano sano (Shacter, Kaszniak y Kihlstrom, 1991). El conocimiento sobre el vocabulario, y la memoria sobre conocimientos generales, medida por test de inteligencia, apenas varía en las personas mayores (Salthouse, 1991). No obstante, sí que es frecuente que los adultos mayores, en comparación a los jóvenes, muestren más dificultades en encontrar las palabras exactas, en denominación o en tareas de juicio de similitud entre conceptos (Light, 1992), pero parece que tales problemas están más relacionados con alteración en el acceso al léxico que con la memoria semántica en sí misma (Dalla Barba y Rieu, 2001). Es posible que no sea la dicotomía episódica-semántica la que determine la presencia o ausencia de diferencias de edad en memoria, sino más bien la especificidad de la información que se busca. La información episódica suele ser específica, ya que los detalles del contexto espacial y temporal están conectados a una respuesta satisfactoria, en tanto que el conocimiento acerca de hechos suele ser bastante general y puede ser expresado de distintas maneras. Cuando el conocimiento es específico y no puede expresarse con otras palabras o descrito de modo alternativo (v.g., los nombres), aparecen los déficit asociados a la edad (Craik, 2002).

Diferencias por edad en memoria episódica: Es el sistema de memoria filogenética y ontogenéticamente más reciente y el más afectado por el envejecimiento y por el curso de enfermedades neurodegenerativas (Dalla Barba y Rieu, 2001). Muchos estudios han documentado una reducción de la capacidad de memoria episódica en el envejecimiento normal (ver Burke y Mackay, 1997, y Craik y Salthouse, 1992, para una revisión). De hecho, cuando las personas mayores se quejan de su mala memoria, normalmente se refieren a un declive en la memoria episódica para hechos sucedidos de forma relativamente reciente (de minutos a días antes). Gran parte de los estudios muestran que la capacidad de almacenamiento está relativamente preservada, mientras que los puntos clave para las pérdidas relacionadas con la edad están, bien en los procesos de codificación, bien en los procesos de evocación, o en ambos (Craik, Anderson, Kerr y Li, 1995). Los déficit suelen reducirse si se presenta información contextual de apoyo, ya sea en el momento de la codificación, mediante instrucciones acerca de estrategias o la presentación de un marco organizado en donde situar los nuevos acontecimientos con significado, o durante la recuperación, mediante claves, pistas, recordatorios y la reinstauración del contexto

original (Craik, 2002). Nilsson (2003) sostiene que es a partir de los 55-60 años de edad cuando se produce un decremento significativo en los rendimientos de la memoria episódica. Apunta, además, que hasta los 70 años, aproximadamente, el rendimiento de las mujeres es significativamente superior al de los hombres, aunque estas diferencias tienden a desvanecerse en edades más avanzadas.

2.2. Envejecimiento y fases de memoria. El procesamiento de información

Como se ha dicho anteriormente, para que el proceso de memorización sea efectivo, deben cumplirse una serie de fases: atención, codificación, almacenamiento y evocación. La orientación teórica que pone el acento esencialmente en las operaciones de tratamiento efectuadas en la codificación y en la evocación, intenta interpretar los efectos de la edad en la memoria a largo plazo y sugiere que son el reflejo de los cambios en los tipos de tratamiento que los sujetos de edad realizan, en su capacidad para prestar atención a los hechos nuevos, en su capacidad para recapitular las operaciones iniciales de codificación, con o sin la ayuda de claves de facilitación, o en la medida en la que el contexto influye en la especificidad de codificación (Craik y Jennings, 1992). La memoria y el aprendizaje dependen de la atención, del uso de una estrategia efectiva y de las capacidades cognitivas necesarias para llevar a cabo dicha estrategia (Buschke, 1984). Los déficit de memoria asociados a la edad son frecuentemente considerados como secundarios a alteración de la atención, reducción de la capacidad de procesamiento, el uso de estrategias ineficientes, o alteración en otros procesos cognitivos que limitan el aprendizaje (Perlmutter, 1978; Light, 1991).

Atención: Los recursos atencionales se ven limitados con la edad. Así lo demuestran las investigaciones respecto a la capacidad de atención dividida, según las cuales, los adultos mayores son más volubles en situaciones que requieren el cumplimiento de dos actividades distintas al mismo tiempo (Naveh-Benjamin, Guez y Shulman, 2004). Del mismo modo, la atención selectiva también se ve mermada por el envejecimiento, resultando más difícil ignorar las informaciones no pertinentes, produciéndose, consecuentemente, un aumento de la distracción (Van der Linden, 1994b).

Codificación: Dentro de las hipótesis que atribuyen las dificultades mnésicas asociadas a la edad a las diferencias cualitativas en las operaciones de tratamiento de la información,

durante la codificación y la evocación, la más popular es la defendida por Craik (1986) y secundada por Bäckman (1989). Según esta teoría, todo tratamiento cognitivo es el reflejo de una interacción entre los procesos conducidos por estímulos externos y los recursos internos del propio sujeto. Para Craik, los sujetos mayores presentarían una disminución de recursos atencionales y, en consecuencia, tendrían menor capacidad que los jóvenes para emprender espontáneamente las operaciones de codificación y recuperación más eficaces. Así, se podría reducir el declive asociado a la edad si se minimiza la contribución de los recursos internos y se potencia la de estímulos externos, conduciendo a los sujetos a realizar los tratamientos adecuados. Esta perspectiva se entiende como un déficit de producción puesto que, con facilitación de estrategias, las personas mayores pueden realizar un adecuado tratamiento de la información. Existen otras teorías, sin embargo, que postulan que las personas mayores presentan un déficit de tratamiento, por lo que serían incapaces de llevar a cabo las operaciones de codificación y evocación adecuadas (Van der Linden, 1994a). En cualquier caso, aunque en la investigación suelen tratarse la codificación y la evocación separadamente, hay que considerarlas como funciones fuertemente interdependientes (Craik y Jennings, 1992).

Craik y Jennings (1992) realizan una excelente revisión sobre las diferencias por edad en la codificación, llegando a la conclusión de que los resultados son polémicos. La respuesta, según los autores de esta revisión, se debe buscar en las interacciones complejas entre las variables de adquisición, del test, de los materiales y de los sujetos. Se sugieren dos patrones recurrentes: 1) a medida que las condiciones de codificación y evocación mejoran, los sujetos se benefician hasta el punto que lo permita su competencia cognitiva; 2) los adultos jóvenes mejoran más su rendimiento inicialmente, tendiendo a estabilizarse en un efecto techo según los materiales y la habilidad de los sujetos, mientras que los mayores suelen responder menos inicialmente, mejoran progresivamente y, al final, pueden alcanzar el mismo rendimiento que los jóvenes.

El marco de las teorías de la información del ítem (Hunt y Seta, 1984) y de la información relacional (Einstein y Hunt, 1980) sirve de punto de partida para realizar una nueva aproximación metodológica al análisis de las diferencias por edad en los procesos de codificación y evocación. La “información del ítem” sirve para hacer que cada hecho sea distinto de cualquier otro de la memoria. Su procesamiento se puede inducir por la naturaleza de los materiales (i.e., palabras de baja frecuencia, de difícil pronunciación...), o por tareas orientativas, como graduar la agradabilidad que suscita cada elemento. El

procesamiento del ítem proporciona discriminaciones sutiles, pero necesarias, para seleccionar el objetivo entre otros potenciales durante el reconocimiento y/o el recuerdo facilitado (Hunt y Seta, 1984). Por otro lado, la “información relacional” se puede extraer de las características compartidas o similitudes entre los ítems a recordar (como extraer las categorías supraordenadas). Se puede inducir por el tipo de materiales (que todos estén altamente relacionados) o por tareas orientativas (v.g., categorizar las palabras). En la evocación, la información relacional ayuda produciendo la clase general de elementos con las características deseadas (v.g., tipo de animal) (Einstein y Hunt, 1980). Aunque se han hecho pocos estudios, la información del ítem y la información relacional pueden proporcionar un marco analítico en el que examinar las diferencias por edad en memoria.

Evocación: Como ya se ha señalado anteriormente, la codificación y la evocación son funciones interdependientes, motivo por el cual los estudios sobre una de estas funciones, suele involucrar a la otra, y viceversa. La concepción de Craik (1986), según la cual las personas mayores no pueden poner en práctica espontáneamente las estrategias eficaces de evocación, implica que las diferencias más importantes se producirán en las tareas de recuerdo libre, que requieren la puesta en práctica espontánea de las operaciones mentales apropiadas, mientras que las tareas de recuerdo facilitado y por reconocimiento, en las que se les facilita una información que les puede ayudar a la realización de las operaciones mentales eficaces, serán más equitativas. Se debe recordar que, según el principio de especificidad de la codificación, la recuperación de una información de la memoria está en función del grado en que la clave de evocación contiene una información integrada en la huella mnésica que se formó en la codificación (Van der Linden, 1994a).

Se considera que existen dos tipos de procesos de evocación: los procesos automáticos (que conducen a una sensación de familiaridad) y los procesos más controlados (que implican el acceso a la información contextual original). En una tarea de recuerdo libre, el examinador solicita al sujeto que recupere un episodio anterior de aprendizaje (v.g., una lista de palabras); el rendimiento dependerá crucialmente del acceso al contexto. En una tarea de reconocimiento, se pide al sujeto que indique si un estímulo estaba presente entre el material anteriormente presentado. En algunos casos, una simple evaluación de la familiaridad, puede conducir a una respuesta correcta, pero, en otros casos, será indispensable recuperar el contexto específico en el que aquella información fue presentada (Van der Linden, 1994a). Las evidencias tienden a señalar que las diferencias por edad en el factor de familiaridad son mínimas o inexistentes, mientras que sí que se

aprecian en la evocación libre (Rabinowitz, 1984). Otro tipo de fracaso frecuente en la evocación mnésica es el hecho de recordar un hecho o la cara de una persona, pero no dónde se registró tal información. En su forma extrema, en pacientes amnésicos, recibe el nombre de *amnesia de la fuente* y, aunque parece aumentar en el envejecimiento normal, lo hace de forma discreta (Craik et al., 1995).

Almacenamiento: Los estudios psicológicos sobre la memoria, tradicionalmente, consideraban que la reducción de eficiencia podía observarse en cualquiera de estos tres aspectos: codificación, almacenamiento o retención, y evocación. Sin embargo, con el viraje a las teorías del procesamiento, la noción de almacenamiento se ha tornado en un concepto de difícil definición en términos cognitivos (motivo por el que escasean las investigaciones al respecto), aunque no hay duda de que representa una realidad en términos biológicos (Craik y Jennings, 1992). En general, no se evidencian efectos relacionados con la edad en la retención de conocimientos, aunque, si se produce una mejor retención de conocimientos (memoria semántica) que de hechos específicos (memoria episódica), continúa siendo un tema polémico (Craik, 1991).

3. El Deterioro Cognitivo Leve

3.1. Concepto, tipos y criterios diagnósticos

La noción de deterioro cognitivo entre el envejecimiento normal y la demencia precoz ha estado presente en la literatura científica desde hace años y se han empleado distintos términos para describir este estadio intermedio. Uno de los descriptores iniciales fue el de olvido benigno asociado a la edad, concebido como una variante del envejecimiento normal y de carácter estable (Kral, 1962). El primer intento de estandarización de criterios diagnósticos para un cambio cognitivo asociado a la edad fue el propuesto por el grupo de Crook et al. (1986), quienes desarrollaron la idea de la alteración de memoria asociada a la edad (AMAE). Con este término se hace referencia a quejas subjetivas de memoria en personas ancianas, confirmadas por un decremento de, al menos, una desviación estándar en un test formal de memoria en comparación con la media para adultos jóvenes. Levy et al. (1994) criticaron la idea de AMAE por considerarla como un concepto muy restrictivo en términos de la naturaleza del déficit, señalando que la alteración cognitiva en los ancianos también afecta a otras funciones distintas de la memoria. Por ello, propusieron un concepto alternativo: el de deterioro cognitivo asociado a la edad (DECAE)¹², que se refiere a un abanico más amplio de funciones cognitivas y que se diagnostica por referencia a los datos normativos adecuados a los factores sociodemográficos de los sujetos, como edad, escolaridad o género. Los propios autores del concepto de DECAE apuntan que es una entidad que precisa de amplia investigación evolutiva para poder determinar la condición de estabilidad o de progresión del cuadro. En el DSM-IV (APA, 1994) se incluye un concepto, definido por quejas acerca de dificultades en el recuerdo de nombres y citas o en la resolución de problemas, sin poderse relacionar con un problema mental concreto o una alteración neurológica (trastorno amnésico sin especificar).

Muchos investigadores se plantean si, en parte, los déficits descritos se deben a una enfermedad, por tanto, deberían poder distinguirse de algún modo de los puramente relacionados con la edad. Así, se empiezan a proponer otros conceptos que ligan estados de

¹² El desarrollo de los criterios para la entidad de DECAE desarrollada por Levy y el Grupo de Trabajo de la *International Association of Psychogeriatrics* (IPA) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Levy et al., 1994) constituyen las bases para los criterios diagnósticos de Deterioro Cognitivo Leve de la IPA-OMS empleados en este estudio.

alteración cognitiva leve con patología subyacente. En la décima revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) (WHO, 1992) se ofrecen criterios para una entidad llamada “Trastorno Cognitivo Leve”, que se refiere a alteraciones de la memoria, el aprendizaje y la concentración, a menudo acompañados de fatiga, que debe ser demostrable por algún test neuropsicológico y atribuible a lesión o enfermedad cerebral o a enfermedad sistémica que se conozca que pueda causar disfunción. Se excluye la posibilidad de demencia, síndrome amnésico, conmoción cerebral o síndrome postencefálico. Además, es aplicable a todas las edades. En el DSM-IV (APA, 1994) se propone una entidad similar, denominada “Trastorno Neurocognitivo Leve”, que abarca no sólo dificultades de memoria y aprendizaje sino, además, de funciones ejecutivas, lingüísticas y perceptivo-motoras. El Estudio Canadiense de Salud y Envejecimiento (Ebly, Hogan y Parhad, 1995; Graham et al., 1997) hace referencia a la “Alteración Cognitiva No Demencia”, que se identifica en base a evaluación neuropsicológica y clínica. En este caso la alteración también es atribuible a un trastorno físico subyacente y también se incluye a pacientes con una alteración circunscrita a la memoria, lo que constituye una forma modificada de AMAE. En la “Alteración Cognitiva No Demencia” se incluye un amplio rango de anormalidades subyacentes que son excluidas en los anteriores conceptos, como el *delirium*, el abuso de sustancias y enfermedades psiquiátricas. La Tabla 5 resume la evolución de los conceptos descritos.

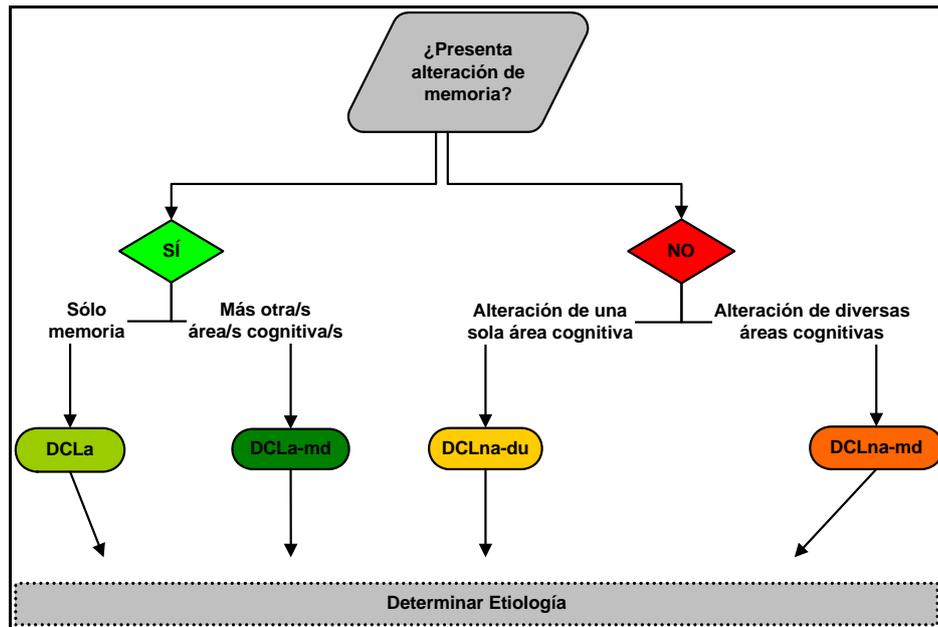
Tabla 5. Síntesis de conceptos relacionados con el deterioro cognitivo asociado a la edad y a trastornos neurológicos o enfermedades sistémicas.

Concepto	Autoría y año
Olvido benigno asociado a la edad	Kral, 1962
Alteración de memoria asociada a la edad (AMAE)	Crook et al., 1986
Deterioro cognitivo asociado a la edad (DECAE)	Levy et al., 1994
Trastorno cognitivo leve	WHO, 1992 (CIE-10)
Trastorno amnésico sin especificar	APA, 1994 (DSM-IV)
Trastorno neurocognitivo leve	APA, 1994 (DSM-IV)
Alteración cognitiva no-demencia	Ebly, et al., 1995; Graham et al., 1997

Entre esta diversidad y superposición de conceptos aparece el término de **Deterioro Cognitivo Leve (DCL)**, uno de los centros de interés de este estudio, que se basa en un modelo patológico de cambio cognitivo y que sólo es aplicable en el contexto del envejecimiento. El DCL es entendido como una entidad clínica de difícil definición, ya desde el punto en que algunos autores lo consideran una fase en el *continuum* de la

normalidad a la demencia (Petersen et al., 1997; Petersen et al., 1999; Petersen et al., 2001; Morris et al., 2001; Petersen, 2003), mientras que otros se plantean si realmente supone un preludio invariable de demencia, si ya supone la fase inicial de una demencia o si existen formas benignas (Ritchie y Touchon, 2000; Bruscoli y Lovestone, 2004). La dificultad para definir el DCL se acentúa por la ausencia de un consenso clínico que sirva como criterio oro (*gold standard*) y la falta de un marcador biológico validado que identifique la entidad (Feldman y Jacova, 2005), aunque recientemente se han realizado importantes esfuerzos (Winblad et al., 2004).

En el consenso al que llegan Winblad et al. (2004) en representación de un Grupo Internacional de Trabajo en DCL, se propone un modelo que integra muchos de los puntos clave de cada uno de los subtipos que se han definido en un único marco diagnóstico y de clasificación aplicado clínicamente. Se especifica que los sujetos ni son normales ni padecen demencia. Existe una queja, ya sea autorreferida o referida por un informador, acerca de un declive cognitivo, respaldado por tareas cognitivas objetivas con evidencia de progresión. Las actividades funcionales están esencialmente preservadas, con tal vez sólo mínima alteración de las más complejas. En torno a la presencia o ausencia de alteración de memoria se realiza una clasificación en tipos de DCL, como se refleja en la Figura 9, que culmina en la necesidad de determinar la etiología del deterioro para poder promover una atención médica adecuada (Dubois y Albert, 2004). Asimismo, otro grupo de trabajo creado al efecto, el Grupo de DCL del Consorcio Europeo de la Enfermedad de Alzheimer, genera un proceso diagnóstico para identificar a pacientes con alto riesgo de desarrollar demencia (Portet et al., 2006). Estos criterios, muy similares a los de Winblad y colaboradores, son: queja de problemas cognitivos referida por el propio paciente y/o su familia; se refiere un declive de la capacidad cognitiva en el último año respecto a habilidades previas; los trastornos cognitivos se hacen evidentes en una evaluación clínica: alteración en memoria y/o otras áreas cognitivas; la alteración cognitiva no tiene grandes repercusiones en la vida diaria, aunque se pueden referir ciertas dificultades en las actividades cotidianas más complejas; ausencia de demencia. Los investigadores de este grupo reconocen que la aplicación de estos criterios resultará en un grupo heterogéneo de trastornos, por lo que se debe concretar el subtipo de síndrome de DCL y se precisa la exploración con técnicas complementarias para determinar la causa subyacente.



DCLa: Deterioro Cognitivo Leve amnésico; **DCLa-md:** Deterioro Cognitivo Leve amnésico de múltiples dominios; **DCLna-du:** Deterioro Cognitivo Leve no amnésico de dominio único; **DCLna-md:** Deterioro Cognitivo Leve no amnésico de múltiples dominios

Figura 9. Algoritmo del DCL.

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

El tipo más relacionado con una fase preclínica de la enfermedad de Alzheimer y de mayor valor predictivo positivo de conversión a la misma, es el DCL amnésico (DCLa), entidad de la que Petersen y colaboradores son los principales precursores (Petersen et al., 1999; Petersen, 2000; Petersen et al., 2001; Petersen, 2003). Según el concepto inicialmente propuesto para el DCL (Petersen et al., 1997; Petersen et al., 1999) se asume que existe un *continuum* cognitivo entre la normalidad y la enfermedad de Alzheimer, causa más frecuente de demencia. En la Tabla 6 se presentan los criterios definidos por Petersen et al. (1997, 1999) para el concepto de DCL que, de hecho, corresponde al DCL amnésico y que, hasta la fecha, ha sido el más estudiado en la literatura al respecto.

Tabla 6. Criterios diagnósticos para el Deterioro Cognitivo Leve.

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

Petersen et al. (1997, 1999)

La definición de DCL de Petersen y colaboradores ha sido criticada por ser tautológica. Cuando el concepto se restringe a la única alteración de memoria, definida en base a los test generalmente empleados para el diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer, fácilmente se desemboca en la identificación de sujetos con alto riesgo de progresión a la enfermedad de Alzheimer (Portet et al., 2006). La diversidad de manifestaciones de los síntomas de los pacientes en contextos clínicos, lleva al grupo de Petersen a proponer una extensión del concepto de acuerdo a su heterogeneidad, clínica y etiológica (Petersen et al., 2001; Petersen, 2003), admitiendo la existencia de distintos tipos de DCL, como posteriormente se sostiene en el consenso de Winblad et al. (2004). (Ver Figura 10).

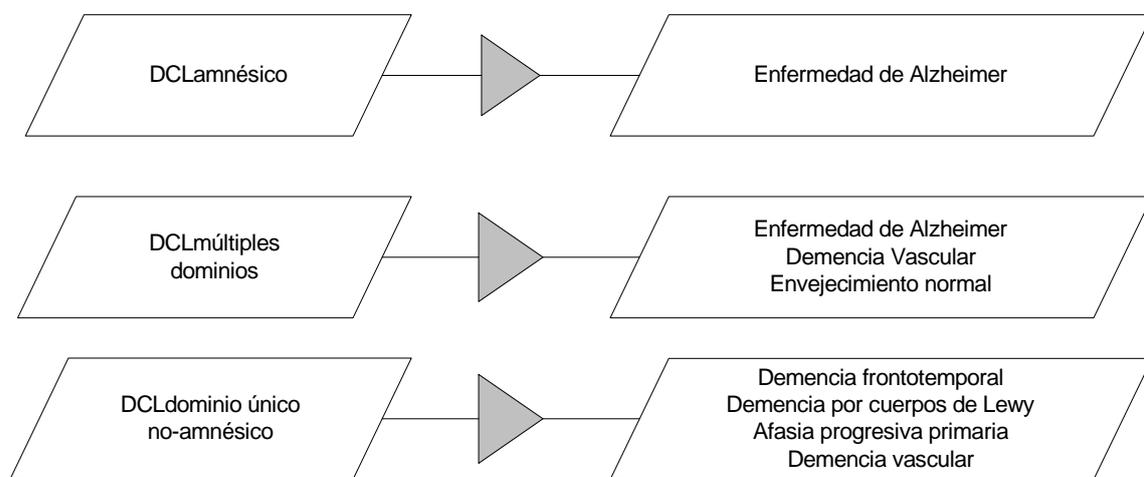


Figura 10. Tipos de DCL y su progresión.

Heterogeneidad clínica y etiológica de los tipos de DCL y su progresión (Petersen et al., 2001; Petersen, 2003).

El DCL amnésico es el más frecuente, es decir, el que corresponde a la descripción original de DCL. Se cree que este tipo de DCL tiene una base degenerativa y, gradualmente, progresa a enfermedad de Alzheimer. Otra forma es la del DCL de múltiples dominios, que representaría la leve alteración de más de un área cognitiva sin intensidad suficiente como para diagnosticarse de demencia. Esta forma equivale al ya referido concepto de DECAE de Levy et al. (1994). Estos pacientes, probablemente evolucionarán, bien a enfermedad de Alzheimer, bien a demencia vascular, aunque también pueden representar un extremo del envejecimiento normal si permanecen estables. Otra variante clínica sería la que implica una alteración leve en una única área cognitiva distinta de la memoria y es denominada DCL no amnésico de dominio único. Esta forma puede suponer alguna forma incipiente de otras demencias. Hace referencia a un paciente que presenta una alteración relativamente aislada en un área cognitiva distinta de la memoria y que, probablemente, ello supusiera el sutil inicio de alguna demencia de inicio focal (i.e., demencia frontotemporal, demencia

por cuerpos de Lewy, afasia progresiva primaria) o que desembocara en una demencia vascular y que la alteración focal fuera secundaria a la localización del foco isquémico (Petersen, 2003). Winblad et al. (2004) opinan, sin embargo, que cualquiera de los tipos de DCL puede deberse a cualquiera de las etiologías referidas por Petersen y colaboradores, e incluso a otras, como factores psiquiátricos, traumáticos, metabólicos, o de origen desconocido.

Aunque la idea general de DCL parece relativamente clara, el desarrollo de criterios diagnósticos precisos está siendo bastante lento. Si se realiza el diagnóstico en base a puntos de corte en test neuropsicológicos se ignora la posibilidad de que, algunos pacientes siempre hayan tenido rendimientos pobres y no hayan sufrido un verdadero declive de su capacidad cognitiva. Por otro lado, pacientes que pueden haber sufrido un deterioro significativo aún pueden puntuar por encima del punto de corte si su nivel previo de rendimiento era muy elevado (Golomb et al., 2001). Por tanto, el diagnóstico de DCL requiere una recopilación histórica de información que documente un deterioro significativo en el estado cognitivo del paciente. Como normalmente no se suele disponer de datos psicométricos previos, hay que confiar en la información aportada por la familia o amigos que describan cambios en la actividad cotidiana que sugieran la emergencia de un verdadero déficit cognitivo. Todo ello ha llevado al desarrollo de guías para facilitar la realización de entrevistas estructuradas con el paciente y con informadores. Dos de los sistemas de evaluación más comunes para la gradación global de la alteración cognitiva en adultos mayores son la escala GDS (*Global Deterioration Scale*; ver Anexo 1) (Reisberg, Ferris, De Leon y Crook, 1982) y la CDR (*Clinical Dementia Rating*) (Hughes, Berg, Danziger, Coben y Martin, 1982). La escala GDS es un instrumento de valoración de siete puntos para la gradación de la capacidad cognitiva y funcional a lo largo del espectro del envejecimiento normal a la demencia, y es la secundada en este trabajo. Frecuentemente, se emplea el GDS 3 para definir el DCL. Este punto se caracteriza por una alteración cognitiva clínicamente manifiesta, que puede ser de suficiente magnitud como para interferir con tareas sociales u ocupacionales complejas, y que puede acompañarse de ansiedad. La escala CDR describe cinco grados de alteración en el rendimiento en seis categorías cognitivas y funcionales, a saber: memoria, orientación, juicio y resolución de problemas, asuntos de la comunidad, hogar y aficiones, y cuidado personal. A veces, se relaciona el DCL con el grado 0.5, que sería compatible con un cuadro cuestionable de demencia. Algunos investigadores, sin embargo, cuestionan este último punto. Morris et al.

(2001) y Storandt, Grant, Miller y Morris (2006) desarrollan un programa de investigación acerca de la transición del envejecimiento normal a la EA especialmente centrado en la detección de cambios intraindividuales en la capacidad cognitiva, restando esencialidad a la comparación de rendimientos con datos normativos. Su método pone especial énfasis en las entrevistas a los informadores para valorar el posible declive cognitivo y funcional, en una evaluación clínica del paciente, y en la síntesis del clínico acerca de las anteriores observaciones. Los autores ratifican que éste es el proceso que se hace operativo en la escala CDR, cuyo resultado se deriva sin el conocimiento de resultados en test cognitivos independientes. Según su experiencia, este grupo de investigadores sugiere que el CDR 0.5 denota sujetos con demencia muy leve, más que demencia cuestionable. Así pues, sugieren que es posible identificar la EA en una fase aún más temprana que la del DCL, centrándose más en los cambios intraindividuales que en los interindividuales.

Aunque se suele equiparar el DCL con el GDS 3 o con el CDR 0.5, también es frecuente que el diagnóstico se base en la impresión subjetiva del clínico tras sopesar la evidencia clínica y el rendimiento del paciente en test cognitivos objetivos. En cualquier caso, se suele requerir que: el paciente exprese síntomas de pérdida de memoria, que tales síntomas se confirmen por informadores, que se evidencia una memoria anormal en algunos test neuropsicológicos, y que no existan problemas en la mayoría de actividades de la vida diaria. Además, la alteración no debe ser suficiente como para cumplir criterios estándar de demencia (Golomb et al., 2001). En el presente trabajo, los criterios empleados para el diagnóstico de los pacientes con DCL son los sugeridos por la IPA-OMS (*Internacional Pshychogeriatric Association-Organización Mundial de la Salud*) que representan una adaptación de los criterios diagnósticos para el DECAE (Deterioro Cognitivo Asociado a la Edad) de Levy et al., (1994) (ver Tabla 7). A falta de criterios estandarizados definitivos para el DCL, la definición de DECAE se erige en uno de los mejores constructos operativos y más cercano a los subtipos de DCL.

Actualmente, pues, el diagnóstico de DCL sienta una de sus principales bases en los resultados de test cognitivos, por lo que la mala clasificación de algunos pacientes puede deberse al fracaso en considerar el estado premórbido, errores de medida, falta de inclusión de importantes áreas cognitivas, extensión de la batería neuropsicológica y falta de datos normativos apropiados. Son necesarias, pues, guías acerca de la selección de instrumentos neuropsicológicos validados que presenten una apropiada sensibilidad y especificidad para evaluar distintos subtipos de DCL (Luis, Loewenstein, Acevedo, Barrerr y Duara, 2003).

Tabla 7. Criterios para el DCL según la IPA-OMS (empleados para el presente trabajo)

- No restricción de edades (en este proyecto, ≥ 50 años)
- Decremento de la capacidad cognitiva afirmada por el paciente y/o un informante
- Decremento gradual y de duración mínima de 6 meses
- Cualquiera de los siguientes ámbitos puede estar afectado:
 - Memoria y aprendizaje
 - Atención y concentración
 - Pensamiento
 - Lenguaje
 - Función visuoespacial
- Disminución de las puntuaciones de evaluación del estado mental o de los test neuropsicológicos una DE por debajo del valor del grupo de control (en este trabajo se considera la puntuación del TBA)¹³
- El trastorno no tiene suficiente intensidad para establecer el diagnóstico de demencia, ni existe delirium
- No existen procesos cerebrales, sistémicos o psiquiátricos que puedan explicar el cuadro.

3.2. Epidemiología

3.2.1. Incidencia y prevalencia

El volumen de investigación respecto a la incidencia del DCL o, de forma genérica, de los síndromes de pre-demencia es escaso. Además, resulta difícil comparar las tasas de incidencia de distintos estudios debido a los diferentes criterios diagnósticos empleados, distintas definiciones metodológicas del concepto, formas de evaluación, seguimiento y medidas neuropsicológicas empleadas (Luis et al., 2003; Panza et al., 2005). Son muy pocos los estudios de incidencia que empleen criterios concretos de DCL; tras una revisión al respecto, se llega a los siguientes estudios, en los que, de forma genérica, siempre se siguieron criterios de DCL amnésico según Petersen: el de Solfrizzi et al. (2004) informa de una tasa de incidencia de 21.5/1000 personas-año en sujetos de entre 65 y 84 años, tasa superior a la de DCL y DCL-modificado¹⁴ del estudio LEILA75+ (sujetos mayores de 75 años) de Busse, Bischof, Riedel-Heller y Angermeyer (2003a), donde la incidencia resulta de 8.5/ y 12.2/1000 personas-año, respectivamente. En el mismo estudio de Busse et al. (2003a) si los criterios que emplean son los de DECAE de Levy et al. (1994) las tasas de incidencia ascienden a 48.3/ y 77/1.000 personas-año en función de si se usan los criterios originales o los modificados. En el estudio PAQUID (*Personnes Agées Quid*), en el que participó una cohorte de 3.777 personas mayores de 64 años, la tasa de incidencia

¹³ TBA: Test Barcelona Abreviado. Puntuación media = 100. Puntuación 1 DE por debajo de la media = 85.

¹⁴ En el estudio de Busse et al. (2003a) los criterios modificados que emplean se refieren a la supresión, tanto en el caso del DCL como en el del DECAE del criterio de alteración subjetiva de memoria, ya que consideran cuestionable que la alteración subjetiva de memoria tenga un valor predictivo de demencia adicional.

global de DCL fue de 9.9/1.000 personas-año (Larrieu et al., 2002). Por último, en el estudio poblacional de Tervo et al. (2004), la tasa global de incidencia de DCL fue de 25.94/1.000 personas-año en población de entre 60 y 76 años de edad.

Al realizar una búsqueda sobre prevalencia del DCL, se observa que existen múltiples estudios que, de forma genérica, se englobarían como de prevalencia de síndromes pre-demenciales y que sus tasas varían ampliamente en función del empleo de los distintos criterios diagnósticos empleados, de diferentes muestreos y de las diversas formas de evaluación (Bischkopf, Busse y Angermeyer, 2002; Royall, Chiodo y Polk, 2004; Panza et al., 2005). Algunos estudios poblacionales estiman que la prevalencia de DCL es superior al doble de la de demencia (Petersen et al., 2001) aunque, de nuevo, los criterios diagnósticos empleados varían entre los estudios, provocando estimaciones de prevalencia discrepantes (Schroder et al., 1998), oscilando del 3.2% en sujetos mayores de 60 años (Ritchie, Artero y Touchon, 2001) al 19.7% en población mayor de 75 años, contemplando criterios menos restrictivos (Busse, Bischkopf, Riedel-Heller y Angermeyer, 2003b). En el estudio ILSA (*Italian Longitudinal Study on Aging*) (Solfrizzi et al., 2004), en el que se incluyó una muestra de 2.963 sujetos de entre 65 y 84 años, se refiere una prevalencia de DCL del 3.2%. En cambio, en estudios en los que los criterios se asemejan más a los propuestos por la IPA-OMS que a los de DCL amnésico, como es el caso del estudio finlandés de Kivipelto et al. (2001), la tasa referida es del 6.1%. El estudio cognitivo CHS (*Cardiovascular Health Study*) indica una prevalencia de DCL amnésico es del 6%, pero, al contemplar la prevalencia global de DCL, incluyendo el de múltiples dominios, esta tasa incrementa hasta el 19% (López et al., 2003), similar a lo que ocurre en el estudio de Ritchie et al. (2001), donde la prevalencia para DCL amnésico es del 3.2%, mientras que para el síndrome tipo DECAE es del 19.3%.

Un punto en común frecuentemente hallado en los distintos estudios es que la edad, el nivel educativo y el género no están consistentemente relacionados con las tasas de prevalencia de los síndromes pre-demenciales, aunque el incremento de edad y la baja escolaridad sí parecen tener un impacto en las tasas de incidencia (Panza et al., 2005). Se ha sugerido que la alteración aislada de la función ejecutiva, aunque no es consistente con el curso natural de la enfermedad de Alzheimer, puede afectar a tantas personas como la alteración aislada de memoria, lo que apuntaría a que los criterios de DECAE (Levy et al.,

1994) y la subclasificación en tipos de DCL (Petersen et al., 2001; Winblad et al., 2004) son los mejores constructos operativos hasta la fecha.

3.2.2. Tasas de conversión

Una vez más, la diversidad de definiciones o tipos de DCL referidos, unido a la falta de homogeneidad en los criterios diagnósticos y en las formas de evaluación empleada, confiere una gran variabilidad a los resultados obtenidos en las investigaciones respecto a las tasas de conversión de DCL a demencia. Además, algunos estudios analizan la conversión a enfermedad de Alzheimer, mientras que otros contemplan la frecuencia de conversión a cualquier tipo de demencia. Otra de las grandes fuentes de variabilidad en las tasas de conversión depende de si las muestras estudiadas son poblacionales o clínicas, pudiendo oscilar del 4 al 40% de casos anuales convertidos (Solfrizzi et al., 2004; Panza et al., 2005; Gauthier et al., 2006). A continuación, se presentan algunos estudios que reflejan esta polémica.

Son muy frecuentes las investigaciones que estudian las tasas de conversión de DCL amnésico a enfermedad de Alzheimer, evidenciándose la variabilidad de resultados comentada (p.ej. Petersen et al., 1999; Morris et al., 2001; Ganguli, Dodge, Shen y DeKosky, 2004; Geslani, Tierney, Herrmann y Salía, 2005; Boyle, Wilson, Aggarwal, Tang y Bennet, 2006). En este grupo, se hallan tasas de conversión de DCL a EA del 27% en 10 años (Ganguli et al., 2004); otros indican una conversión del 41% al año y del 64% a los dos años (Geslani et al., 2005), o del 25.8% en dos años y medio (Boyle et al., 2006).

Busse, Hensel, Gühne, Angermeyer y Riedel-Heller (2006) presentan resultados de tasas de conversión de distintos subtipos de DCL a distintas formas de demencia en un estudio longitudinal de 6 años. Las tasas globales de conversión de DCL (todos los subtipos) a demencia fueron del 31 al 44% pero, al investigar los subtipos por separado, hallaron que los de tipo amnésico tenían tasas de conversión a demencia (cualquier forma) que los no amnésicos. La enfermedad de Alzheimer fue el tipo de demencia al que más frecuentemente se convertía desde todos los tipos de DCL, excepto uno: el DCL de múltiples dominios no-amnésico, que tiende a progresar a demencias distintas de la EA. Por otro lado, Fischer et al. (2007), se centran sólo en dos grandes tipos de DCL: amnésico y no-amnésico y, tras reevaluar a los pacientes a los 30 meses, observan que la tasa de

conversión a EA desde el DCL amnésico fue del 48.7%, mientras que para el DCL no-amnésico fue del 26.8%, mientras que la conversión de salud cognitiva a EA fue del 12.6%. Concluyen, pues, que la conversión a EA no sólo es frecuente desde el DCL amnésico, sino también desde el no-amnésico. Además, observaron que la conversión de DCL a demencia vascular o a demencia por cuerpos de Lewy no quedaba restringida a los tipos de DCL no-amnésico. Por todo ello, no apoyan la premisa de que los tipos de DCL sean útiles en la definición de fases precoces de distintos tipos de demencia.

El estudio longitudinal de Visser, Kester, Jolles y Verhey (2006) muestra claras diferencias en el riesgo de conversión de DCL a demencia en un plazo de 10 años, diferencias que, en gran medida, dependen del tipo de DCL con el que se haya diagnosticado a los pacientes y de la edad de los mismos. Así, los sujetos diagnosticados según los criterios de DECAE presentaron los siguientes índices de riesgo de conversión a demencia (se incluye cualquier demencia) en 10 años: los del grupo de 40-54 años de edad, un 3%; los del grupo de 55-69 años, un 37% y los del grupo de 70-85 años, un 79%. Por otro lado, los que fueron diagnosticados como DCL amnésico, obtuvieron los siguientes índices: los del grupo de 40-54 años, un 6%; los de 55-69 años, un 52% y los de 70-85 años, un 100%. Este último resultado es impactante y, según los autores, sugiere que, en estas edades, un diagnóstico de MCI amnésico podría ser muy útil para la identificación de sujetos con futura demencia, aunque advierten de que se tomen los datos con cautela dado el bajo número de sujetos de este grupo (n = 17). En este sentido, el estudio de Aggarwal, Wilson, Beck, Bienios y Bennett (2005) demostró que los pacientes con alteración de la memoria episódica tenían más del doble de probabilidad de desarrollar EA que los que presentaban alteración en cualquier otro dominio cognitivo. El mayor riesgo para EA se daba en los primeros años de seguimiento.

3.3. Neuropatología

Algunos datos publicados sugieren que el DCL, al menos el de tipo amnésico, a menudo representa una manifestación temprana de la patología de la EA (Markesbery, et al., 2006; Petersen et al., 2006), pero no necesariamente. Un estudio reciente informa de que en personas sin demencia ni DCL es frecuente hallar patología propia de la EA y de que su presencia se relaciona con sutiles variaciones en memoria episódica (Bennett et al., 2006). Así, la identificación de los signos más precoces de EA requiere de estudios en personas

ancianas, antes incluso de que desarrollen DCL. En este sentido, el estudio de Storandt et al. (2006) aporta datos relevantes. Estos investigadores analizan la evolución de tres grupos de pacientes, a los que agrupan según tres categorías diagnósticas: los que cumplen criterios de DCL según su concepción original (Petersen et al., 1999; Petersen et al., 2001), los que cumplen criterios de DCL según la revisión de Winblad et al. (2004), y los que son identificados como pre-DCL, es decir, sujetos en los que, aunque se percibe un mínimo cambio respecto a su cognición habitual, no llegan a cumplir criterios de ninguno de los dos tipos de DCL mencionados. La tasa de declive en los test psicométricos fue similar en ambos grupos de DCL, así como el tiempo medio en alcanzar el diagnóstico de EA leve (alrededor de 4 años), con lo que apoyan la idea de que la EA no empieza, necesariamente, con problemas de memoria. De hecho, sólo el 61% de los que cumplían criterios revisados de DCL presentaban alteración de memoria, mientras que, excepto dos sujetos, todos los que cumplían criterios de cualquiera de los dos tipos de DCL y que fueron sometidos a autopsia, presentaron diagnóstico neuropatológico de EA. Por ello, concluyen que el DCL no es sólo un factor de riesgo para el desarrollo de EA sino que, en la mayoría de casos, representa una fase precoz de la EA. Otros estudios (Guillozet, Weintraub, Mash y Mesulam, 2003; Bennett et al., 2006; Markesbery et al., 2006) sostienen que la pérdida de memoria asociada a la edad y la relacionada con el DCL es consistente con la acumulación de ovillos neurofibrilares en regiones como el córtex entorhinal, la circunvolución fusiforme y el polo temporal, lo que aumenta la creencia de que existe un continuum neuropatológico entre el envejecimiento, el DCL y la EA. El grupo de Storandt y colaboradores, como se ha comentado anteriormente, pone especial énfasis en el diagnóstico de deterioro cognitivo en base a las diferencias intraindividuales, más que a las comparaciones interindividuales y, en base a ello, consideran que la detección de EA puede ser aún más temprana.

Saykin et al. (2006) también apuntan que las quejas cognitivas en adultos mayores, aún sin ser constatables psicométricamente, pueden indicar cambios neurodegenerativos subyacentes. En su estudio de resonancia magnética estructural y volumetría hipocámpica observan que el grupo que presenta quejas cognitivas y el grupo de DCL amnésico muestran patrones similares de pérdida de sustancia gris en relación al grupo control, especialmente en el lóbulo temporal medial, áreas frontotemporales y otras regiones neocorticales, en un grado asociado a la magnitud de las quejas cognitivas y los déficit de rendimiento. La volumetría hipocámpica, sin embargo, sólo mostró reducción significativa

en el grupo de DCL. Algunos autores sugieren que la atrofia entorhinal, observable en casos de DCL, precede a la atrofia hipocámpica de la EA (Pennanen et al., 2004); otros, incluso, precisan que la atrofia del fórnix y de los cuerpos mamilares se detecta estructuralmente en el punto de conversión de DCL a EA (Copenhaver et al., 2006).

A pesar de lo descrito, el desenlace neuropatológico del DCL amnésico que progresa a demencia, aunque con elevada frecuencia evoluciona a EA, es heterogéneo. El estudio de Jicha et al. (2006) apunta que, en cohortes de sujetos de la comunidad, pueden ser frecuentes hallazgos neuropatológicos complejos que incluyan dos o más entidades patológicas distintas que contribuyan a la demencia. Además, en su estudio, ni las variables demográficas de los participantes, ni las medidas cognitivas, tuvieron un valor predictivo sobre qué pacientes diagnosticados de DCL desarrollarían los rasgos neuropatológicos de la EA.

4. La Enfermedad de Alzheimer

4.1. Concepto, curso natural y gradación

El 4 de noviembre de 1906, Alois Alzheimer dio una histórica conferencia (Alzheimer, 1906, citado en Maurer, Volk y Gerbaldo, 1997), en la que describió, por primera vez, una forma de demencia a la que, posteriormente, por sugerencia de Emil Kraepelin (Kraepelin, 1910, citado en Maurer et al., 1997) se conoció como enfermedad de Alzheimer. En su conferencia, en el marco de la 37ª Conferencia de Psiquiatras Alemanes del Sur-Oeste, Alzheimer describió a una paciente, llamada Auguste D, que había fallecido el 6 de abril de ese año: una mujer de 51 años de edad, de Frankfurt, que había mostrado una alteración cognitiva progresiva, con síntomas focales, alucinaciones, delirios e incompetencia psicosocial (ver Figura 11). En la necropsia, se hallaron placas, ovillos neurofibrilares y cambios arterioscleróticos (en la Figura 12 se presenta una reproducción del informe de Alzheimer tras el fallecimiento de Auguste D). El epónimo de Alzheimer, originalmente empleado para referirse a la demencia presenil, se tornó luego en el nombre habitual para la principal causa de demencia primaria, la demencia tipo Alzheimer (Maurer et al., 1997).

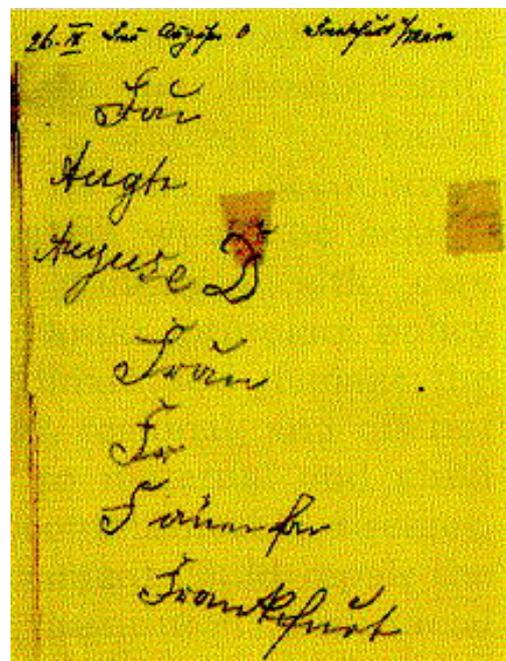
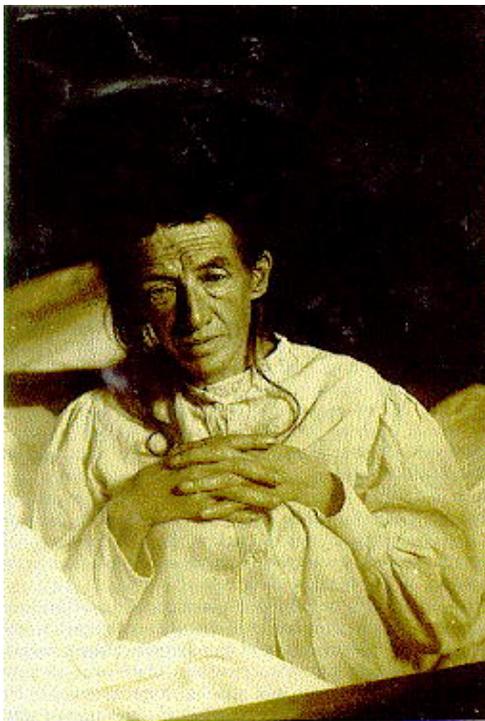


Figura 11. Auguste D y su escritura.

Fotografía de Auguste D. y muestra de su escritura. Tomado de la versión *online* del artículo de Maurer, (1997).

Así, el concepto de “Enfermedad de Alzheimer” se introduce en la bibliografía médica internacional ya en vida de su descubridor. Es el histopatólogo madrileño Gonzalo R. Lafora quien, durante su estancia en un hospital de Washington como médico visitante, describe el caso del primer norteamericano enfermo de Alzheimer: es el caso de William C.F., de 58 años, cuyo cuadro clínico comienza en 1906, el mismo año en que fallece Auguste D. (Maurer y Maurer, 2006).

Nombre: Auguste D.

Ocupación: Esposa de funcionario de la Administración de Ferrocarriles.

Factor hereditario: Su madre padecía espasmos desde el climaterio.

Prehistoria clínica, diagnóstico al ingresar y evolución:

Siempre sana, felizmente casada, hija única, sin trastorno alguno. Cambios desde hace medio año. Delirio celotípico. Disminución de la memoria, muchas veces al preparar la comida. Trajina por la casa sin sentido. Miedo a personas muy conocidas. Esconde todo tipo de objetos que luego no es capaz de encontrar. Parece totalmente perdida. Comportamiento de absoluta desorientación durante el ingreso. Temporal y espacialmente desorientada por completo, opone mucha resistencia.

Se comporta con total desorientación, arroja agua a la cara de otros enfermos en la sala común, a las preguntas que se le formulan responde que quiere limpiar. Hablando de manera espontánea emplea algunas expresiones parafásicas y palifrasias. Al escribir omite letras y sílabas. Es evidente que no comprende algunas preguntas que se le formulan, a otras responde con frases que muestran que sí ha comprendido el sentido. Parece sufrir alucinaciones.

A veces, como en un delirio ocupacional, lleva sábanas de un lado a otro, quiere ordenarlo todo. Con frecuencia hace insinuaciones, como si el médico tuviera la intención de hacer cosas sexuales con ella, lo prohíbe indignada, le echa de “su casa”. Grita mucho y sin sentido alguno, tiene intenso miedo. Repite giros parafásicos. Se opone a todo impetuosamente. En el último año permanece totalmente acurrucada en la cama, lo rechaza todo, habla de manera absolutamente incomprensible. Muere tras cuatro años de enfermedad en el hospital por complicaciones de la úlcera de decúbito. Atrofia cerebral.

Figura 12. Informe diagnóstico de Auguste D.

Redactado por Alzheimer, tras su fallecimiento, en abril de 1906 (Maurer y Maurer, 2006)¹⁵.

De forma genérica, la patología neurofibrilar de la EA suele empezar en las áreas temporales mediales y progresar hacia el allocórtex y el neocórtex (Braak y Braak, 1991). Clínicamente, la forma más frecuente de inicio de la enfermedad es con déficit de memoria que, gradualmente, progresa a una alteración cognitiva global que, además, se acompaña de una variedad de conductas anormales. El estudio de la historia natural de la EA se

¹⁵ Para interés del lector, existe un reciente artículo de investigación social acerca de la biografía de Auguste D., donde se pone el énfasis en la persona y no en la enfermedad (Page y Fletcher, 2006).

relaciona con factores que aceleran o ralentizan el progreso del síndrome cognitivo. En este sentido, la investigación al respecto se centra en cuatro desenlaces que todos los pacientes con EA suelen alcanzar a lo largo del curso de la enfermedad: alteración cognitiva grave, alteración funcional grave, institucionalización y fallecimiento (López y Becker, 2004).

Dado que, actualmente, no existe ningún marcador biológico, estudio de neuroimagen ni análisis de sangre que pueda determinar de forma fiable la tasa de deterioro de cada paciente (Neugroschl y Davis, 2002; Van der Cammen et al., 2004), el curso de la enfermedad se debe determinar mediante la evaluación clínica. Con tal objetivo se han desarrollado instrumentos de gradación, para servir de apoyo a la evaluación longitudinal. En este sentido, son de gran relevancia las aportaciones de Reisberg y colegas, quienes desarrollaron formas de descripción específicas de la EA, alegando que, tradicionalmente, había sido una enfermedad cuyo proceso no había sido plenamente detallado y cuyo diagnóstico se realizaba principalmente por exclusión y no por referencia a sus rasgos característicos (Reisberg, 1983). Como se ha comentado anteriormente (ver pág. 48), dos de los sistemas de evaluación más comunes para la gradación global de la alteración cognitiva en adultos mayores son la escala GDS (*Global Deterioration Scale*; ver Anexo 1) (Reisberg et al., 1982) y la CDR (*Clinical Dementia Rating*) (Hughes et al., 1982). Mientras que la escala CDR se elaboró para graduar el progreso de las demencias, en general, la GDS fue específicamente elaborada para plasmar la evolución más habitual del curso natural de la enfermedad de Alzheimer. Esta escala se complementa con la FAST (*Functional Assessment Staging*-ver Anexo 1) (Reisberg, 1988), especialmente en cuanto al mayor detalle evolutivo en las fases más graves de la enfermedad. De forma sintetizada, éstas son las características de las 7 fases de la GDS: 1- Adulto normal; 2- Adulto normal de edad (olvidos “benignos”); 3- Defecto cognitivo leve; 4- Defecto cognitivo moderado; 5- Defecto cognitivo moderado-grave; 6- Defecto cognitivo grave; 7- Defecto cognitivo muy grave. La conjunción de la GDS y la FAST cubre elementos clave, haciendo referencia a los aspectos cognitivos, conductuales y funcionales afectados por el trastorno, lo que permite plasmar el curso de la EA en un esquema de su historia natural que puede emplearse como referencia en las evaluaciones de seguimiento de los pacientes. Para detallar con mayor profundidad las características del deterioro, Reisberg y Ferris (1988) publican la BCRS (*Brief Cognitive Rating Scale*), que permite subdividir los aspectos clínicos de la EA en cinco ejes: concentración, memoria reciente, memoria remota, orientación y funcionalidad y autocuidado (ver Anexo 1). Los resultados en cada uno de

estos ejes correlacionan fuertemente, no sólo entre sí, sino también con la correspondiente fase de la GDS. A veces, los autores advierten de que puede resultar controvertido, como en pacientes con alteración leve o moderada, al preguntar por la memoria remota. Mientras que tanto el paciente como la familia suelen manifestar quejas contundentes sobre la memoria reciente, a menudo afirman que la memoria remota sigue siendo “excelente”. Esta percepción es, en parte, producto de la continua necesidad del paciente de recordar hechos recientes, mientras que, raramente, se le requiere recordar en detalle aspectos de la infancia y, cuando se hace, a menudo tienden a la racionalización (i.e., “Hace mucho tiempo, ¿cómo voy a acordarme?”). Por tanto, este tipo de déficit no es tan manifiesto ni problemático para el paciente ni para la familia, por lo que frecuentemente se subestima.

En un caso típico, el inicio de la EA es lento. Algunos pacientes con EA incipiente son conscientes de su pérdida de capacidades, pero, a medida que evolucionan, la mayoría no reconoce tener problemas de memoria. Frecuentemente, en sus fases más incipientes, el trastorno pasa desapercibido y, es tras una crisis repentina (i.e., perderse, descubrimiento por parte de parientes o vecinos de desorganización doméstica, confusión aguda,...) cuando se plantea el problema. Una entrevista detallada al paciente y a la familia, suele revelar que la alteración cognitiva y funcional existe desde tiempo antes (a veces, años) de la crisis (Desai y Grossberg, 2005). El declive en la capacidad de cálculo es considerado como uno de los rasgos cognitivos distintivos para el diagnóstico clínico de la EA (Martin et al., 2003).

4.2. Criterios diagnósticos y epidemiología

En la actualidad, la EA es una entidad clinicopatológica definida por la asociación de una demencia lentamente progresiva y unos hallazgos histológicos consistentes en placas neuríticas y lesiones neurofibrilares corticales, en una cantidad que excede a la que podría encontrarse en una persona sana de la misma edad. Sin embargo, la diversidad de opiniones acerca de la importancia patogénica de las placas seniles, las placas neuríticas y los ovillos neurofibrilares, y la necesidad o no de que se desarrolle completamente el síndrome demencial para poder establecer el diagnóstico de EA, hacen que los límites nosológicos de la enfermedad sean más difusos de lo que sería deseable (Robles et al., 2002). Los criterios actuales más reconocidos para el diagnóstico clínico de la EA son los del DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) y los NINCDS-ADRDA

(McKhann et al., 1984), que se muestran en las Tablas 8 y 9, respectivamente. Según estos criterios, el diagnóstico clínico de la EA se basa en comprobar la existencia de una demencia lentamente progresiva y excluir otras causas de trastorno cognitivo demostrables mediante pruebas complementarias. Sin embargo, la diferenciación entre la EA y otras demencias degenerativas es difícil ateniéndose solamente a estos criterios. De todos modos, recientemente se ha progresado mucho en el conocimiento de las diferentes demencias degenerativas, definiéndose sus rasgos clínicos peculiares y estableciéndose criterios para el diagnóstico clínico de muchas de ellas (i.e., degeneración frontotemporal, demencia con cuerpos de Lewy o parálisis supranuclear progresiva). El diagnóstico clínico de la EA será tanto más fiable cuantos más datos positivos se hayan obtenido mediante la historia clínica y la exploración neuropsicológica, más marcadores biológicos se conozcan (genéticos, biológicos y de neuroimagen) y más datos negativos se puedan excluir, tanto de otras demencias total o parcialmente reversibles como de otras demencias degenerativas no Alzheimer. El grupo de Robles et al., además de hacer estas declaraciones, haya en ellas un motivo para actualizar los criterios de diagnóstico clínico de la EA, conveniencia que, además, ha sido expresada por la Academia Americana de Neurología (Robles et al., 2002).

Del mismo modo, Reisberg (2006) propone nuevas modificaciones que, la próxima edición del DSM-V debería contemplar, tanto respecto a los criterios diagnósticos de demencia como a los de EA. Respecto a la EA, destaca que no debe ser considerada más como un diagnóstico de inclusión, que ya no hay base científica sostenible para la dicotomía senil-presenil con la línea divisoria de los 65 años y que, en futuros manuales diagnósticos de demencias, se debería incorporar, explícitamente, información acerca de las manifestaciones clínicas y el curso de la EA y de otras demencias.

Tabla 8. Criterios diagnósticos DSM-IV para la enfermedad de Alzheimer.

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

Tabla 9. Criterios NINCDS-ADRDA para la Enfermedad de Alzheimer.

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

Independientemente de los criterios diagnósticos por los que se opte, lo que es una evidencia es que las enfermedades neurodegenerativas y, especialmente, la EA, aunque no sean una consecuencia de la edad, tienen una clara correlación con el envejecimiento, situación cada vez más frecuente en la población de los países desarrollados. En palabras del profesor Segovia de Arana: “El envejecimiento masivo de la población que comenzó a ser evidente en la segunda mitad del siglo XX es un fenómeno social sin precedentes en la historia de la humanidad cuya trascendencia aún no se ha valorado suficientemente. El envejecimiento generalizado se ha producido casi por sorpresa, bruscamente, sin que la sociedad, las instituciones y los individuos estuvieran preparados para vivir tanto” (Segovia de Arana, 2001; p.11). Alrededor del año 2000, la población española mayor de 65 años de edad suponía el 16.4% de la población total y, de esta parte, el 21.9% era mayor de 80 años. Atendiendo que la proporción de la población de mayores de 65 años era del 7.2% en 1950 y del 9.7% en 1970, se observa que el porcentaje casi se ha triplicado en 50 años. Mirando al futuro, se espera que, en 2050, el porcentaje de mayores de 60 años sea del 43% y que, de éstos, el 31% sea mayor de 80 años. El envejecimiento de la población española se va desarrollando, más o menos, de forma paralela al de otros países europeos, y resulta de dos procesos demográficos diferentes pero complementarios: el continuo descenso de la mortalidad y correspondiente incremento de la esperanza de vida, y el descenso de la fecundidad (Díez-Nicolás y Fernández-Ballesteros, 2001).

Así pues, la alarma social que existe en torno a la EA y otras demencias está asociada al envejecimiento de la población y al consecuente incremento de la incidencia (número de casos que ocurren en una unidad de tiempo) y la prevalencia (porcentaje de casos existentes en un momento dado). La prevalencia de la demencia incrementa de forma exponencial con el aumento de edad, de forma que el porcentaje de población afectada por estas enfermedades se duplica cada década tras los 65 años. Se considera que la EA supone la principal contribución al precipitado incremento de la demencia con el envejecimiento (Lobo et al., 2000). Entonces, si se estima que el 10% de los mayores de 65 años padecen EA u otra demencia, los mayores de 75 años se verían afectados en un 20% y los mayores de 85, en un 40% (Díez-Nicolás y Fernández-Ballesteros, 2001). En general, los estudios epidemiológicos son costosos de llevar a cabo y, en el caso de las demencias y la EA, estos estudios hallan, además, la dificultad añadida de que el diagnóstico no depende de ninguna prueba biológica y debe ser efectuado por un especialista. La distribución de la normalidad a la patología, en este caso, es dimensional y no categorial (sí/no), por lo que el diagnóstico

acarrea cierta distorsión de la realidad. Además, como ya se ha comentado al analizar la epidemiología del deterioro cognitivo leve, muchos de los estudios de prevalencia diagnostican desigualmente este trastorno y las formas leves de demencia, lo que contribuye a determinaciones de prevalencia muy dispares. Los estudios de incidencia de este tipo de trastornos, a pesar de medir el verdadero riesgo de demencia en la población y permitir analizar causas o factores de riesgo, son muy escasos, ya que requieren el análisis de una misma población al menos dos veces, con una separación de varios años, lo que incrementa su dificultad. Por otro lado, las cifras de prevalencia son las que tienen mayor interés para el cálculo de los recursos sanitarios y sociales que se requieren (Bermejo, 2001).

De entre los estudios de incidencia de demencias y EA en Europa destaca el integrado por varios subestudios, dos de ellos españoles (Fratiglioni et al., 2000). La incidencia de demencia (de cualquier etiología) se acerca al 1% anual en grupos de edades superiores a 60-65 años. Además, se confirman hallazgos previos, como que la incidencia de demencia asciende de 2.4 por 1.000 personas/año en el grupo de 65-69 años hasta los 70 casos por 1.000 personas/año en el de los mayores de 90 años, siendo los datos para EA, lógicamente algo menores. Se observó que la incidencia era mayor en las mujeres (especialmente en los grupos muy ancianos), siendo este dato coincidente con algunos estudios (v.g. López-Pousa, Vilalta-Franch, Llinàs-Regla, Garre-Olmo y Román, 2004) y divergente con otros (Kukull et al., 2002).

Respecto a la prevalencia de demencias y EA en España, Bermejo (2001) ofrece un resumen de los estudios realizados en varias regiones del país, siendo los más destacables los realizados en Zaragoza, Pamplona, Girona, Tarragona, Madrid, Segovia y Ávila. Estos estudios se han realizado predominantemente en sujetos mayores de 65 años, oscilando la prevalencia entre un 14% en Girona y un 6% en Zaragoza. El estudio con más población se ha efectuado en dos barrios de Madrid y en Arévalo, Ávila (estudio Nedices), con una muestra de ancianos superior a 5.000 y ha arrojado una prevalencia cercana al 7% que, sustancialmente, no difiere de los estudios de Pamplona y Zaragoza. En este estudio también se evidencia que cerca de un 20% de los ancianos sufre alteración cognitiva leve o pérdida objetiva de memoria, pero sin demencia. Lo que es común a todos estos estudios es que entre el 60 y el 80% de las demencias son EA y que las cifras de prevalencia son globalmente aceptables a las de otros países occidentales (para una revisión más detallada

de estas cifras, ver Bermejo, 2001). En los países occidentales, la EA supone entre el 50 y el 80% de todas las demencias (Fratiglioni et al., 1999; Lobo et al., 2000). Uno de los estudios más amplios y actuales sobre prevalencia de la EA en EEUU (Hebert, Scherr, Bienios, Bennett y Evans, 2003) estima en 4.5 millones los afectados, número que se espera que se triplique en los siguientes 50 años con el envejecimiento poblacional.

Hasta aquí, se ha hecho referencia a la epidemiología descriptiva. La otra cara de la epidemiología es la analítica, que se refiere al estudio de los factores de riesgo. No es objeto de este trabajo hacer una revisión extensa de este tema, pero, a modo de apunte, se citan algunos de los factores de riesgo actualmente más estudiados en relación a la EA: factores genéticos (en el siguiente apartado se hablará de la genética asociada a la enfermedad); factores endocrinológicos y metabólicos como la obesidad y consideraciones dietéticas (Luchsinger, Tang, Shea y Mayeux, 2002; Mattson, Chan y Duan, 2002; Kivipelto et al., 2005), la deficiencia de folatos, o niveles elevados de homocisteína (Kruman et al., 2002; Mattson y Shea, 2003; Ravaglia et al., 2005); factores vasculares (Gorelick, 2004; Kivipelto et al., 2005; Ravaglia et al., 2006), especialmente la diabetes y el tabaquismo (Luchsinger et al., 2005). En el espectro sociodemográfico, son diversos los estudios que analizan la edad, la escolaridad y el género como factores de riesgo para la EA (Letenneur et al., 2000; Wilson et al., 2004; Drachman, 2006; Roe, Xiong, Miller y Morris, 2007), e incluso la relación con la actividad cognitiva (Wilson et al., 2002).

4.3. Genética, neuropatología y cambios estructurales y metabólicos

4.3.1. Genética

Los familiares de los pacientes con EA tienen mayor riesgo de padecer la enfermedad que la población general. También existe un mayor riesgo en los familiares de sujetos afectados de síndrome de Down. Aunque en la mayoría de los casos, la EA es esporádica, en cuya génesis interviene probablemente una susceptibilidad genética, existen casos familiares secundarios a mutaciones en una serie de genes (Hardy, 1997; Sociedad Española de Psiquiatría, 2000). La EA de inicio más temprano puede explicarse en gran manera por mutaciones en las presenilinas 1 y 2 (PSEN1, PSEN2) y en la proteína precursora del amiloide (PPA), como en el síndrome de Down (donde la trisomía 21 produce un efecto de dosificación del gen de la PPA), pero la mayoría de casos de la EA (90-95%) son de inicio

tardío, donde se han implicado diversos factores (Van der Cammen et al., 2004). De éstos, el alelo 4 de la proteína de transporte de lípidos apolipoproteína (apo) E (gen APOE) es el principal factor. La apoE es una de las varias clases de apolipoproteínas, incluyendo apoA, apoB, apoC, apoD y apoJ, que transporta lípidos en el plasma y otros fluidos corporales. La apoE es una de las proteínas de transporte de colesterol más importantes (Laws, Hone, Gandy y Martins, 2003). El gen humano de la apoE se localiza en el brazo largo del cromosoma 19 (Olaisen, Teisberg y Gedde-Dahl, 1982). La proteína apoE existe en tres principales isoformas, denominadas apoE2, apoE3 y apoE4, que surgen de tres alelos APOE, denominados APOE ϵ 2, APOE ϵ 3 y APOE ϵ 4 (Zannis et al., 1982). La distribución de los tres alelos en la población blanca general es, aproximadamente, del 8, 78 y 14% para APOE ϵ 2, APOE ϵ 3 y APOE ϵ 4, respectivamente (Utermann, Langenbeck, Beisiegel y Weber, 1980). En los años 90, algunos estudios dieron luz a la asociación entre el alelo APOE ϵ 4 y las formas de inicio tardío de la EA, tanto familiar (Strittmatter et al., 1993), como esporádica (Poirier et al., 1993). Se halló que el alelo 4 estaba sobrerrepresentado en los casos de EA, mientras que el alelo 2 estaba infrarepresentado. Estos resultados se han confirmado mediante otros estudios, en varias poblaciones étnicas, incluyendo casos tanto de inicio precoz como de inicio tardío de la enfermedad (ver Farrer et al., 1997 para un meta-análisis de estos datos). La prevalencia del alelo APOE ϵ 4 se incrementa del 14% en la población control a cerca del 40% en la población con EA (Poirier et al., 1993). Cuando no está presente ningún alelo APOE ϵ 4 el riesgo de padecer EA parece ser del 20%, mientras que cuando se hallan dos copias de dicho alelo, el riesgo puede incrementarse hasta el 90% (Corder et al., 1993).

Mientras que el gen de la ApoE constituye un factor de susceptibilidad para el desarrollo de la EA, otros genes son considerados causales de la misma. La PPA es el precursor del β -amiloide, que se acumula en las placas seniles y en los vasos sanguíneos cerebrales en el cerebro de los pacientes con EA. Algunas mutaciones del gen de la PPA, localizado en el cromosoma 21, pueden conducir a un incremento en la secreción de β -amiloide o en la generación de fragmentos de β -amiloide más largos que se agregan más rápidamente (Van der Cammen et al., 2004). Un segundo gen conocido de la EA se localiza en el cromosoma 14. Debido a su agrupación en familias con inicio temprano de la enfermedad, se le llamó el gen de la presenilina-1 (PSEN1), del que se han hallado, al menos, 133 mutaciones (Cruts et al., 1998). En 1995, se halló un gen homólogo en el cromosoma 1 y se denominó presenilina-2 (PSEN2), del que sólo se han descrito 9 mutaciones cuya patogenia es

variable, habiéndose descrito polimorfismos raros (Cruts et al., 1998). Existen evidencias de que las PSEN 1 y 2 son determinantes importantes de la actividad de la γ -secretasa y, por ello, responsables de la segmentación proteolítica de la PPA (Li et al., 2000). Conjuntamente, los genes PSEN1 y PSEN2 son responsables de, aproximadamente, el 6-7% de todos los casos de EA, especialmente de los de inicio temprano, siendo más frecuentes las mutaciones de la PSEN1 (Nussbaum y Ellis, 2003).

Aunque, en la actualidad, existe la posibilidad de realizar evaluaciones genéticas ante la sospecha de EA, los resultados científicos apuntan a unos valores de sensibilidad y especificidad insuficientes como para emplear tales pruebas de forma aislada para el diagnóstico de la enfermedad (Van der Cammen et al., 2004). Sin embargo, en el caso de las determinaciones del gen de la ApoE, al combinarse con criterios clínicos se obtiene una mejoría significativa de la especificidad diagnóstica (Mayeux et al., 1998). Actualmente, tampoco se recomienda la evaluación sistemática de los genes causales en la práctica clínica rutinaria (Martínez-Lage et al., 2002). La repetición de casos en una familia no implica directamente la participación de ninguno de los genes conocidos, ya que muchas personas desarrollan la EA en la vejez y, la repetición familiar, puede ser casual. Por otro lado, el agrupamiento o repetición familiar no siempre puede ser identificable ya que algunos miembros de la familia tal vez fallezcan debido a otras causas antes de la edad de aparición de la EA. En cualquier caso, la investigación genómica está ayudando considerablemente a la comprensión del bagaje molecular y patológico de la EA (Van der Cammen et al., 2004).

4.3.2. Neuropatología: cambios estructurales y metabólicos

Desde las primeras descripciones de la enfermedad, la formación de placas seniles (PS) y de ovillos neurofibrilares (ONF) han sido consideradas como las lesiones definitorias de la EA (Mirra et al., 1991) (Ver Figura 13). Los estudios de la composición molecular de las PS y los ONF han jugado un importante papel en el desarrollo de hipótesis de la patogénesis de la EA. El descubrimiento del β -amiloide (β A), el constituyente más importante de las PS (Glenner y Wong, 1984), llevó a la formación de la “Hipótesis de la Cascada Amiloide” (HCA) (Hardy y Higgins, 1992), que propone que la deposición de β A es el suceso inicial en la EA que lleva a la formación de ONF, a la muerte celular y, finalmente a la demencia. No obstante, es difícil reconciliar algunas observaciones con esta

hipótesis. En ratones transgénicos, los genes que sobreexpresan la PPA no producen tal cascada (Duyckaerts, 2004). Por otro lado, las PS y los ONF parecen estar separados en el cerebro, tanto temporal como espacialmente (Armstrong, 2005), sugiriendo que las dos lesiones se pueden desarrollar de forma independiente. Efectivamente, en el córtex entorhinal, los ONF pueden preceder a la aparición de PS (Duyckaerts, 2004). Recientemente, se ha publicado una revisión sobre los principales aspectos que respaldan la HCA y sus limitaciones (Hardy, 2006).

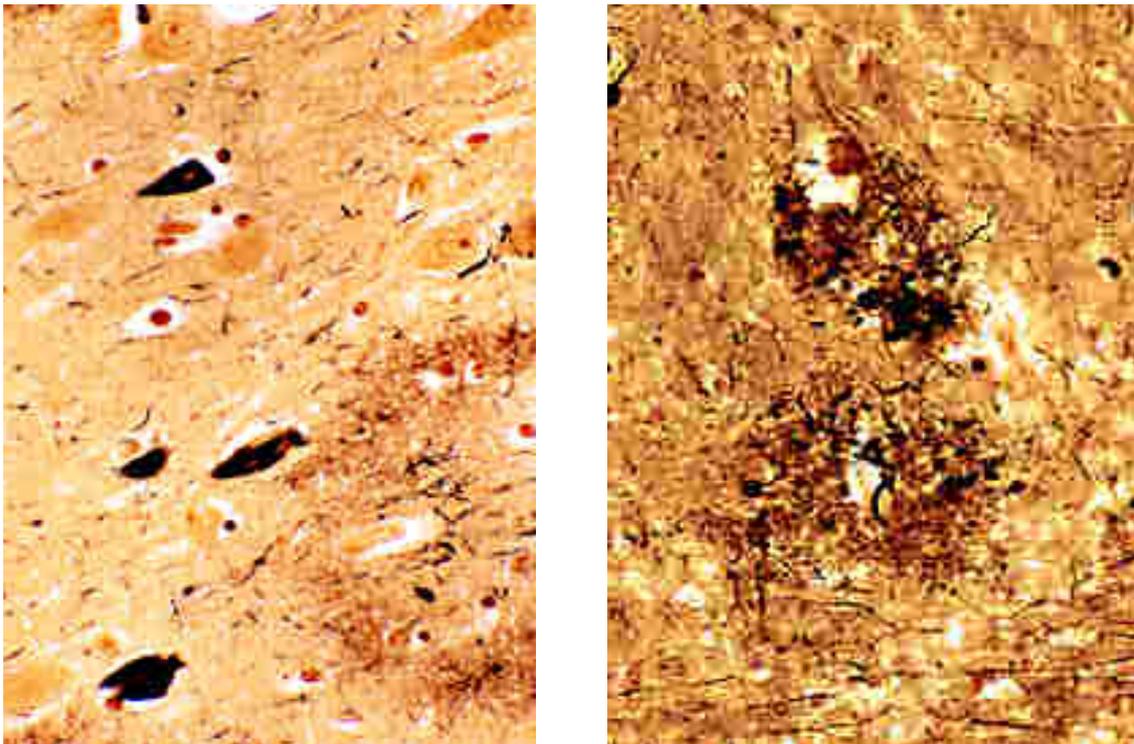


Figura 13. Neuropatología en la EA.

Corte teñido con método de impregnación argéntica de Bielschowsky, sobre tejido en formol e incluido en parafina, que corresponde al subículo del hipocampo. Se observan ovillos neurofibrilares (imagen izquierda) y placas seniles (imagen derecha) (Ortega-Aznar, 2007).

En sujetos no dementes se han hallado tanto placas seniles o amiloideas (Arriagada, Marzloff y Hyman, 1992; Davis, Schmitt, Wekstein y Markesbery, 1999; Katzman, et al., 1988) como ovillos neurofibrilares (Hulette et al., 1998; Haroutunian et al., 1999). No se conoce mucho acerca de la relevancia de estas lesiones en el rendimiento de memoria (Guillozet, Weintraub, Mash y Mesulam, 2003), pero los ONF muestran una consistente relación con la gravedad de la demencia en la EA (Arriagada, Growdon, Hedley-Whyte y Hyman, 1992) y todas las mutaciones que resultan en EA parecen alterar el procesamiento del amiloide. En las fases iniciales de la EA, los ONF se limitan al hipocampo, el córtex entorhinal y las estructuras límbicas adyacentes. A medida que aumenta el número de

ovillos en estas áreas, las áreas del neocórtex temporal adyacente empiezan a mostrar agrupaciones de ovillos. Entonces, empiezan a emerger un pequeño número de lesiones en el neocórtex frontal o parietal y, finalmente, los ONF son muy numerosos en estas áreas, consistente con los estadios 5 y 6 de Braak y Braak (Braak y Braak, 1985) (Figura 14).

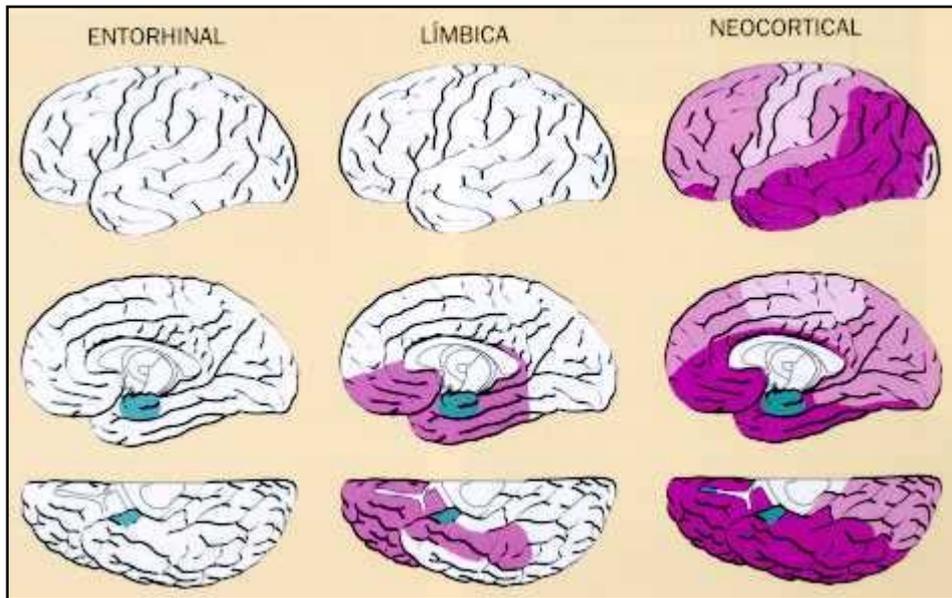


Figura 14. Distribución evolutiva de las lesiones en la EA. Según las fases de Braak y Braak. Fuente: Peña-Casanova (1999).

Algunos estudios, como el de Guillozet y colaboradores (2003) muestran que los ONF son más numerosos en las regiones temporales mediales asociadas con la memoria y muestran una relación con el rendimiento en los test de memoria en los sujetos no dementes. Ello sugiere que los ONF pueden constituir un substrato patológico de la pérdida de memoria, no sólo en la EA, sino también en el envejecimiento normal y en el deterioro cognitivo leve. Otros estudios centrados en pacientes con EA incipiente indican que los primeros cambios aparecen en las neuronas de la capa II de la corteza entorhinal (estructura paralímbica) del lóbulo temporal y, posteriormente, en el propio hipocampo (Delacourte et al., 1999; Price et al., 2001). Se ha sugerido que la pérdida de volumen entorhinal a lo largo del tiempo puede ser un mejor indicador de la EA que las mediciones transversales (Du et al., 2003). El hipocampo no tiene conexiones directas con otras zonas corticales. Sus entradas corticales se originan en la corteza entorhinal y, la información cortical procesada por el hipocampo se vuelve a canalizar hacia la corteza entorhinal, la corteza orbitofrontal, el cíngulo, la corteza retrosplenial, la amígdala y los cuerpos mamilares. Por tanto, todas las conexiones entre el hipocampo y las áreas de asociación primarias y

multimodales de la corteza se canalizan a través de la corteza entorhinal. Las lesiones iniciales de la EA en la corteza entorhinal privan al hipocampo de la entrada cortical y, la lesión en CA₁ y en el subículo afecta a la salida de información del hipocampo (Van Hoesen y Hyman, 1990). En la evolución de la enfermedad, la patología inicialmente concentrada en zonas límbicas y paralímbicas, progresa a áreas de asociación multimodal, con relativa conservación de las cortezas sensorial y motora primarias, el cerebelo y áreas del tronco encefálico (Delacourte et al., 1999). Aunque, en algunos casos, las primeras manifestaciones clínicas de la EA son síntomas cognitivos atribuibles a áreas occipitoparietales o prefrontales, poco se conoce acerca de los factores que provocan un inicio de la EA en áreas distintas al lóbulo temporal medial (López y DeKosky, 2003). La distribución de la patología de la EA se asocia con una disminución de la extensión dendrítica y con una pérdida neuronal y sináptica (Scheff, DeKosky y Price, 1990; Blennow, Bogdanovic, Alafuzoff, Ekman y Davidsson (1996), lo que lleva a una desconexión de múltiples áreas de asociación que se refleja en el deterioro cognitivo global que aparece con el curso de la enfermedad (López y DeKosky, 2003).

A grandes rasgos, lo descrito acerca de la neuropatología de la EA se resume en los hallazgos macroscópicos y microscópicos, como de forma concisa describen los miembros del Grupo de Neurología de la Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología (Martínez-Lage et al., 2002): En un análisis macroscópico, se observa una atrofia global de los hemisferios cerebrales, que afecta tanto a la corteza como a la sustancia blanca y los núcleos subcorticales, respetando el cerebelo y el tronco cerebral. La atrofia afecta, especialmente, al hipocampo, la amígdala y la corteza entorhinal. Dado que el grado de atrofia es muy variable y que, parcialmente, coincide con el del envejecimiento normal, la atrofia macroscópica resulta poco útil para el diagnóstico de la EA. Microscópicamente, las tinciones de rutina demuestran pérdida neuronal en la corteza y en varios núcleos subcorticales, incluyendo el núcleo basal de Meynert, siendo las siguientes las lesiones fundamentales: placas seniles; lesiones difusas, como depósitos de β -amiloide sin neuritas ni relevancia funcional; lesiones neuríticas, caracterizadas por depósitos de β -amiloide asociados a neuritas e inflamación; ovillos neurofibrilares, e hilos del neurópilo¹⁶ (estructuras filamentosas dispersas que ocurren independientemente de las placas seniles y de la degeneración neurofibrilar (Braak y Braak, 1988)). Otras lesiones en la neuropatología de la EA, aunque no exclusivas de esta enfermedad, incluyen: cuerpos de

¹⁶ Entiéndase por neurópilo todo aquello que no es cuerpo celular ni vaso sanguíneo (Nota de la autora).

Hirano¹⁷, degeneración granulovacuolar, angiopatía amiloide, activación de la microglía, y pérdida sináptica. La pérdida de sinapsis es el correlato estructural más significativo de la gravedad de la demencia (DeKosky y Scheff, 1990).

Por su relevancia, es de obligado cumplimiento hacer mención a las anomalías de algunos neurotransmisores en la EA. La primera alteración detectada de un neurotransmisor fue la de la acetilcolina y su relación con la memoria a corto plazo (Whitehouse, Price, Clark, Coyle y DeLong, 1981; Etienne et al., 1986) y, de hecho, es el más estudiado y del que se tiene mayor certeza de su relación con la enfermedad. La mayor densidad de inervación colinérgica se encuentra normalmente en las regiones límbicas y paralímbicas, seguidas por las áreas de asociación unimodal y multimodal. En la EA se produce una gran pérdida de neuronas colinérgicas, especialmente en el núcleo basal de Meynert (Geula y Mesulam, 1989; Mesulam, Shaw, Mash y Weintraub, 2004) y una disminución de la actividad de la colina acetiltransferasa (CAT), (Baskin et al., 1999), que se encuentra, principalmente, en los axones colinérgicos presinápticos del córtex. Esto condujo a la hipótesis colinérgica de la EA que, a su vez, ha sido el modelo para el desarrollo de los fármacos sintomáticos actuales para la EA, puesto que el uso de los inhibidores de la acetilcolinesterasa puede prolongar la vida de la acetilcolina en la sinapsis colinérgica (Francis, Palmer, Snape y Wilcock, 1999). No obstante, hay que señalar la implicación de la alteración de otros neurotransmisores como la noradrenalina, la serotonina, la dopamina, el glutamato, o el ácido γ -aminobutírico (GABA), aunque los hallazgos sean dispares o, cuanto menos, heterogéneos respecto de su correlación con la enfermedad (López y DeKosky, 2003; Manzano-Palomo, De la Morena-Vicente y Barquero, 2006).

¹⁷ Haces de filamentos con componentes proteínicos poco específicos de los neurofilamentos (López y DeKosky, 2003).

5. La Memoria en el Deterioro Cognitivo Leve y en la Enfermedad de Alzheimer

Las investigaciones sobre los déficit preclínicos en la EA han demostrado alteración en múltiples dominios cognitivos, tales como velocidad psicomotora (Masur, Sliwinski, Lipton, Blau y Cristal, 1994), capacidad verbal y de razonamiento (Jacobs et al., 1995), o habilidad visuoespacial (Small, Herlitz, Fratiglioni, Almkvist y Bäckman., 1997). Sin embargo, la alteración más pronunciada y consistente es la de la memoria, especialmente evidenciada en tareas que evalúan la memoria episódica (Hodges, 1998; Grober, Lipton, Hall y Crystal, 2000; Chen et al., 2000; Elias et al., 2000). La forma amnésica del DCL (DCLa), se caracteriza por una alteración de memoria, según edad y escolaridad, ante unas funciones cognitivas globalmente preservadas y en ausencia de otras patologías con potencial inducción a alteraciones de memoria (Petersen, et al., 1999; Petersen et al., 2001). Estos criterios enmarcan un cuadro clínico que, aunque sujeto a variabilidad (Ritchie y Touchon, 2000), engloba a una población con alto riesgo de desarrollar EA con una tasa de progresión del déficit de memoria a demencia considerablemente más alta que en la población sana confrontada por edad (Petersen et al., 1999). Aún así, hay que tener presente que, en población anciana, son frecuentes déficits leves de memoria que no están asociados consistentemente con el subsiguiente desarrollo de EA (Bowen et al., 1997; Daly et al., 2000). Un interesante estudio de Boeve et al., (2003) sobre una muestra de 160 sujetos nonagenarios demuestra que, incluso en edades tan avanzadas, se puede observar todo el *continuum* cognitivo desde la normalidad, a DCL y a demencia. El rendimiento neuropsicométrico de los tres grupos es comparable con el de sujetos más jóvenes. Estos autores hallan que los pacientes con DCL son más similares a los sujetos normales que a los pacientes con demencia en los resultados de valoración funcional y de cribado y medidas cognitivas globales. Sin embargo, sus puntuaciones en memoria (siendo una de las pruebas el *TRLSF*), son intermedias entre los otros dos grupos; si acaso, más similares a las de los pacientes con demencia. Otra reflexión a considerar es la surgida de la investigación de Robert et al. (2006) acerca de la influencia de la apatía en los rendimientos de memoria en sujetos con DCL. En su estudio, analizan el patrón de memoria mediante el *TRLSF* en el DCL, agrupando su muestra en sujetos con y sin apatía. Concluyen que los pacientes con apatía rendían peor cuando la tarea de memoria exigía procesos de esfuerzo consciente, como el recuerdo libre. Globalmente, observaron que el grupo con apatía se asoció con una mayor alteración basal y un mayor declive al año en el rendimiento de memoria a largo

plazo. Sin embargo, los resultados del estudio no permiten confirmar totalmente su hipótesis de trabajo acerca de la mayor dificultad de los pacientes con apatía en tareas que impliquen procesos de iniciación, como la fluencia verbal. El hallazgo de que la alteración de la memoria episódica es acusada y extensa en fases preclínicas de la EA es consistente, tanto con pruebas histopatológicas (Braak y Braak, 1991) como morfológicas (Jagust et al., 2006), con la idea de que algunos de los cambios cerebrales más tempranos en esta enfermedad se producen en el hipocampo y estructuras relacionadas.

Hay que destacar que, a pesar de la alta sensibilidad demostrada de las pruebas de memoria verbal episódica (Zakzanis, Leach y Kaplan, 1999; Elias et al., 2000), también se ha referido una temprana implicación de la memoria visual en fases preclínicas de la enfermedad (Petersen et al., 1999). En cuanto a la memoria no declarativa, se ha informado de déficit de priming léxico y semántico en pacientes con EA, estando preservado el aprendizaje procedimental (Heindel, Salmon, Shults, Walicke y Butters, 1989). Además de los déficits de memoria descritos, en la EA también se presenta una memoria retrógrada alterada. Dado que los pacientes suelen mostrar especial insistencia en el pasado, se tiende a creer que esa memoria remota está preservada, aunque investigaciones sistemáticas han demostrado la fragilidad de esa aseveración (Green y Hodges, 1996; Starkstein, Boller y Garau, 2005). Incluso, existe controversia acerca del tan asumido gradiente temporal descrito por Ribot (Hodges, 2006) (ver pág. 24). Un estudio reciente al respecto (Piolino et al., 2003) sugiere un patrón de tipo plano, proponiendo que la información aportada acerca de memorias tempranas puede ser artificiosa, debido a la tendencia de los enfermos de Alzheimer a relatar, de forma recurrente, los mismos eventos, lo que les confiere un carácter más semántico que episódico.

Hasta hace poco, se asumía un declive lentamente progresivo del deterioro cognitivo leve, entendido como fase preclínica de la EA, hasta la demencia pero, algunos estudios (v.g., Bäckman, Small y Fratiglioni, 2001; Small, Mobly, Laukka, Jones y Bäckman, 2003; Cerhan et al., 2007) hallan una leve alteración de la memoria episódica unos cuatro años antes del diagnóstico de EA, pero con mínima evolución en los siguientes tres años. Por ello, junto al modelo convencional del declive progresivo, algunos autores hablan de otro modelo alternativo, caracterizado por un período de “meseta”, que explicaría la relativa estabilidad tras el declive mnésico inicial y antes del diagnóstico de EA (Smith et al., 2007). Según estos investigadores, esta “meseta” (no evidente para otras capacidades

cognitivas) se podría deber a mecanismos compensatorios que implicarían sistemas redundantes de memoria, sobre-regulación de neurotransmisores o participación de otras redes neuronales.

La alteración de memoria asociada con la EA suele caracterizarse por pobre aprendizaje y retención de información. Estos pacientes no suelen mostrar aprendizaje a lo largo de repetidos ensayos (Moss, Albert, Butters y Payne, 1986; Christensen, Kopelman, Stanhope, Lorente y Owen, 1998) y tienden a recordar elementos de la región de recencia de listas de palabras, reflejando un estilo de aprendizaje básicamente pasivo (Delis, Kramer, Kaplan y Ober, 1987). Además, cometen numerosos errores por intrusión (Helkala, Laulumaa, Soininen y Riekkinen, 1989; Greenaway et al., 2006). La información se pierde rápidamente tras latencias relativamente breves (i.e., unos 10 minutos) y se puede comprobar por el bajo rendimiento, tanto en la evaluación por evocación como por reconocimiento (Carlesimo, Fadda, Bonci y Caltagirone, 1993). La rápida pérdida de información es un hallazgo consistente incluso en tareas con demandas mínimas de evocación, lo que sugiere que la alteración de memoria en la EA es más de almacenamiento de la información que de evocación (Helkala, Laulumaa, Soininen y Riekkinen, 1988). Las alteraciones de memoria asociadas a EA inicial son claramente distintas de las relacionadas con la edad aunque con la progresión de la edad se observen declives significativos en el recuerdo diferido. Numerosas investigaciones indican que tales diferencias responden al hecho de que los sujetos mayores precisan más tiempo para aprender nueva información pero que, una vez aprendida, la retienen bien tras distintos intervalos diferidos (p.ej., Petersen, Smith, Kokmen, Ivnick y Tangalos, 1992). Así pues, si se permite a estos sujetos aprender bien el material (es decir, hasta el punto de cometer escasos errores), no olvidan lo aprendido de forma más rápida que personas más jóvenes. Sin embargo, si no se les ofrece la oportunidad de aprender el material al mismo nivel de perfección que los jóvenes, retendrán, como promedio, menor cantidad de información (Albert, 1996).

En general, en la literatura al respecto, se suele aceptar una adecuada sensibilidad de los déficit de memoria episódica en la fase preclínica de la EA (Chen et al., 2000; Elias et al., 2000), aunque no está tan claro qué aspectos de la memoria episódica son más vulnerables ni qué tareas son las más sensibles para identificar a los sujetos que desarrollarán demencia (Arnaiz y Almkvist, 2003). En fases preclínicas de la EA se han detectado déficit de

memoria episódica, tanto verbal (Tierney et al., 1996) como no verbal (Small et al., 1997), así como en diferentes condiciones de evocación: libre (Grober, Lipton, Hall y Crystal, 2000), recuerdo facilitado (Bäckman y Small, 1998), y reconocimiento (Small et al., 1997). Según distintas investigaciones, en fases preclínicas de la EA, es la evocación inmediata la que estaba especialmente alterada (Jacobs et al., 1995), o bien la evocación diferida (Petersen et al., 1999). Además, se ha considerado que la incapacidad de beneficiarse de las pistas semánticas durante el aprendizaje o la evocación se relaciona con una alta probabilidad de desarrollar EA entre sujetos con DCL (Tierney et al., 1996; Petersen et al., 1999). Algunos estudios, como el de Pillon, Deweer, Agid y Dubois (1993) han demostrado que los pacientes con EA obtienen escaso beneficio de las claves de recuperación, en comparación con pacientes que padecen otras patologías neurodegenerativas, como la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Huntington, para quienes tales claves son realmente eficaces.

Un dato que se recoge de las numerosas investigaciones sobre evaluación de la memoria en el envejecimiento es que, mientras que la alteración del recuerdo libre es un indicador bastante inespecífico, la alteración en el recuerdo facilitado parece mostrarse como un “marcador” más específico de la presencia de EA preclínica. Para algunos investigadores, una menor sensibilidad a la codificación semántica constituye incluso una de las características del déficit mnésico de la EA (Tounsi et al., 1999).

6. Evaluación Neuropsicológica de la Memoria Verbal Episódica en el Envejecimiento, en el Deterioro Cognitivo Leve y en la Enfermedad de Alzheimer

La importancia de la evaluación de la memoria verbal episódica en el envejecimiento halla un buen motivo en su relevancia en el deterioro cognitivo y en el diagnóstico inicial de la enfermedad de Alzheimer. La secuencia y el orden temporal en que se alteran las funciones cognitivas superiores son claves importantes en el establecimiento del diagnóstico clínico (v.g. Bondi, Salmon y Kaszniak, 1996; Corey-Bloom et al., 1995). Como se ha descrito anteriormente, entre las alteraciones cognitivas principales en los estadios iniciales de la enfermedad destaca una alteración de la memoria caracterizada por una deficitaria capacidad de aprender nuevo material y cierta dificultad para recordar información remota, y suele ser, además, el primer déficit intelectual percibido por las personas del entorno del paciente (Lishman, 1987). Recordemos que los test de memoria verbal episódica se encuentran entre los que, con mayor magnitud, distinguen a pacientes con enfermedad de Alzheimer de los controles (Zakzanis et al., 1999; Elias et al., 2000).

6.1. Los test de memoria de textos y las listas de palabras

Para la evaluación de la memoria verbal episódica, clásicamente, se utilizan dos tipos de pruebas, el recuerdo de historias o textos y el aprendizaje y recuerdo de listas de palabras, puesto que han demostrado ser una medida sensible incluso en fases iniciales y/o leves de alteración (Locascio, Growdon y Corkin, 1995; Perry y Hodges, 2000). Son pocos los test de memoria que van más allá de la simple puntuación de elementos recordados correctamente; tales test también miden procesos de aprendizaje, como el empleo de estrategias efectivas o inefectivas, y los tipos de error que los sujetos tienden a cometer (Delis y Kramer, 2000). De hecho, los test clásicos de memoria resultaban útiles en la detección de una alteración de memoria, pero inadecuados en la caracterización del trastorno subyacente. La nueva generación de test estandarizados, sin embargo, incorpora lógicas teóricas de la investigación cognitiva, resultando mucho más útiles en este sentido (Butters, Delis y Lucas, 1995).

Evaluación mediante historias o textos

Aunque en el presente trabajo, por afinidad con sus objetivos, se centrará la atención en las listas de palabras, se esbozarán unas ideas generales sobre la evaluación mediante historias. Son numerosos los test al respecto (v.g., Kramer, Delis y Kaplan, 1988; Heaton, Grant y Matthews, 1986; Peña-Casanova, 1991; Wechsler, 1997), de los que sólo destacaremos algunos.

Uno de los test más utilizados en el recuerdo de historias o textos es el subtest de Memoria Lógica de las escalas de memoria de Wechsler, siendo su última versión la tercera (*Wechsler Memory Scale III, WMS-III*. Wechsler, 1997). En esta prueba, se leen al sujeto dos historias y, para cada una de ellas, se evalúa el recuerdo libre inmediato, el recuerdo libre diferido (se calcula el porcentaje de retención tras el intervalo) y el recuerdo diferido por reconocimiento. Se evalúa, además, la tasa de aprendizaje, ya que se repite una de las historias.

El subtest de Memoria Verbal de Textos del Test Barcelona (Peña-Casanova, 1991) es frecuentemente utilizado en España, puesto que forma parte de una batería neuropsicológica integrada desarrollada y normalizada en población española. En este caso, se presentan al sujeto dos historias y, tras cada una de ellas, se solicita el recuerdo inmediato libre y, para los fragmentos no recordados o recordados parcialmente, se proporcionan preguntas como pistas. Se evalúa, del mismo modo, el recuerdo diferido a los 5 minutos.

La cantidad de palabras e ideas en el recuerdo de una historia, lleva a considerar este tipo de pruebas fuera del espectro de los test que simplemente miden el *span* de memoria inmediata, por ello, en cierto modo, son análogos a un test de *supraspan*, es decir, se presentan más elementos de los que, de forma pura, se pueden retener (Lezak, 1995, Lezak, Howieson y Loring, 2004). Es frecuente que un paciente rinda considerablemente mejor en el recuerdo de historias en relación al recuerdo de listas de palabras. Estos sujetos suelen tener dificultad en adoptar una estrategia activa de aprendizaje, pero pueden beneficiarse de la organización temática inherente en las historias. Ocasionalmente, un paciente puede rendir mejor en la lista de palabras que en la historia; en este caso, suelen tener un déficit de comprensión del lenguaje que interfiere en el rendimiento de todos los

test de memoria verbal, pero en mayor grado en la memoria de historias, dadas las demandas añadidas de comprensión de frases complejas, en contraposición a las palabras individuales (Delis y Kramer, 2000).

Evaluación mediante listas de palabras

Los test de recuerdo y aprendizaje de listas de palabras ya eran ampliamente utilizados a finales del siglo XIX (Boake, 2000). Estos test constituyen una parte crítica de la evaluación de la memoria en la práctica clínica y experimental. Normalmente, son más exigentes que los test de recuerdo de historias, ya que la información verbal no está organizada semánticamente, por lo que se requiere de un mayor esfuerzo de procesamiento. A su vez, son pruebas muy sensibles a la detección de alteraciones mnésicas sutiles (Delis y Kramer, 2000).

El subtest de *Pares Verbales Asociados* de la Escala de Memoria de Wechsler – III (*WMS-III*, Wechsler, 1997), consiste en la presentación verbal de ocho pares de palabras. Posteriormente, el examinador lee sólo la primera palabra de cada par y el sujeto debe evocar la segunda (es decir, la que se asoció en la presentación inicial). Se realizan cuatro ensayos de aprendizaje, seguidos del recuerdo diferido y del ensayo de reconocimiento. Respecto a versiones anteriores de esta misma prueba, se han suprimido los pares etiquetados como “fáciles” (v.g.: *Bebé-Llorar*) y se han dejado sólo los “difíciles” (v.g.: *Reptil-Payaso*), puesto que ello hace incrementar la sensibilidad del test para la detección de problemas sutiles de memoria. Una desventaja de este test es que evalúa el recuerdo facilitado, pero no el recuerdo libre, no permitiendo, pues, una comparación entre estas dos formas de evocación (Delis y Kramer, 2000).

El *Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey (RAVLT)*; Rey, 1964), fue uno de los primeros test de listas de palabras utilizado a nivel mundial, aunque su antecedente y versión original se remonta al “*Test de Mémoire des Mots*” de 1919, creado por Édouard Claparède (Boake, 2000). De fácil administración, este test mide la retención verbal inmediata, proporciona una curva de aprendizaje y permite interpretaciones cualitativas acerca de las estrategias de aprendizaje (o su ausencia), la vulnerabilidad a la interferencia proactiva y retroactiva, los efectos de primacía y recencia, y la tendencia a confusión o a fabulaciones. Mide tanto la memoria inmediata como a largo plazo, y permite comparar la eficiencia de la evocación y el aprendizaje. Consiste en cinco presentaciones de una lista de 15 palabras con posterior evocación inmediata, una presentación de una segunda lista de

15 palabras y su evocación, y un nuevo ensayo de evocación de la primera lista. Por último, se evalúa el recuerdo diferido (normalmente, a los 30 minutos). Si en este último ensayo de recuerdo, la puntuación es inferior a 13, se recomienda la administración de un ensayo de reconocimiento, en el que se solicita la identificación de las palabras de la primera lista, de entre una lista de 50 palabras, que contiene palabras de la primera y de la segunda lista, palabras semánticamente relacionadas con las de las listas, palabras relacionadas fonémicamente, y palabras parecidas fonémica y semánticamente (Lezak, 1995). Spreen y Strauss (1998) recomiendan el uso sistemático de este ensayo de reconocimiento.

El *Test de Aprendizaje Verbal California (CVLT; Delis, Kramer, Kaplan y Ober, 1987)* es un test de listas de palabras más reciente, modelado tras el test de Rey. Una de las principales diferencias entre estos dos test es que el CVLT consta de 16 palabras, pertenecientes a cuatro categorías semánticas diferentes: frutas, herramientas... (cuatro palabras de cada categoría). Las palabras de una misma categoría nunca se presentan consecutivamente, lo que permite una evaluación de la capacidad del sujeto para emplear activamente una estrategia de agrupación semántica en la evocación. Otra de las diferencias con el RAVLT es que el CVLT cuantifica y aporta datos normativos para una considerable cantidad de variables de memoria y aprendizaje: estrategias de agrupación semántica y seriada, efectos de primacía y recencia, tasa de aprendizaje, consistencia del recuerdo de ítems, vulnerabilidad a la interferencia proactiva y retroactiva, retención diferida de la información, mejoría de la evocación mediante el recuerdo inducido por categorías, evaluación del reconocimiento, y frecuencia de los tipos de error (intrusiones, repeticiones¹⁸ y falsos positivos). Se ha publicado una segunda edición de esta prueba (CVLT-II, Delis, Kaplan, Kramer y Ober, 2000), mejorada en cuanto a datos normativos y datos de sensibilidad y especificidad entre distintas patologías. Se añade un ensayo de reconocimiento por elección forzada, diseñado para detectar la simulación, y una forma breve para su uso como cribado.

Los test de aprendizaje de listas de palabras ofrecen una forma de evaluar la capacidad de *supraspan* (i.e., el número máximo de elementos que se pueden recordar de forma

¹⁸ Delis y colaboradores denominan “perseveraciones” a las repeticiones, término inapropiado, puesto que debería emplearse sólo para referirse al fenómeno de adherencia mental, típico de algunos patrones de alteración cognitiva. En el caso del recuerdo de listas de palabras, muchos pacientes repiten palabras por una dificultad de control mental de lo que ya han dicho, mientras continúan en la búsqueda de memoria. Se debe, pues, a un problema de monitorización (Lezak, 1995).

inmediata a su presentación de entre una cantidad superior a la que se supone que se puede retener en la memoria a corto plazo (Lezak, 1995; Lezak et al., 2004). El estudio de Trahan, Goethe y Larrabee (1989) mostró que, de una lista de 12 palabras, los adultos jóvenes (18-41 años) recordaban una media de 6; los del grupo de 54 a 65 años, una media de 5; los del grupo de 66 a 77 años, recordaban una media de entre 4 y 5, mientras que, los mayores de 78 años sólo retenían una media de 4. Los autores sugieren que se considere alterado aquél rendimiento inferior a 4 en menores de 54 años, y de 3 en mayores de esa edad.

Mientras que existe acuerdo general sobre la influencia de la edad en el rendimiento en los test de memoria, no está clara la influencia de la escolaridad, para lo que algunos estudios hallan una influencia significativa, mientras que otros concluyen que no la hay (ver Spreen y Strauss, 1998; Strauss, Sherman y Spreen, 2006; Mitrushina, Boone y D'Elia, 1999, para una revisión).

6.2. El procedimiento de recuerdo selectivo

Bajo esta categoría y la siguiente se agrupan un tipo de pruebas que, aunque pertenecen a la evaluación de la memoria mediante listas de palabras, cobran especial relevancia en el presente trabajo por erigirse en el centro de atención del mismo y por sus aportaciones genuinas al método de evaluación.

Buschke y Fuld, a principios de los años 70, desarrollaron un procedimiento nuevo para evaluar la memoria atendiendo a las diferencias entre registro inicial, almacenamiento y evocación, mediante el aprendizaje de una lista de palabras. Aún así, una adaptación alemana de esta prueba no demuestra su validez para la evaluación independiente de los distintos aspectos de la memoria, puesto que el análisis psicométrico refleja que las subpuntuaciones del test están fuertemente intercorrelacionadas y se detecta la confluencia en un único factor (Burkart y Heun, 2000). No obstante, sí que, de forma global, el procedimiento resulta útil en la discriminación de sujetos con y sin demencia (Masur et al., 1989); tanto de entre los que presentaban deficiencias en la memoria episódica a largo plazo (Burkart y Heun, 2000), como en la distinción entre sujetos con distintos grados de deterioro (O'Connell y Tuokko, 2002). Esta validez discriminadora también parece detectarse en una validación hebrea del TRS (Gigi, Schnaider-Beeri, Davidson, y Prohovnik, 1999), aunque estos datos deben considerarse con cautela por derivarse de una muestra muy pequeña y con una amplia horquilla de edades.

Inicialmente, se desarrolló como un procedimiento del que, posteriormente, nacieron múltiples variantes de test. En sus publicaciones iniciales (Buschke, 1973; Buschke y Fuld, 1974), presentaron dos nuevos métodos para su uso en la evaluación de la memoria en la práctica clínica: el *recuerdo selectivo* y el *recuerdo restringido*. Según los autores, estos métodos permiten analizar, simultáneamente, el registro inicial, la retención y el recuerdo desde el almacén a largo plazo, mientras el paciente aprende una lista de palabras, para así poder comprender la naturaleza de su alteración de memoria y aprendizaje. En ambos métodos, se le presenta al paciente una lista de 10 palabras de una misma categoría semántica, para su aprendizaje. Se lee la lista completa, una vez, a un ritmo de una palabra cada dos segundos. El paciente debe entonces tratar de recordar la lista en cualquier orden (recuerdo libre). En el método de *recuerdo selectivo*, tras su evocación libre, se le recuerdan selectivamente sólo aquellas palabras que no recordó en el ensayo precedente. Después se procede al siguiente ensayo de la misma forma: solicitando primero el recuerdo libre, y recordando luego selectivamente las palabras no evocadas libremente en ese ensayo. De esta forma, se procede durante tantos ensayos como sea necesario hasta que el paciente recuerde libremente las 10 palabras en un ensayo (en versiones posteriores, se limitó a 12 ensayos, o a finalizar una vez que se evocaran todas las palabras espontáneamente durante tres ensayos consecutivos). Este procedimiento de recuerdo selectivo puede maximizar el aprendizaje, dirigiendo la atención del paciente sólo a aquellos elementos que no recordó en el ensayo previo. Sin embargo, con la aplicación del método de *recuerdo restringido*, una vez que un ítem se ha recordado una vez, ya nunca se vuelve a presentar o recordar. Es decir, cada ítem se presenta sólo hasta que se recuerde una vez. Con ello se pretende comprobar que el paciente ha atendido a todos los ítems de la lista. Es el estimador más potente del registro inicial, ya que cualquier evocación espontánea subsiguiente de una palabra, sin que haya habido posterior presentación, evidencia el registro inicial en el ensayo en el que esa palabra se presentó por última vez. Del mismo modo, la evocación espontánea, sin más presentación, de un ítem que no se había recordado en un ensayo anterior (pero que ya se había evocado, al menos, una vez), muestra la retención de ese ítem en el registro a largo plazo y demuestra que el no haberlo recordado en un ensayo es un fallo de evocación y no una pérdida del registro o fallo de retención.

El método del recuerdo restringido pronto cae en desuso, siendo, sin embargo, el de recuerdo selectivo el que origina una serie de test que, con distintas variantes, se basan en

dicho procedimiento. Es un procedimiento que se ha empleado para la evaluación de los déficit de memoria asociado a distintas enfermedades neurológicas (ver Campo, Morales y Malpartida, 2000). Algunos examinadores incorporan un ensayo de recuerdo facilitado, un ensayo de reconocimiento tras el último ensayo de recuerdo y un ensayo de recuerdo libre a los 30 minutos (Hannay y Levin, 1985; Spreen y Strauss, 1991). El hecho de que la lista de la versión original constara de 10 palabras de una misma categoría semántica fue cuestionado por Erickson y Scott (1977), sugiriendo que inducía a adivinar palabras. Por eso, la mayoría de versiones posteriores contienen listas de palabras no relacionadas. Sin embargo, Loring y Papanicolaou (1987) señalan que se han hallado diferentes resultados ante distintas listas de diferente composición y longitud, haciendo difícil la generalización de las investigaciones. Existe una publicación en la que se llegan a proponer hasta nueve listas paralelas para el TRS (Coen, Kinsella, Lambe, Kenny y Darragh, 1990). La versión de Hannay y Levin de 1985, que consta de cuatro listas paralelas, de 12 palabras cada una, es la más frecuentemente usada (Lezak et al., 2004).

1. Aunque algunos autores habían empleado una versión española del *Test de Recuerdo Selectivo (TRS)* (Stern et al., 1992; Fletcher et al., 1996), sólo se conocía el trabajo de normalización de Stricks, Pittman, Jacobs, Sano y Stern (1998) en una muestra hispano-hablante en población americana. Hasta la publicación de los recientes trabajos de Campo, Morales y Malpartida (2000) y de Campo y Morales (2004), se desconocía la existencia de datos psicométricos y normativos para población de española. Estos autores realizan una traducción y adaptación (Campo, Morales y Malpartida, 2000) de la versión de Hannay y Levin (1985), concretamente, de dos de las cuatro formas paralelas que proponían esos autores. Cada lista consiste en 12 palabras no relacionadas. En primer lugar, se procede a los ensayos de recuerdo (hasta que se recuerden todas las palabras durante tres ensayos consecutivos, con un máximo de 12 ensayos). Posteriormente, se procede a la evaluación del recuerdo facilitado, para lo que se presentan 12 tarjetas con la pista o clave para cada palabra (las dos primeras letras de cada palabra). Tras el recuerdo facilitado, se realiza el ensayo de reconocimiento por elección múltiple, presentando, para cada palabra, una tarjeta con cuatro palabras, a escoger la correcta de entre tres distractoras (una relacionada fonéticamente, otra semánticamente y otra no relacionada). A los 30 minutos de la tarea de reconocimiento, se realiza un único ensayo de recuerdo libre y, por último, un

nuevo ensayo de recuerdo por reconocimiento. La forma de administración y de puntuación se realiza igual que en la versión original (Buschke, 1973; Buschke y Fuld, 1974), añadiendo las puntuaciones para las partes de la prueba que no se contemplaban originalmente, más una puntuación para el número de palabras recordadas en el primer ensayo, por lo que se obtienen 13 puntuaciones. Dada su complejidad y extensión, en la Tabla 10 se presenta la nomenclatura y explicación para cada puntuación.

Tabla 10. Nomenclatura y explicación para las puntuaciones del TRS.

Recuerdo total	Suma de palabras evocadas en cada ensayo
Recuerdo a corto plazo	Palabras evocadas tras recuerdo selectivo
Almacén a largo plazo	Palabras evocadas en dos ensayos consecutivos sin ser recordadas
Recuerdo a largo plazo	Palabras evocadas tras haber entrado en el registro a largo plazo
Recuerdo consistente a largo plazo	Palabras del almacén a largo plazo evocadas en todos los ensayos posteriores
Recuerdo aleatorio a largo plazo	Palabras evocadas del almacén a largo plazo que precisan posterior recuerdo
Intrusiones	Palabras no pertinentes a la lista
Palabras correctas tras recuerdo facilitado	Palabras correctas en el ensayo de recuerdo facilitado
Reconocimiento por elección múltiple	Elecciones correctas en el ensayo de reconocimiento
Recuerdo diferido libre	Palabras correctas en el ensayo diferido libre
Recuerdo en el primer ensayo	Palabras correctas en el primero de los ensayos de aprendizaje
Reconocimiento diferido	Elecciones correctas en el ensayo diferido de reconocimiento
Recuerdo consistente a largo plazo en el último ensayo	Palabras del almacén a largo plazo evocadas en el último ensayo de aprendizaje

Según la versión original con las variables para las partes de la prueba añadidas en versiones posteriores (recuerdo facilitado, por reconocimiento y diferido).

Campo, Morales y Juan-Malpartida (2000) y Campo y Morales (2004) hallan que las dos formas propuestas para la versión española son estadísticamente comparables, por lo que pueden considerarse medidas equivalentes de un mismo constructo. Obtienen datos normativos para población española para la forma 1 de la versión española del *Test de Recuerdo Selectivo (TRS)* (Campo y Morales, 2004), en una muestra de 329 voluntarios cognitiva y psicológicamente sanos (159 hombres y 170 mujeres) de edades comprendidas entre los 18 y los 59 años (estratificados por intervalos en cuatro grupos), con grados de educación formal de entre 6 y más de 13 años de escolaridad (estratificados por intervalos en 3 grupos). Sus resultados, de acuerdo con otras investigaciones (v.g., Larrabee, Trahan y Levin, 2000), muestran una tendencia al declive en la mayoría de las medidas del test relacionadas con el aumento de edad. El hecho de que las puntuaciones de reconocimiento

(inmediato y diferido) y de intrusión no se vean afectadas por la edad, sugiere que estas medidas pueden ser marcadores potenciales de envejecimiento patológico. Por otro lado, el nivel educativo tuvo un efecto significativo en algunas de las puntuaciones. En general, las personas con estudios superiores (universitarios) obtenían mejores resultados que las que tenían una escolaridad inferior. Respecto al género, los resultados demuestran que las mujeres rendían mejor que los hombres en la mayoría de las medidas, efecto que también había sido hallado por Norman, Evans, Miller y Heaton (2000) en su estudio normativo para el *California Verbal Learning Test*.

6.3. El control del procesamiento cognitivo y el recuerdo facilitado

Como se ha explicado en el anterior apartado, el procedimiento de recuerdo selectivo permite analizar, simultáneamente, el registro inicial, la retención y el recuerdo desde el almacén a largo plazo mientras el paciente aprende una lista de palabras, para así poder comprender la naturaleza de su alteración de memoria y aprendizaje (Buschke y Fuld, 1974). En la misma línea de interés por comprender la naturaleza de los trastornos mnésicos y por tratar de desgranar los problemas puros de memoria de otras variables cognitivas que pueden inducir a confusión, diversos investigadores (v.g., Flavell, 1970; Craik y Lockhart, 1972; Tulving y Thomson, 1973; Buschke, 1984) hacen hincapié en la necesidad de controlar el procesamiento cognitivo para minimizar el efecto de otros factores en el rendimiento en tareas de memoria.

Normalmente se asume que el aprendizaje y la memoria dependen de la atención, del uso de una estrategia efectiva y de la integridad de las capacidades cognitivas necesarias para llevar a cabo dicha estrategia. La identificación e interpretación de los déficits de memoria dependen de la certeza de que se ha llevado a cabo un procesamiento efectivo en el aprendizaje y la memorización puesto que, en la base de aparentes déficits de memoria, pueden subyacer problemas de atención o fracaso en el uso de formas efectivas de procesamiento. Por tanto, para inducir un procesamiento cognitivo efectivo, será necesario controlarlo (Buschke, 1984). Craik y Lockhart (1972) expresaron que la memoria es el resultado natural de las operaciones cognitivas aplicadas al estímulo en el momento del aprendizaje. Destacaron la importancia de una efectiva codificación para la capacidad de evocación y propusieron la hipótesis de los *niveles de procesamiento*, sugiriendo que la información que se procesa profundamente tendrá mayor probabilidad de ser evocada que

la información procesada superficialmente. Demostraron, además, que el procesamiento semántico resulta más efectivo, por representar un nivel más profundo de análisis, que el procesamiento fonológico u ortográfico.¹⁹

Cuando las aparentes limitaciones de memoria resultan del fracaso en el empleo de formas de procesamiento efectivas, a pesar de poseer la capacidad para hacerlo, se considera una *deficiencia de producción* (Flavell, 1970); al inducir una forma apropiada de procesamiento, mediante entrenamiento o estructuración de la tarea, se reduce o elimina el aparente déficit de memoria. Gabrieli (1998) también sostiene que el hecho de variar el nivel de procesamiento cognitivo durante la presentación de elementos a aprender puede afectar el éxito de la codificación. Sostiene, por ejemplo, que al juzgar la cualidad de abstracto, o asociaciones más profundas de palabras, en oposición a sus rasgos ortográficos superficiales, el recuerdo posterior queda significativamente reforzado.

Los investigadores de la memoria, están de acuerdo en que la clave óptima de evocación de material codificado es aquella que refleje la forma concreta en que se codificó. De este hecho se deriva el principio de la *especificidad de codificación* (Tulving y Pearlstone, 1966; Tulving y Thomson, 1973), que sostiene que una clave de evocación sólo será efectiva cuando esa clave en concreto se haya codificado con la palabra objetivo durante el aprendizaje. Las *claves de evocación* son palabras que se presentan junto a la palabra objetivo, dando la instrucción al sujeto de que puede serle útil. Típicamente, las claves de evocación son asociaciones de baja frecuencia con la palabra objetivo (v.g., la palabra *ciudad* puede tener como clave de evocación *pueblo* o *contaminación*). Cuando a una persona se le ofrece una facilitación mediante la palabra presentada durante el aprendizaje, tendrá una alta probabilidad de recuerdo en comparación, tanto con el recuerdo libre, como con la facilitación con la otra asociación, no presentada, de baja frecuencia (Baddeley, 1995). Las *claves de evocación* pueden ejercer mucho poder, incluso superar a la ventaja que puede ofrecer la tarea de reconocimiento. Debe destacarse, además, la importancia del contexto (ambiental, cognitivo, emocional, etc.) en que se ha realizado la codificación, puesto que una información aprendida en un contexto determinado puede resultar difícil de recordar en un contexto diferente (Van der Linden, 1994a).

¹⁹ Un ejemplo de inducción al procesamiento semántico es realizar preguntas sobre el significado de las palabras a memorizar (v.g.: *¿un clavel es una flor?*), mientras que un ejemplo de inducción al procesamiento fonológico consistiría en la atención sobre sus posibles rimas.

La especificidad de codificación es una potente técnica que, en personas normales, produce un aprendizaje y una memorización efectivos. Sin embargo, en algunas enfermedades, como la enfermedad de Alzheimer, las áreas cerebrales esenciales para tales procesamientos cognitivos (i.e., estructuras temporales mediales), están típicamente alteradas (Ivnik et al., 1997). Aún así, el rendimiento de estos pacientes puede verse beneficiado mediante el uso de dicha técnica ya que, aunque fracasen en la capacidad de su realización espontánea, pueden ser ayudados a explotar los aspectos semánticos del material a memorizar (Bird y Luszcz, 1991). El aprendizaje y la memoria de los adultos normales de edad avanzada, pueden verse limitados por déficit de producción que deben ser sorteados para conseguir una evaluación precisa de tales capacidades (Buschke, 1984). El control del procesamiento cognitivo es especialmente importante cuando se evalúa la memoria en adultos mayores ya que la reducción de recursos atencionales y el empobrecido procesamiento de la información limitan el aprendizaje cuando no se controlan las condiciones de estudio (Grober y Kawas, 1997).

Puesto que la evaluación de la memoria verbal suele centrarse en la memoria semántica, es preciso un procesamiento controlado para asegurar que lo que se aprende y se memoriza es el concepto representado por cada ítem y no tan sólo la palabra (Buschke, 1984). La evocación facilitada es necesaria para conocer el alcance del almacenamiento y el recuerdo, puesto que en la evocación libre pueden no recuperarse todas las unidades de memoria disponibles en el almacén. Las unidades de memoria aprendidas y recordadas por un sujeto pueden, y de hecho suelen, no corresponder a las unidades presentadas para el aprendizaje (Tulving, 1968). El procesamiento cognitivo afectará al número y la naturaleza de las unidades de memoria aprendidas y recordadas por cada sujeto. En el recuerdo libre, el aprendizaje de ítems no relacionados puede no estar reflejando con precisión el número de unidades aprendidas y recordadas. Excepto que se controle el procesamiento cognitivo, unos sujetos pueden tener un número menor de unidades a aprender y recordar, ya que pueden organizar los ítems individuales en un número menor de unidades mayores, mientras que pacientes con alteración del procesamiento cognitivo pueden tener que aprender y recordar un número mayor de unidades menores. Sin la recuperación de todas las memorias disponibles en el almacén, no puede evaluarse con exactitud ni el almacén ni la evocación. Es preciso un recuerdo facilitado efectivo para la medida precisa de la memoria, especialmente en las personas mayores, porque el recuerdo facilitado revela un aprendizaje que no se evidencia en el recuerdo libre (Grober y Buschke, 1987). El recuerdo

facilitado proporcionará la máxima estimación del almacén e identificará aquellos fallos de recuerdo debidos a un fracaso en la evocación libre. Así, tanto el almacenamiento como la evocación pueden ser evaluados de forma precisa (Buschke, 1974, 1984; Burke y Light, 1981). Del mismo modo que la evaluación del recuerdo depende de un aprendizaje efectivo, la evaluación del aprendizaje depende de un recuerdo efectivo (Kobasigawa, 1977).

6.3.1. El procedimiento de recuerdo libre y selectivamente facilitado

Partiendo de las consideraciones expuestas en el apartado anterior, se deduce que es necesario un aprendizaje controlado con un recuerdo facilitado efectivo para distinguir los déficit de memoria genuinos, debidos a la alteración de los procesos específicos de la memoria, de los déficit debidos a alteración en otros procesos cognitivos, como la atención, que pueden limitar la memorización. Así pues, el recuerdo facilitado efectivo es necesario para obtener una medida adecuada de la evaluación de la memoria en las personas mayores, ya que el recuerdo facilitado revela un aprendizaje no mostrado por el recuerdo libre (Grober y Buschke, 1987). Buschke (1984b) y Grober y Buschke (1987) proponen un nuevo procedimiento de evaluación: el procedimiento de recuerdo libre y selectivamente facilitado que, a su vez, da lugar a un nuevo test: el *Test de Recuerdo Libre y Selectivamente Facilitado (TRLSF²⁰)*. Este test se diseñó para mejorar el original *Test de Recuerdo Selectivo* (Buschke, 1973), con el fin de obtener una evaluación más completa del aprendizaje y la memoria verbal, así como una detección más sensible de la alteración de la memoria. En el *TRLSF* se utiliza el recuerdo libre, para evaluar la capacidad de evocación, y añade una forma efectiva de recuerdo facilitado para evaluar la capacidad de codificación y retención. Debido a que la adquisición o codificación y la evocación deben estar coordinadas para producir un recuerdo facilitado adecuado, el *TRLSF* emplea con ese fin el aprendizaje controlado. La adquisición y evocación coordinadas optimizan la especificidad de codificación y maximizan el recuerdo facilitado. Además, el aprendizaje controlado durante la adquisición, asegura la focalización de la atención en el material a aprender, muestra la capacidad para identificar cada ítem con su clave de categoría semántica y asegura un procesamiento equitativo para todos los ítems, induciendo a que todos los sujetos procesen los elementos de la misma forma. El procedimiento del *TRLSF* consiste en la presentación de 16 ítems a memorizar. Para controlar el procesamiento cognitivo, durante la presentación, el sujeto debe buscar cada elemento en respuesta a una

²⁰ En inglés, *Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT)* (N. de la A.)

categoría semántica. Esas categorías serán luego empleadas como claves para inducir al recuerdo de los elementos no recordados espontáneamente (Buschke, 1984b). Estas condiciones aseguran la atención y fomentan el procesamiento semántico en la fase de codificación, además de coordinar las condiciones de codificación y evocación para incrementar la especificidad de codificación (Tulving y Thomson, 1973).

Así, la diferencia entre los dos test (*TRS* y *TRLSF*) estriba, básicamente, en dos aspectos: 1) en que el *TRLSF* emplea un procedimiento de control del procesamiento cognitivo, que asegura la atención y fomenta el procesamiento semántico en la codificación, además de incrementar la especificidad de codificación, y 2) una forma de recuerdo que permite la evocación facilitada para las palabras no recordadas de forma libre en el ensayo precedente: se presentan las claves empleadas en la codificación. El recuerdo facilitado proporciona una estimación de todos los ítems que el sujeto ha almacenado y minimiza la respuesta aleatoria (Grober, Gitlin, Bang y Buschke, 1992).

Tanto el *Test de Recuerdo Selectivo* como el *Test de Recuerdo Libre y Selectivamente Facilitado* son pruebas que han sido ampliamente usadas en la evaluación de los cambios de memoria relacionados con la edad (v.g., Grober, Merling, Heimlich y Lipton, 1997; Grober y Buschke, 1987; Ivnik et al., 1997; Grober, Lipton, Katz y Sliwinski, 1997) y para facilitar el diagnóstico y la predicción de demencia (v.g., Grober y Buschke, 1987; Petersen, Smith, Ivnick, Kokmen y Tangalos, 1994; Grober y Kawas, 1997; Klages, Fisk, y Rockwood, 2005). Aunque los usos citados son el objeto más frecuente de la aplicación de estos procedimientos, cabe destacar que también se han empleado para el estudio de la memoria en otras enfermedades neurológicas, como epilepsia (Bell, Fine, Dow, Seidenberg y Hermann, 2005), demencia frontotemporal (Hutchinson y Mathias, 2007); demencia en pacientes con síndrome de Down (Devenny, Zimmerli, Kittler y Krinsky-McHale, 2002); enfermedad de Parkinson (Fischer et al., 1990); enfermedad de Huntington (Pillon, Deweer, Agid y Dubois, 1993); o depresión (LaRue, D'Elia, Clark, Spar y Jarvik, 1986; Hart, Kwentus, Hamer y Taylor, 1987).

En un estudio, se comparó el rendimiento de personas ancianas en las dos pruebas, con el objetivo de determinar cuál de los dos procedimientos producía el mejor recuerdo y determinar qué factores explicaban el recuerdo superior (Grober, Merling, Heimlich y Lipton, 1997). Para ello, se realizaron dos experimentos. En el primero, el objetivo fue determinar cuál de los dos procedimientos (*TRS* o *TRLSF*) fomentaba un mejor recuerdo en sujetos ancianos normales, cuando los test eran administrados según los protocolos clínicos

estándar. Se administraron los dos test a una misma muestra de 33 personas con edades comprendidas entre los 84 y los 95 años. Los resultados mostraron que los sujetos recordaron, a largo plazo, el doble de palabras en el *TRLSF*. Debido a que los dos protocolos comparados diferían en varios aspectos, no es tan evidente la responsabilidad de la superioridad. Además de diferir en el procedimiento, las dos listas de palabras eran de distinta longitud (12 en el *TRS* y 16 en el *TRLSF*). Para minimizar esta diferencia, el recuerdo obtenido en cada caso se convirtió a porcentajes, por lo que es poco probable que este motivo explicara la diferencia, ya que el porcentaje suele declinar a medida que la lista crece. En el *TRLSF* el material a recordar estaba representado por imágenes, mientras que en el *TRS* eran palabras, aspecto que pudiera haber contribuido al mejor rendimiento en el primer caso, puesto que, ante material visual, se suele producir una transferencia entre códigos y codificarlo, además de visualmente, verbalmente (Baddeley y Hitch, 1974). El *TRLSF* fue administrado, en el contexto de una batería neuropsicológica, unos 90 minutos después que el *TRS*, administrándose pruebas de tipo no verbal durante ese intervalo. Los efectos de la interferencia proactiva y/o de la fatiga podían haber incidido negativamente en los rendimientos del *TRLSF* que, sin embargo, fueron superiores. En el segundo experimento, el objetivo fue doble: revalorar los resultados del primer experimento en una muestra de personas ancianas algo más jóvenes (23 personas de edades comprendidas entre los 65 y los 89 años), y tratar de determinar si el mejor rendimiento en el *TRLSF* se debía al procedimiento de codificación, al método de recuerdo, o a ambos. Para ello, diseñaron dos listas de 16 palabras, no relacionadas semánticamente y con frecuencias lingüísticas equiparables. Crearon dos condiciones de evaluación: en una, a la que llamaron de “identidad”, se administraba una de las listas siguiendo el procedimiento del *TRS*; en la otra condición, a la que llamaron de “categoría”, se administraba una de las listas según el *TRLSF*. Las dos listas se emplearon con la misma frecuencia en las dos condiciones, y las dos condiciones se administraron de forma contrabalanceada. Con estas precauciones, se minimizaron los posibles efectos que pudieran inducir a confusión en los resultados. En la mayoría de casos, se recordaron más palabras en la condición de “categoría”, es decir en el procedimiento del *TRLSF* que en la de “identidad”, o del *TRS*. Dado que tal beneficio se observó ya en el primer ensayo de recuerdo libre, se supone que refleja el efecto del procedimiento de codificación. Además, en la condición de “categoría” se evocó una mayor proporción de elementos que habían sido recordados de forma facilitada que en la condición de “identidad”, tras un recuerdo simple. Por tanto, el método de recuerdo también influyó en la evocación. Los resultados de los dos experimentos indican, pues, que

el procedimiento de codificación y el método de recuerdo del *TRLSF* induce a mejores rendimientos que el procedimiento del *TRS*.

Otra de las pruebas derivadas de adaptaciones del procedimiento de recuerdo selectivo es el *Object Memory Evaluation (OME)* (Fuld, 1980), que representa una versión más sencilla del *TRS*, empleando objetos comunes (en oposición a palabras) como estímulos de presentación. Además, el método de presentación de los estímulos a recordar permite la intervención de tres modalidades sensoriales (visual, verbal y táctil) para la identificación de los elementos. Diversos estudios con esta modalidad de prueba han llegado a distinguir la demencia del envejecimiento normal (Fuld, Masur, Blau, Crystal y Aronson, 1990; Tuokko, Vernon-Wilkinson, Weir y Beattie, 1991; Jacobs et al., 1995).

El control del procesamiento cognitivo mediante un procedimiento de codificación, es especialmente importante en pacientes mayores, puesto que, de otro modo, las alteraciones cognitivas asociadas a la edad pueden limitar el aprendizaje cuando no se controlan las condiciones de estudio (Albert, 1988) y pueden inducir a confusión con las alteraciones de memoria propias de la demencia, especialmente en fases iniciales. Además, la efectividad del recuerdo facilitado queda demostrada, ya que las personas mayores no dementes suelen rendir prácticamente con efecto techo en las listas de 16 palabras (Grober y Buschke, 1987; Grober, Buschke, Crystal, Bang y Dresner, 1988; Grober y Kawas, 1997).

Los estudios que parten de las bases racionales del paradigma o procedimiento de recuerdo selectivo y sus pruebas derivadas, pueden resumirse en dos amplias categorías: a) estudios que analizan los déficit de memoria asociados a la edad y en qué medida las condiciones de apoyo facilitan la estabilidad y/o la mejoría de la función mnésica, y b) estudios que han intentado distinguir déficit de memoria asociados a la edad de déficit debidos a la presencia de alguna enfermedad, principalmente demencia y depresión (Hill, Stigsdotter Nelly y Bäckman, 1997).

6.3.1.1. El Test de Recuerdo Libre y Selectivamente Facilitado (TRLSF): Evolución e investigaciones

En la primera publicación sobre el procedimiento de recuerdo libre y selectivamente facilitado (Buschke, 1984b) se propone este nuevo test. Consiste en el aprendizaje y la memorización de una lista de elementos, todos pertenecientes a categorías semánticas distintas (en la versión original se emplearon 12 dibujos pero, en la de Grober y Buschke,

de 1987, se emplean 16, que es el número que se ha ido consolidando en posteriores versiones). Los 16 elementos se presentan en cuatro grupos, con cuatro ítems en cada uno (los elementos pueden ser imágenes, objetos o palabras). En la trayectoria de investigación sobre esta prueba, frecuentemente se han empleado dibujos en láminas. Se muestran las láminas al sujeto y, para cada una de ellas, se le solicita que señale y denomine cada elemento en respuesta a su categoría semántica (v.g., debía denominar las *uvas*, en respuesta a la categoría *fruta*). Después de haber sido identificados los cuatro dibujos, se retira la lámina y se evalúa el recuerdo facilitado inmediato de esos cuatro ítems en respuesta a las categorías semánticas dadas por el examinador. Si el sujeto no recuerda alguno de los dibujos, se vuelve a presentar la lámina en cuestión, se vuelve a realizar el procedimiento de búsqueda por categorías y se intenta de nuevo el recuerdo facilitado inmediato. En caso de que aún no recuerde alguno de los elementos, el examinador facilita la asociación categoría-ítem verbalmente y se procede a un último intento de recuerdo facilitado inmediato. Es decir, el aprendizaje controlado, con recuerdo facilitado inmediato, se realiza hasta tres veces (en la versión original sólo se realizaba una vez), aspecto introducido por Grober y Buschke (1987). Este procedimiento, que se repite con las láminas restantes, hasta completar el estudio de los 16 elementos, constituye una forma de codificación semántica, que permite la creación de huellas mnésicas elaboradas y distinguibles, facilitando así su recuperación (Craick y Lockhart, 1972). Tras la fase de codificación (o aprendizaje controlado) se realizan tres ensayos de recuerdo, precedido cada uno de ellos por una tarea de interferencia (de 60 segundos en la versión de Buschke (1984b) y de 20 en la de Grober y Buschke (1987), en la que el sujeto cuenta hacia atrás, para obtener el recuerdo desde la memoria secundaria. Cada ensayo de recuerdo tiene dos partes: una de recuerdo libre y una de recuerdo facilitado en la que, para los ítems no recordados, se proporcionan las claves semánticas que se dieron en la fase de codificación. Si el sujeto, aún con la clave, no recuerda el elemento, se le da verbalmente y debe repetirlo. En la publicación de Grober y Buschke (1987) se introduce, inmediatamente después del último ensayo de recuerdo, una prueba de reconocimiento sí/no, en la que se van presentando distintas palabras escritas, de las que el sujeto debe responder si estaban o no en la lista inicial.

El empleo del recuerdo facilitado inmediato durante la fase de codificación se decide introducir (Grober y Buschke, 1987) porque, en la fase piloto de su investigación de la memoria en pacientes con demencia, los autores observaron que algunos pacientes que

mostraban escaso o nulo recuerdo facilitado tras la simple identificación de los elementos en las láminas, sí que mostraron cierta mejoría al introducir el recuerdo inmediato facilitado tras cada una de las láminas. Posteriormente, Solomon et al. (1998) demuestran que el 15% de los 60 pacientes con enfermedad de Alzheimer de su muestra no presentan recuerdo tras facilitación, a pesar de realizar el procedimiento de recuerdo inmediato. La baja eficiencia del recuerdo inmediato tras cada lámina, en proporción a la carga de tiempo y densidad en la administración del test, lleva a Buschke a eliminar tal procedimiento en la última versión de la prueba, que es la que se presenta en este trabajo. Dadas las múltiples variaciones que esta prueba ha ido sufriendo a lo largo de su evolución, se recomienda atender a las indicaciones del test, tal y como se detallan más adelante, en la descripción del instrumento empleado en la presente investigación, al objeto de evitar confusiones y posibles interpretaciones erróneas.

De este procedimiento, se obtienen cuatro medidas básicas: Recuerdo Libre (suma del número de respuestas correctas sin clave en los tres ensayos); Recuerdo Total (suma de respuestas correctas de forma libre y facilitada en cada ensayo); Recuerdo Libre Consistente (número de respuestas correctas de forma libre en cada uno de los ensayos); Recuerdo Total Consistente (número de respuestas correctas, de forma libre y facilitada, en cada uno de los ensayos. Además, tres medidas para el ensayo de reconocimiento: proporción de respuestas correctas; proporción de falsos positivos y proporción de falsos negativos.

La investigación de Buschke (1984b) incluyó, además de varios pacientes con distintas alteraciones, a 10 sujetos normales, de entre 53 y 73 años de edad, en una realización del test de 6 ensayos de recuerdo. Sus resultados le llevaron a concluir que la adición del recuerdo facilitado revela una capacidad de aprendizaje y memoria que no se evidencia por el simple recuerdo libre. El empleo del procedimiento de búsqueda para controlar el procesamiento de los elementos y sus claves durante el aprendizaje, induce a la suficiente codificación de información sobre los ítems objetivo para un recuerdo facilitado por, al menos, algunos pacientes con aparentes alteraciones de memoria. Se halla también que algunos pacientes obtienen un recuerdo facilitado prácticamente normal cuando se controla el procesamiento, lo que sugiere que su capacidad para codificar, retener y recuperar puede estar relativamente intacta. Las aparentes limitaciones de su aprendizaje y su memoria en otras circunstancias en que no se controla el procesamiento, pueden ser secundarias a inatención o a un procesamiento poco efectivo (Belmont y Butterfield, 1977). El recuerdo

libre por parte de los sujetos normales aumentó rápidamente, mostrando que es posible, bajo estas condiciones, un aprendizaje efectivo. En cambio, el recuerdo libre de los pacientes era limitado, sin incremento significativo debido, probablemente, a estrategias de autoayuda poco efectivas.

Los estudios preliminares de Buschke y Grober (1986) y de Grober y Buschke (1987) se basan en pequeños grupos de personas ancianas sanas y pacientes con demencia. Sus resultados indican que el uso sólo del recuerdo libre, subestima la capacidad de memoria y aprendizaje, tanto de ancianos sanos como de pacientes con demencia ya que, aunque los sujetos sanos recuerdan una media de 6 elementos en el primer ensayo de recuerdo libre, este resultado mejora hasta 15 con recuerdo facilitado. Igualmente, aunque en menor proporción, en el grupo de pacientes con demencia, los resultados son de 1 y 6, respectivamente. El recuerdo facilitado tras aprendizaje controlado es tan efectivo que algunos de los pacientes mayores sanos de este estudio mostraron un recuerdo facilitado intacto de una lista de 48 elementos (Buschke y Grober, 1986), mientras que otros con recuerdo facilitado intacto de una lista de 16 elementos, mostraron recuerdo facilitado disminuido de una lista de 48 ítems. Esto demuestra que los déficit genuinos de memoria, no debidos a otros factores cognitivos, también pueden ocurrir en personas mayores sanas, proporcionando una base empírica para el diagnóstico de la AMAE (Buschke y Grober, 1986; Grober y Buschke, 1987). Aunque no está claro porqué el recuerdo de una lista de 48 elementos reveló una alteración genuina de memoria no aparente en la lista de 16, los autores consideran que, para la identificación de la alteración genuina de memoria en la demencia, es suficiente una lista de 16 elementos. Además de proporcionar una estimación más precisa que el recuerdo libre de la cantidad de información almacenada por los pacientes, el recuerdo facilitado efectivo supone una medida que puede emplearse para el seguimiento de la memoria en el curso de la enfermedad. Los datos preliminares de Grober y Buschke (1987) mostraron valores prometedores de sensibilidad y especificidad para la medida de recuerdo total (el punto de corte de 43, clasificó correctamente al 98% de los sujetos), mientras que las medidas de recuerdo libre (90% de clasificación correcta) y de reconocimiento (68% de clasificación correcta) no obtuvieron tan buenos resultados.

Grober et al. (1988) publican otro artículo que aporta mayor consistencia a los datos. Cuentan con dos muestras de sujetos: una de 48 personas sin demencia (15 de las cuales presentaban otros déficit cognitivos distintos de memoria y 1 padecía síndrome amnésico), con una media de edad de 79.7 y de 10.6 años de escolaridad; y una de 22 pacientes con

diagnóstico de demencia leve, con una media de edad de 78.5 y de 11.6 años de escolaridad. Entre ambos grupos no existían diferencias significativas en cuanto a edad, escolaridad o género. El objetivo del estudio era validar el uso del recuerdo facilitado como test de cribado de demencia. El *TRLSF* fue administrado según se ha descrito anteriormente. En este caso, se consideraron dos medidas básicas: Recuerdo Libre (suma del recuerdo libre en los tres ensayos) y Recuerdo Total (suma del recuerdo libre y facilitado en los tres ensayos). De nuevo, los autores indican que el recuerdo libre subestima la capacidad de memoria de los dos grupos. Con el recuerdo facilitado, los pacientes sin demencia casi recuerdan los 16 elementos de la lista mientras que, con el recuerdo libre, sólo recuerdan la mitad. En el caso de los pacientes con demencia todos recuerdan, al menos, dos elementos más en recuerdo facilitado que en libre. Los análisis de sensibilidad y especificidad llevan a ubicar el punto de corte, para el recuerdo total, en 44 (de un total máximo de 48: 16 elementos por tres ensayos), ya que es la puntuación que clasifica correctamente a más sujetos, maximizando la suma de verdaderos positivos y verdaderos negativos. En ese punto, se obtiene una sensibilidad de 1 y una especificidad de 0.98 (el único sujeto incorrectamente clasificado como demente fue el paciente con síndrome amnésico puro). En la misma publicación, los autores aúnan los grupos de este estudio con los del estudio de Grober y Buschke (1987), obteniendo una muestra combinada de 120 sujetos, en la que el punto de corte de 44, para el recuerdo total, clasifica correctamente al 97 % de sujetos (sensibilidad: .94; especificidad: .99), mientras que el recuerdo libre clasifica bien al 88% y, el reconocimiento, al 84%. Por ello, tanto para los autores de este procedimiento de evaluación, como para muchos otros investigadores (Ergis, Van der Linden y Deweer, 1994; Petersen et al., 1994; Tounsi et al., 1999), la variable Recuerdo Total se erige en el indicador más efectivo de demencia, ya que algunas personas mayores presentan un recuerdo libre disminuido y, algunos pacientes con demencia, en límites normales. Los autores consideran que el Reconocimiento es una variable inespecífica y demasiado fácil para otorgarle valor diagnóstico. A través de los distintos estudios realizados con el *TRLSF*, se puede observar como, en función del objetivo perseguido, ciertas subpuntuaciones de la prueba pueden resultar más pertinentes que otras.

Petersen et al. (1992, 1994) realizan unos estudios acerca de la memoria en el envejecimiento normal y en fases iniciales de la enfermedad de Alzheimer. En el primero de estos estudios (Petersen et al., 1992), analizan, entre otras pruebas de memoria, el

rendimiento de personas mayores en el *TRLSF*, en una muestra de 161 sujetos (68% mujeres y 32% hombres, media de edad: 79.8 (DE: 7.6) años; media de escolaridad: 12.6 (DE: 3.0) años) para ofrecer datos normativos. Sus resultados mostraron un declive significativo del rendimiento en las medidas de recuerdo libre debido a la edad. Los valores de recuerdo total (sumando el recuerdo libre más el facilitado) también muestran cierta influencia significativa de la edad aunque, en este caso, los resultados tendían a producir un efecto techo, ya que la mayoría de sujetos se aproximaban al rendimiento máximo posible. En cuanto al recuerdo diferido a los 30 minutos, miden la proporción de recuerdo diferido respecto al recuerdo en el último de los ensayos de aprendizaje, por tal de valorar la tasa de olvido respecto al rendimiento que se había adquirido. Hallaron que esta variable no estaba influida por la edad, ni para el recuerdo libre ni para el recuerdo total (libre más facilitado). La escolaridad no influyó significativamente en ninguna de las variables estudiadas (cabe destacar que el nivel medio de la muestra era elevado). Los estudios del CERAD (*Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*) indicaban que el recuerdo diferido se erige en la medida más relevante para la detección temprana de la enfermedad de Alzheimer (Morris et al., 1989; Welsh, Butters, Hughes, Mohs y Heyman, 1991) y el estudio de Petersen et al. (1992) demuestra la estabilidad de dicha medida en el envejecimiento normal. Sin embargo, existe discrepancia entre distintas investigaciones respecto a la detección de demencia en función del recuerdo diferido proporcional al aprendizaje adquirido: Robinson-Whelen y Storandt (1992) apuntan que no es fiable; Becker, Boller, Saxton y McGonigle-Gibson (1987) son de la misma opinión, ya que hallaron que la tasa de olvido no difería significativamente entre enfermos de Alzheimer y controles. Petersen et al. (1994) sugieren que tales estudios no son directamente comparables, debido a la esencia de las tareas empleadas: recuerdo de historias en un caso, con un sólo ensayo, y recuerdo en múltiples ensayos en el otro. Por eso sugieren que debe realizarse un número adecuado de ensayos para incrementar la sensibilidad de esta medida. Opinan que tres ensayos pueden no bastar para detectar diferencias reales en el rendimiento de adquisición, por lo que, en la versión que estos autores utilizan en sus investigaciones, realizan 6 ensayos de aprendizaje. Este es otro de los puntos de divergencia en las investigaciones del *TRLSF*, puesto que, mientras que Grober y Buschke (1987) consideraban necesarios 3 ensayos de aprendizaje, Petersen et al. (1994) consideran que es un número insuficiente para obtener una adecuada sensibilidad, y proponen la realización de 6 ensayos. En el otro extremo, sin embargo, Solomon et al. (1998) consideran que un único ensayo es suficiente.

En su investigación comparativa entre controles y enfermos de Alzheimer (Petersen et al., 1994) hallaron que las medidas de adquisición de información (recuerdo libre más facilitado) y de recuerdo diferido en proporción a la información que se había adquirido, son las más relevantes para la distinción entre pacientes enfermos y sujetos controles. Otros autores (Petersen et al., 1994; Degenszajn, Caramelli, Caixeta y Nitrini, 2001) refieren que las puntuaciones de aprendizaje y las de recuerdo diferido son igual de específicas en la distinción de enfermos de Alzheimer de controles, aunque la sensibilidad del recuerdo diferido es superior a la primera. El estudio de Degenszajn, Caramelli, Caixeta y Nitrini (2001), muestra que los pacientes con EA presentan una pérdida de información al comparar el material adquirido durante los ensayos de aprendizaje con el recuperado en evocación diferida. Ahora bien, estudian la evocación diferida en dos intervalos de 30 minutos y 24 horas, respectivamente. Sus resultados indican que la pérdida de información sólo es significativa a los 30 minutos, sin pérdida adicional de información a las 24 horas. Los autores sugieren que esto corrobora la hipótesis de la alteración en la codificación, puesto que aquellos elementos no codificados correctamente son fácilmente reemplazados del almacén transitorio en el hipocampo y no son consolidados a largo plazo. Por otro lado, aquellos elementos adecuadamente codificados sí que pueden ser recuperados a largo plazo. El porqué unos elementos son codificados en profundidad y otros no puede reflejar, según estos investigadores, tal vez refleje, según estos investigadores, una cuestión de tipicidad léxica. Su principal conclusión es, pues, que la aceleración del olvido no es un rasgo característico de la alteración mnésica en la EA. Estos resultados son también coincidentes con los de Becker, Boller, Saxton y McGonigle-Gibson (1987).

El estudio de Grober y Kawas (1997) se centra en la investigación sobre el recuerdo libre y el índice de retención en controles y en pacientes en fase preclínica de la enfermedad de Alzheimer, medido con el *TRLSF*. El índice de retención lo definen por la proporción entre elementos recordados de forma libre en el ensayo diferido y los elementos recordados de forma libre en el tercer ensayo de aprendizaje. Esta investigación se lleva a cabo en el contexto de un estudio longitudinal del envejecimiento normal, a lo largo de 38 años. Los resultados muestran que, en la fase preclínica de la enfermedad de Alzheimer, no se evidencia déficit de retención, mientras que sí que son obvios los déficits de aprendizaje, como lo reflejan los resultados en el recuerdo libre. Esta conclusión secundaria el estudio

de Tuokko, Vernon-Wilkinson, Weir y Beattie (1991), en el que se concluye que el recuerdo libre es el indicador más útil para la predicción de demencia.

Grober, Lipton, Hall y Crystal (2000), con una muestra de 264 sujetos ancianos en estudio longitudinal, hallan que la puntuación más fuertemente asociada al riesgo de desarrollar demencia en un plazo de cinco años es la suma de las puntuaciones de recuerdo libre. Este dato se ve corroborado por los estudios de Grober y Kawas, 1997, y de Tuokko et al., 1991). Con una adaptación canadiense del *TRLSF*, se demostró que la variable de recuerdo diferido libre destacaba como predictor más robusto del riesgo de EA en cinco años que la presencia de los alelos 3 ó 4 del gen de la ApoE (Klages et al., 2003). La variable de la suma de recuerdo libre en los tres ensayos, también ha sido estudiada por Grober, Lipton, Katz y Sliwinski (1998) en relación a la influencia que en ella pudieran tener la edad, la escolaridad, el género y la raza (caucásica o afroamericana): excepto la raza, todas las variables sociodemográficas citadas influyeron en el recuerdo libre, de forma que mayor longevidad y menor nivel escolar estaban asociados con un recuerdo libre inferior, presentando mejor recuerdo las mujeres que los hombres.

La utilidad clínica de cualquier test cognitivo es dependiente, en parte, de la adecuación de sus datos normativos y, como se ha visto, del *TRLSF* se conocen pocos estudios al respecto. Uno de los más importantes es el desarrollado por Ivnik et al. (1997) en el contexto del estudio *Mayo Older American Normative Studies* (MOANS). En su publicación, presentan normas para una muestra de 754 sujetos normales de edades comprendidas entre los 56 y los 98 años, con diferentes niveles de escolaridad (desde mínima hasta los 18 años de escolaridad). Los autores consideran que una de las limitaciones de su muestra es el escaso número de sujetos con escolaridad inferior a los 8 años (N = 6). Emplean la versión de Buschke (1984) y Grober y Buschke (1987), con algunas adaptaciones. Consiste en una lista de 16 palabras representadas en láminas con dibujos, con seis ensayos de aprendizaje (recuerdo libre y facilitado en cada uno de ellos) y un ensayo diferido a los 30 minutos. Al realizar seis ensayos de aprendizaje, la puntuación máxima posible para el recuerdo total es de 96. Sus resultados muestran que las variables del *TRLSF* se ven mínimamente influidas por el género y la escolaridad, no siendo una influencia significativa y no precisándose factores de corrección. Como critican los propios autores, se incluyeron muy pocos sujetos con escolaridad inferior a 8 años y, secundando a Zhang et al. (1990), la asociación entre escolaridad y rendimiento en los test neuropsicológicos suele estar mediatizada por la presencia de sujetos con muy baja

formación. La edad, en cambio, sí que mostró una influencia significativa en los resultados requiriendo normas ajustadas, especialmente ante las variables de recuerdo libre (primer ensayo, último ensayo y recuerdo diferido libre). No se encuentra influencia de la edad especialmente significativa en el porcentaje o la proporción de retención del recuerdo diferido respecto al último ensayo de aprendizaje.

De entre las múltiples variaciones que, a lo largo de distintos estudios, se han aplicado al TRLSF, una de las más frecuentes es el número de ensayos de recuerdo empleado que suele ser de 3 ó 6 ensayos. A este respecto, en el estudio de Solomon et al. (1998), en el que utilizan 3 ensayos y a consecuencia de los excelentes valores de sensibilidad y especificidad alcanzados, los autores llegan a la conclusión de que un solo ensayo es suficiente para discriminar entre EA y controles. Consideran, pues, que este test puede ser una buena herramienta a incluir en una batería breve de cribado para la EA.

En las últimas décadas, en Francia, se han desarrollado algunas adaptaciones del TRLSF, como los trabajos de Van der Linden, 1988 y Calicis et al., 1991 (no publicados; citados por Amieva et al., 2007). Recientemente, se ha publicado una nueva versión, conocida como el RL/RI-16 (*Rappel Indicé à 16 items*) (Amieva et al., 2007), que es, en su esencia, equiparable a la versión española objeto del presente trabajo y aporta datos normativos para la comunidad francesa. Las únicas diferencias con la versión española que aquí se presenta son: en la versión francesa no se solicita la lectura de las palabras de cada tarjeta, sino que, directamente, se procede a la identificación por categorías y, por otro lado, se realiza el recuerdo inmediato tras la identificación de las cuatro palabras de cada tarjeta. La interferencia empleada entre cada ensayo de recuerdo también es de 20 segundos y proponen la tarea de contar hacia atrás desde 357. El intervalo de tiempo para el recuerdo diferido es de 20 minutos y, en su caso, realizan el test de reconocimiento visual de Benton durante ese tiempo. Las variables sometidas a estudio son: 1. Elementos recordados en recuerdo inmediato. 2. Suma de recuerdo libre de los tres ensayos. 3. Porcentaje total de recuperación en los tres ensayos: es la proporción de los elementos recordados de forma facilitada respecto al máximo que podía recuperar de esta forma (es decir, respecto al total no recordado de forma libre). 4. Recuerdo total (libre + facilitado) de los tres ensayos. 5. Recuerdo libre diferido. 6. Porcentaje de recuperación en recuerdo diferido. 7. Recuerdo total diferido (libre + facilitado). 8. Total de repeticiones en los tres ensayos de recuerdo libre. 9. Lo mismo, para intrusiones. La muestra estudiada es de 1458 sujetos mayores de 64 años de la población general, sin demencia. En general, hallan peores rendimientos a

mayor edad; influencia positiva de la escolaridad y sensible mejor rendimiento en mujeres, en paralelo a la escolaridad. Observan una tendencia al efecto techo en las mujeres más jóvenes, y en las de más alta escolaridad, independientemente de su edad. Se refleja cierto aprendizaje, deducido de la tendencia a recordar más palabras de forma libre del primer al tercer ensayo. Los porcentajes de recuperación son siempre superiores al 62%, llegando al 100% en algunos grupos, demostrándose la eficacia de la codificación semántica en sujetos ancianos normales. La mayor parte de los valores medios del recuerdo diferido son iguales o superiores al recuerdo libre del tercer ensayo, lo que confirma la estabilidad del recuerdo diferido en el envejecimiento normal, ya referido por Petersen et al. (1992), detectándose cierta superioridad en relación proporcional al nivel de escolaridad. Los autores de este trabajo destacan que las intrusiones y, especialmente, las repeticiones, son raras, independientemente de la edad, aunque, ante peores rendimientos, tienden a aparecer con mayor frecuencia.

Se desconocen datos normativos en población española para el *TRLSF*, excepto los incluidos en la versión española del test de cribado de demencia, *7-Minutos* (versión original desarrollada por Solomon y Pendlebury, 1998; adaptación española de Del Ser y Muñoz, 2003), en el que, como uno de los subtest, se incluye una versión de esta prueba, empleando imágenes y no palabras, pero no se dan datos específicos para el *TRLSF*, sino que se ofrecen los datos, en conjunto, para la prueba de cribado. Dentro del estudio *Neuronorma.es* han sido presentados datos normativos preliminares para esta prueba (Gramunt-Fombuena, 2004; Gramunt-Fombuena et al., 2006). Estos primeros resultados apuntan a una influencia estadísticamente significativa de la edad y la escolaridad en la mayoría de variables de la prueba y a una tendencia a un mejor rendimiento, por parte de las mujeres, en las variables que dependen del recuerdo libre.

Una de las críticas realizadas al *TRLSF*, a pesar de su fiabilidad y utilidad en el diagnóstico de la EA (Tuokko, Vernon-Wilkinson, Weir y Beattie, 1991; Ergis et al., 1994; Petersen et al., 1994), es su limitada sensibilidad para la alteración mínima, debido a la presencia de un efecto techo en controles y, presumiblemente, en algunos pacientes con EA incipiente con una elevada capacidad premórbida, derivado de la alta efectividad del recuerdo facilitado (Grober, Lipton, Katz y Sliwinski, 1998). De estas reflexiones surgió una nueva prueba que, sobre las mismas bases racionales teóricas que el *TRLSF*, utiliza 64 elementos en vez de 16; es el *Double Memory Test* (Buschke, Sliwinski, Kuslansky y

Lipton, 1997), del que también se conoce una adaptación francesa: el RI48 (*Rappel Indiqué à 48 Items*) (Adam et al., 2004; Ivanoiu et al., 2005). No siendo el motivo central del presente trabajo, no se profundizará en las investigaciones sobre esta última prueba referida.

Las particularidades del procedimiento de recuerdo libre y selectivamente facilitado aplicadas al estudio de la memoria en el envejecimiento, junto a la ausencia de datos normativos españoles para el TRLSF, son las motivaciones principales que sustentan el interés en la realización de esta investigación.

MARCO EMPÍRICO

II. PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS

La evaluación neuropsicológica constituye una útil herramienta para distinguir categorías a lo largo del *continuum* desde el envejecimiento normal al patológico. A su vez, el interés de la evaluación neuropsicológica se acentúa mediante la investigación neuropsicológica normativa para establecer las propiedades psicométricas de los instrumentos neuropsicológicos (Smith e Ivnik, 2003).

Anteriormente, se han expuesto los criterios publicados por el grupo de trabajo el *National Institute of Mental Health* (Crook et al., 1986) para la alteración de memoria asociada a la edad (AMAE). Los puntos clave de estos criterios son: la presencia de una queja subjetiva de memoria y una desviación estándar en el rendimiento en pruebas de memoria respecto al rendimiento de sujetos jóvenes. Smith et al. (1991) señalaron que tales criterios eran inespecíficos respecto al rendimiento de memoria. Demostraron que las tasas de AMAE, en una gran muestra de sujetos normales, podía variar entre un 11% y un 98%, dependiendo del empleo de uno *versus* múltiples test de memoria y de la sensibilidad de tales test a los cambios relacionados con la edad en la función cognitiva.

Los modelos de envejecimiento influyen en las definiciones de envejecimiento normal. La definición de envejecimiento como el simple paso del tiempo se ha asociado con el término “envejecimiento exitoso” (Rowe y Kahn, 1987). En este paradigma se excluyen tanto a las personas mayores con enfermedades médicas comunes que tengan el más mínimo potencial de afectar a la cognición, como a las que toman medicaciones que puedan influir en la cognición de algún modo. Ello permite aislar el efecto del paso del tiempo. Las cohortes de personas estudiadas en tales paradigmas suelen describirse como “hipernormales”, puesto que sus rendimientos tienden a agruparse en el extremo superior de la distribución de la función cognitiva (Smith e Ivnik, 2003). Una aproximación alternativa en los estudios de envejecimiento cognitivo es estudiar el envejecimiento típico. En esta definición se engloban personas con enfermedades médicas comunes y que toman medicaciones comunes. Se aceptan las enfermedades comunes asociadas a la edad como típicamente fisiológicas del proceso de envejecimiento, aunque tales estudios ofrezcan una representación menos optimista del envejecimiento normal que los estudios de envejecimiento ideal (Powell, 1994).

Los estudios de envejecimiento típico son especialmente valorados por los profesionales clínicos que realizan su labor en contextos donde deben distinguir entre la alteración cognitiva relacionada con neuropatología (v.g., demencias) de otros procesos relacionados

con la edad. Para estos profesionales, es muy importante la representatividad de la muestra del estudio, en comparación con el paciente típico. Por ello, el envejecimiento típico es probablemente la definición de envejecimiento normal que suelen acoger los estudios de normalización (Smith e Ivnik, 2003). Mientras que los estudios de envejecimiento cognitivo buscan definir lo que es posible o común en el envejecimiento, el objetivo de los estudios normativos en el envejecimiento es “el desarrollo de datos normativos psicométricos que sean útiles al máximo en la identificación del funcionamiento cognitivo normal en los ancianos” (Malec, Ivnik y Smith, 1993, p. 81).

Tal y como se ha referido anteriormente, la alteración más pronunciada y consistente en fases preclínicas de la EA es la de la memoria, especialmente evidenciada en tareas que evalúan la memoria episódica (Hodges, 1998; Grober, Lipton, Hall y Crystal, 2000; Chen et al., 2000; Elias et al., 2000). La forma amnésica del DCL (DCLa), se caracteriza por una alteración de memoria, según edad y escolaridad, ante unas funciones cognitivas globalmente preservadas y en ausencia de otras patologías con potencial inducción a alteraciones de memoria (Petersen, et al., 1999; Petersen et al., 2001). Estos criterios enmarcan un cuadro clínico que, aunque sujeto a variabilidad (Ritchie y Touchon, 2000), engloba a una población con alto riesgo de desarrollar EA (Petersen et al., 1999). Aún así, en población anciana, son frecuentes déficits leves de memoria que no están asociados consistentemente con el subsiguiente desarrollo de EA (Bowen et al., 1997; Daly et al., 2000). La alteración de memoria asociada con la EA suele caracterizarse por pobre aprendizaje y retención de información (Moss, Albert, Butters y Payne, 1986; Christensen et al., 1998). La rápida pérdida de información es un hallazgo consistente incluso en tareas con demandas mínimas de evocación, lo que sugiere que la alteración de memoria en la EA es más de almacenamiento de la información que de evocación (Helkala, Laulumaa, Soininen y Riekkinen, 1988). Además, se ha considerado que la incapacidad de beneficiarse de las pistas semánticas durante el aprendizaje o la evocación se relaciona con una alta probabilidad de desarrollar EA entre sujetos con DCL (Tierney et al., 1996; Petersen et al., 1999).

La importancia de la evaluación de la memoria verbal episódica en el envejecimiento halla un buen motivo en su relevancia en el deterioro cognitivo y en el diagnóstico inicial de la enfermedad de Alzheimer. Recordemos que los test de memoria verbal episódica se

encuentran entre los que, con mayor magnitud, distinguen a pacientes con enfermedad de Alzheimer de los controles (Zakzanis, Leach y Kaplan, 1999; Elias et al., 2000).

La realización de los test neurocognitivos está condicionada por múltiples factores que el examinador ha de conocer y considerar adecuadamente en cada caso particular. De entre éstos, los factores sociodemográficos tienen una importancia especial y es conocido que influyen en los rendimientos cognitivos durante toda la vida (Heaton et al., 1986; Albert y Heaton, 1988; Kaufman, McLean y Reynolds, 1988). Los más importantes son la edad, la escolaridad y el género. Ello obliga a disponer de grupos normativos en los que se haya definido el posible impacto de estas variables. Puede ser temerario evaluar un test que no haya sido baremado para la población en cuestión (Peña-Casanova, 1998). Por tanto, los instrumentos de evaluación cognitiva deben estar adaptados a la población de referencia (consideraciones transculturales), deben estar normalizados y deben cumplir requisitos psicométricos (Anastasi, 1988). En la consideración de datos de referencia se ha realizado una neta diferenciación entre los conceptos de normas comparativas y normas diagnósticas. Las normas comparativas aportan información sobre medias, desviaciones estándar y percentiles que permiten situar al paciente en relación con su grupo sociodemográfico, básicamente considerándose la edad, la escolaridad y el género (Lezak, 1995; et al., 2004; Peña-Casanova, 1991). Las normas diagnósticas pretenden establecer puntos de corte mediante el estudio de la mejor sensibilidad y especificidad y se consideran las probabilidades diagnósticas en función de distintos índices de prevalencia (Peña-Casanova, 2003; Sliwinski, Lipton, Buschke y Wasylshyn, 2003). En cualquier caso, un instrumento psicométrico debe cumplir con los requisitos métricos y diagnósticos adecuados (Peña-Casanova, Monllau y Gramunt-Fombuena, 2007). La adaptación cultural de instrumentos neurocognitivos requiere de un proceso en función de sus características específicas (Badía, Salamero y Alonso, 1999).

El *Test de Recuerdo Libre y Selectivamente Facilitado (TRLSF)* (Buschke, 1984b) se diseñó para obtener una evaluación detallada del aprendizaje y la memoria verbal, en pos de una detección sensible de la alteración de la memoria. Ha sido ampliamente utilizado en la evaluación de los cambios de memoria relacionados con la edad (v.g., Grober y Buschke, 1987; Grober y Kawas, 1997; Grober et al., 1997; Ivnik et al., 1997) y en el diagnóstico y la predicción de demencia (v.g., Grober y Buschke, 1987; Petersen et al., 1994; Grober y Kawas, 1997). Para poder extraer interpretaciones válidas de los rendimientos de un paciente en esta prueba, es de suma importancia, disponer de datos

normativos con los que poder comparar los resultados individuales. Por lo tanto, el objetivo general del presente estudio consiste en la adaptación española de la prueba y la obtención de datos normativos y de validación para el deterioro cognitivo leve y la enfermedad de Alzheimer. Partiendo de este punto, se definen las hipótesis planteadas y los objetivos concretos del estudio.

Hipótesis:

- 1) Los rendimientos de memoria verbal episódica, evaluados mediante la adaptación española del *Test de Recuerdo Libre y Selectivamente Facilitado*, se verán afectados por la edad, la escolaridad y el género.
- 2) Los resultados obtenidos en esta prueba diferirán, de forma estadísticamente significativa, entre los grupos diagnósticos estudiados: controles, deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer, haciendo de este test una herramienta útil en la distinción entre el envejecimiento normal y las dos categorías patológicas estudiadas.

Objetivos:

- 1) Obtener datos normativos para el *TRLSF* en población española para personas mayores de 49 años de edad, analizando la influencia de la edad, la escolaridad y el género en las distintas variables del test.
- 2) Analizar la validez discriminadora de dicha prueba como ayuda diagnóstica en la distinción de las alteraciones de memoria propias del envejecimiento normal, del deterioro cognitivo leve, y de la enfermedad de Alzheimer.

III. MÉTODO

1. Sujetos

En el estudio *Neuronorma.es* se incluyen un total de 536 sujetos de los que, para el presente análisis, se seleccionaron aquellos que tenían una puntuación total en el TRLSF. Así pues, fueron excluidos 39 casos que, por distintos motivos, no habían completado dicha prueba (i.e., no obtención de la máxima puntuación en la identificación de elementos (*condicio sine qua non* para continuar con la administración), abandono, falta de comprensión por incapacidad o errores en la administración de la tarea). La muestra final para el estudio del TRLSF es, pues, de 497 personas de ambos géneros, de edad superior a los 49 años (o edad incidente en los pacientes con EA), y con cualquier grado de escolaridad entre los 0 y los 20 años de educación formal, siempre y cuando supieran leer y escribir. Según las categorías diagnósticas, la muestra estudiada es de 345 controles, 75 pacientes con DCL y 77 pacientes con EA.

El reclutamiento se realiza de forma incidental, mediante la difusión del proyecto, de viva voz, a través de carteles informativos y mediante la información a familiares de pacientes visitados en las consultas de neurología de los distintos hospitales participantes. La participación es siempre voluntaria, no remunerada y requiere la lectura y aprobación de una hoja de información y la firma de un consentimiento informado por parte del participante y, si éste padece enfermedad de Alzheimer, también por parte de un representante (ver Anexo 2). Los participantes debían cumplir los criterios de inclusión y exclusión que se detallan, respectivamente, en las Tablas 11 y 12.

Tabla 11. Criterios de inclusión.

Son elegibles todos los sujetos residentes en España, independientemente del género y del grupo étnico al que pertenezcan, siempre y cuando cumplan los siguientes criterios:

1. Hoja de consentimiento informado aprobada por el Comité Ético, firmada por el sujeto, el cuidador (si es preciso) y el investigador.
2. Una de las siguientes opciones (diagnóstico)
 - a. Control
 - b. DCL (según los criterios IPA-OMS (ver Tabla 7; pág. 50)
 - c. Probable enfermedad de Alzheimer, de leve a moderadamente grave, según los criterios DSM-IV y los criterios NINCDS-ADRDA (Anexo 3)
3. Edad superior a 49 años en caso de controles y DCL. Edad incidente en EA.
4. Audición, visión y condiciones físicas adecuadas para realizar las evaluaciones (deben utilizarse las medidas protésicas correctoras, como uso de gafas o audífono).
5. Capacidad suficiente de leer y escribir
6. En los casos de EA, disponibilidad de un cuidador para asistir a todas las visitas.
7. Alguna prueba de neuroimagen (TAC o RM) en los 18 meses anteriores a la selección en los sujetos diagnosticados como DCL o EA, compatible con tal diagnóstico.
8. Valor en la escala de isquemia modificada de Rosen inferior o igual a 4. No aplicable en controles.
9. Valor MMSE (aplicando criterios de corrección NORMACODEM²¹, según esquema abajo presentado) en el momento de la selección
 - a. ≥ 24 en controles
 - b. > 21 en DCL
 - c. Entre 14 y 27 (ambos inclusive) en EA
10. Valor IDDD²² inferior a 37 en el caso de controles.
11. Estado médico estable durante 3 meses consecutivos inmediatamente antes de la inclusión en el estudio.
12. Ausencia de anomalías clínicamente significativas en la exploración física, historia clínica o resultados clínicos de laboratorio durante la selección.

MMSE- criterios de corrección	Años de edad			
		50	51-75	> 75
NORMACODEM	≤ 8	0	+1	+2
Años de escolaridad	9-17	-1	0	+1
	>17	-2	-1	0

²¹ Publicación en el contexto del proyecto NormaCoDem (Normalización de instrumentos cognitivos en demencias): Blesa et al. (2001).

²² *Interview for the Deterioration in Daily Living Activities in Dementia*. Teunisse, Derix y Crevel (1991); versión española desarrollada en el Proyecto NormaCoDem: Bohm et al. (1998). Entrevista estructurada para evaluar la discapacidad funcional secundaria a alteración cognitiva. La puntuación mínima (absoluta independencia) es de 33 y la máxima (absoluta dependencia), es de 99.

Tabla 12. Criterios de exclusión.

1. Falta de voluntad o incapacidad del paciente, cuidador o ambos, para colaborar adecuadamente en el estudio.
2. Estar recibiendo cuidados especializados en una residencia (EA).
3. Cualquier patología del sistema nervioso central, distinta de la enfermedad de Alzheimer, que pueda afectar a la cognición (enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, tumor cerebral, hidrocefalia, parálisis supranuclear progresiva, epilepsia, hematoma subdural, esclerosis múltiple, historia de infarto cerebral, etc.).
4. Causa alternativa de la demencia, que no sea la EA, como se determina mediante un TAC o RM en los 18 meses previos a la selección.
5. Episodio depresivo mayor o trastorno distímico, según los criterios DSM-IV
6. Hipotiroidismo clínicamente significativo, previo o actual.
7. Deficiencia de vitamina B12 clínicamente significativa en los 12 meses anteriores a la inclusión.
8. Enfermedad cardiovascular inestable o clínicamente significativa en los 6 meses anteriores y que, a juicio del clínico, pueda tener impacto en las capacidades mentales.
9. Diabetes insulino dependiente
10. Sífilis terciaria.
11. Enfermedad renal clínicamente significativa o insuficiencia renal, definida por una creatinina de >170 µmol/l ó >1.9 mg/dl
12. Enfermedad o insuficiencia hepática clínicamente significativa, incluyendo valores de la función hepática (SGOT, SGPT o GGT) mayor de tres veces el límite superior normal.
13. Infección por VIH conocida
14. Historial o presencia de abuso de alcohol u otras drogas e los 24 meses anteriores al inicio.
15. Presencia de hipoacusia grave, ambliopía importante o ceguera.
16. Existencia de cualquier situación que pudiera hacer al paciente o cuidador, según la opinión del investigador principal, inadecuados para el estudio.

Los criterios diagnósticos para DCL empleados en este trabajo permiten incluir pacientes que presenten alteración en una o varias áreas cognitivas pero, como se muestra en la Tabla 13, la mayoría de pacientes presenta, al menos, alteración de la memoria, según criterio clínico.

Tabla 13. Afectación cognitiva de los sujetos de la muestra con DCL.

Ámbito afectado*	N (%)**
Memoria y aprendizaje	68 (90,7%)
Atención y concentración	37 (49,3%)
Pensamiento	4 (5,3%)
Lenguaje	17 (22,7%)
Función visuoespacial	15 (20,0%)

En la Tabla 14 se muestran los datos sociodemográficos descriptivos para la muestra, según el grado GDS, lo que, por equivalencia, permite distinguir los grupos diagnósticos: GDS 1 y 2 equivale a controles; GDS 3 a DCL y GDS 4 y 5 a EA. La Tabla 15 muestra los

mismos datos agrupados por categorías diagnósticas. La lengua materna mayoritaria era el castellano, seguida por el catalán y el gallego pero, independientemente de ello, todos eran castellanohablantes, como primera o segunda lengua.

Tabla 14. Estadística descriptiva de los datos sociodemográficos de los participantes, por GDS.

	N	EDAD	ESCOLARIDAD	GÉNERO	
		Media (DE)	Media (DE)	H (%)	M (%)
GDS 1	176	56.9 (4.2)	11.9 (5.3)	57 (32.4)	119 (67.6)
GDS 2	169	73 (4.6)	9.3 (5.1)	81 (47.9)	88 (52.1)
GDS 3	75	72.6 (6.9)	8.4 (5.2)	32 (42.6)	43 (57.4)
GDS 4	55	73.6 (7.4)	7.8 (4.5)	21 (38.1)	34 (61.9)
GDS 5	22	77.2 (6.3)	8.1 (4.5)	8 (36.3)	14 (63.7)
TOTAL	497	67.5 (9.5)	9.9 (5.3)	199 (40)	298 (60)

DE: Desviación estándar; H: Hombres; M: Mujeres

Tabla 15. Estadística descriptiva de los datos sociodemográficos de los participantes, por categorías diagnósticas.

	N	EDAD	ESCOLARIDAD	GÉNERO	
		Media (DE)	Media (DE)	H (%)	M (%)
Control	345	64.8 (9.2)	10.6 (5.4)	138 (40)	207 (60)
DCL	75	72.6 (6.9)	8.4 (5.2)	32 (42)	43 (57)
EA	77	74.7 (7.2)	7.9 (4.5)	29 (37)	48 (62)
TOTAL	497	67.5 (9.5)	9.9 (5.3)	199 (40)	298 (59)

La Tabla 16 muestra la estratificación del grupo de controles atendiendo a la edad y la escolaridad, dada su relevancia en el análisis de la influencia de tales factores sociodemográficos en el estudio de la memoria en el envejecimiento. Se consideraron tres grupos de edad: de 50 a 59 años, de 60 a 69 y de 70 o mayores, y tres grupos de escolaridad: de 0 a 5 años de educación formal (escolaridad baja), de 6 a 12 (escolaridad media) y de 13 a 20 (escolaridad alta).

Tabla 16. Estratificación del grupo de controles según edad y escolaridad, mostrando la proporción de hombres y mujeres.

		Edad (años)						Total	H/M
		50-59	H/M	60-69	H/M	≥70	H/M		
Escolaridad	0-5	15	3/12	21	5/16	34	14/20	70	22/48
	%	4.3 %		6%		9.8%		20.2%	
	6-12	53	15/38	38	14/24	64	31/33	155	60/95
	%	15.3%		11%		18.5%		44.9%	
	13-20	58	24/34	29	11/18	33	21/12	120	56/64
	%	16.8%		8.4%		9.5%		34.7%	
	Total	126	42/84	88	30/58	131	66/65	345	138/207
	%	36.5%		25.5%		37.9%		100%	

2. Instrumento: Test de Recuerdo Libre y Selectivamente Facilitado (TRLSF). Versión Española

2.1. Descripción

Esta es una prueba que ha sido sometida a distintas variaciones formales desde la descripción original del procedimiento que da nombre al test (Buschke, 1984b). Esta primera versión descrita consiste en el recuerdo de 12 elementos (se utilizan dibujos, pero se indica que se pueden emplear también palabras u objetos), cada uno de una categoría semántica distinta. Se realiza la codificación facilitada de los elementos, mediante la búsqueda del correcto en respuesta a cada categoría facilitada por el examinador (también se pueden emplear frases descriptivas para indicar la categoría: v.g. “algo que se come” para la categoría “fruta”). El éxito en la identificación de los ítems muestra que el sujeto ha realizado el tipo de procesamiento pretendido, que comprende y puede emplear las etiquetas de las categorías para nombrar los elementos, y posibilita emplear esas mismas categorías para el posterior recuerdo facilitado de forma efectiva. Se procede a una actividad de interferencia de 60 segundos (v.g. contar hacia atrás) y se procede al ensayo de recuerdo libre. Para aquellas palabras no evocadas de forma libre, se procede al recuerdo facilitado, para lo que se proporcionan, verbalmente, las categorías correspondientes. El recuerdo facilitado sólo se realiza para los elementos no evocados libremente, puesto que se supone que los evocados de forma libre también se recordarían de forma facilitada. El recuerdo total, resultante de la suma del recuerdo libre y el facilitado, proporciona una estimación del número de ítems susceptibles de ser recordados, disponibles en el registro (o almacén) en cada ensayo. Antes del siguiente ensayo de recuerdo, se produce un tipo de recuerdo selectivo (Buschke, 1973) en el que se le recuerdan al sujeto sólo aquellos elementos no evocados, ni de forma libre ni facilitada, de forma que se pueda mostrar el aprendizaje por el recuerdo sin más presentación. De esta forma, cada ítem aparece (ya sea de forma libre, facilitada o selectivamente recordada) una sola vez antes de cada ensayo. Aunque en la versión original se realizan 6 ensayos de recuerdo, el autor indica que se puede emplear cualquier número apropiado de ensayos.

En el presente trabajo se emplea una versión del *TRLSF* basada en el artículo de Buschke (1984b), con las adaptaciones sugeridas personalmente por el propio autor, quien autoriza expresamente al director del estudio *Neuronorma.es*, para el uso del test, con fines de investigación (ver Anexo 4). Esta versión consta de dos formas paralelas (A y B), siendo la forma A la que se ha adaptado y utilizado en esta investigación. Se realizan tres ensayos de

recuerdo inmediato, libre y facilitado, y, opcionalmente, un ensayo de recuerdo diferido a los 30 minutos.

2.2. Desarrollo de la versión española

Buschke (1984b) explica, como sigue, el criterio principal para la selección de las palabras a emplear en la prueba: cada ítem debe ser fácilmente identificado como un miembro de su categoría, pero no debe ser tan fácil como para que pueda ser adivinado, ya que la etiqueta de categoría se emplea posteriormente para inducir al recuerdo facilitado. Los ítems empleados en la versión original fueron producidos por el 50% o menos de los sujetos del estudio de Battig y Montague (1969)²³.

Por otro lado, en el documento no publicado anteriormente referido (Anexo 4), Buschke explica que, en esta última versión, se emplean palabras escritas como estímulos (correspondientes a las imágenes utilizadas en anteriores versiones) ya que, distintos sujetos pueden emplear diferentes nombres para un mismo dibujo. Del mismo modo, refiere que, a diferencia de otras versiones, se decide no emplear el recuerdo inmediato durante el aprendizaje controlado, ya que puede reducir la sensibilidad de la prueba.

En un trabajo de investigación preliminar, se expuso el procedimiento para la adaptación española del TRLSF (Gramunt, 2004) pero, para facilitar al lector la comprensión global del presente trabajo, a continuación se reproduce dicho procedimiento. Para el desarrollo de la versión española, se emplearon, pues, 16 palabras, partiendo de la forma A. En la mayoría de casos se intentaron respetar las categorías semánticas originales aunque, en algunos casos, se variaron por no estar incluidas en el estudio de categorías y normas castellanas de Soto, Sebastián y Del Amo (1994)²⁴. El procedimiento que se siguió fue la traducción independiente por dos investigadores y el consenso con un tercero. Las palabras objetivo dentro de cada categoría fueron seleccionadas según criterios de traducción y de prototipicidad, siendo todas del segundo tercio de frecuencia del estudio de Soto et al. (1994). En la Tabla 17 se muestran las categorías y palabras de la versión original y de la española, respectivamente.

²³ Battig, W.F. y Montague, W.E. (1969). Categorical norms for verbal items in 56 categories. *Journal of Experimental Psychology*, 80, 1-46.

²⁴ Estudio normativo que toma como referente el citado de Battig y Montague (1969).

Tabla 17. Categorías y palabras empleadas en la versión original y en la española del TRLSF.

Versión Original		Versión Española	
Clave de categoría	Ítem	Clave de categoría	Ítem
Bird	Owl	Ave	Cuervo
For Carrying	Basket	Material de Lectura	Enciclopedia
Vegetable	Onion	Verdura	Apio
Worn on Feet	Skates	Calzado	Alpargatas
Dessert	Cake	Reptil	Caimán
For Smoking	Pipe	Material de Construcción	Mármol
Jewelry	Watch	Piedra Preciosa	Turquesa
Kind of Building	Cabin	Edificio (tipo de)	Piso
Furniture	Desk	Mueble	Escritorio
Transportation	Train	Vehículo	Autocar
Tool	Ax	Herramienta	Hoz
Musical Instrument	Guitar	Instrumento Musical	Armónica
Kitchen Appliance	Toaster	Utensilio de Cocina	Colador
Sports Equipment	Racquet	Deporte	Gimnasia
Kind of Plant	Cactus	Planta	Jazmín
Part of a Ship	Anchor	Tipo de Barco	Pesquero

2.3. Instrucciones de administración

Introducción: En cursiva, se indica lo que se le debe decir al paciente: *Va a aprender 16 palabras. Cada palabra pertenece a una categoría diferente. Yo le daré el nombre de las categorías y quiero que me diga qué palabra va con cada categoría. Después de haber identificado todas las palabras, me dirá todas las que recuerde, en el orden que sea. Cuando haya dado el máximo de palabras que pueda, le daré la clave de la categoría para ayudarle a recordar cualquier palabra que no lo haya hecho sin ayuda. Finalmente, le recordaré cualquier palabra que le haya faltado antes de que intente de nuevo memorizarlas todas. Tendrá tres intentos para recordar las palabras.*

Identificación: Se coloca la primera lámina con las primeras cuatro palabras ante el sujeto y se le solicita la lectura en voz alta. Luego, se le dará el nombre de cada categoría y se esperará a que diga cuál es la palabra pertinente a dicha categoría. Este procedimiento se repetirá con todas las láminas, hasta completar las dieciséis palabras. En el caso de que el sujeto no sea capaz de identificar todos los elementos, se debe interrumpir la administración de la prueba ya que no queda garantizada la adquisición del elemento o elementos en cuestión, en términos de aprendizaje guiado, en igualdad de condiciones.

Interferencia: Tras la identificación, se utiliza una tarea de sustracción seriada inversa durante 20 segundos, como interferencia antes de cada uno de los tres ensayos de recuerdo libre. Esta tarea debe ser diferente cada vez, para evitar el posible efecto de aprendizaje,

aunque no se tiene en cuenta la exactitud de la respuesta. La primera vez se le pedirá, por ejemplo que vaya restando, de 3 en 3, desde 97; la segunda vez desde 95 y, la tercera, desde 93.

Recuerdo Libre: En cada uno de los ensayos de recuerdo libre se le solicita al sujeto que diga todas las palabras que recuerde, en cualquier orden. El tiempo límite es de 90 segundos, o se interrumpe la tarea si no hay respuesta durante 15 segundos. Es importante no decir al sujeto si algunas de sus palabras están equivocadas (intrusiones) o si las dice varias veces (repeticiones).

Recuerdo Facilitado: Inmediatamente después de cada ensayo de recuerdo libre, se procede al recuerdo facilitado, sólo para aquellos elementos que no hayan sido evocados espontáneamente. Para cada palabra no evocada se le da la clave de la categoría.

Recuerdo Selectivo: Para aquellas palabras que no sean evocadas tras el recuerdo facilitado, se le recuerda, antes de proceder a la siguiente palabra. Por ejemplo: “El ave era un cuervo”. El recuerdo selectivo sólo se da en los dos primeros ensayos; en el tercero ya no.

Recuerdo Diferido: Tras un intervalo de, aproximadamente, 30 minutos, se realiza un último ensayo de recuerdo libre y facilitado. Nunca se le dice al sujeto, tras el tercer ensayo, que luego se le volverán a solicitar las palabras.

2.4. Puntuación

En la hoja de registro se recogen las siguientes variables²⁵:

- **Identificación:** número de palabras correctamente identificadas.
- **Recuerdo libre:** respuestas correctas en cada ensayo de recuerdo libre.
- **Recuerdo facilitado:** respuestas correctas en cada ensayo de recuerdo facilitado.
- **Recuerdo diferido libre:** respuestas correctas en tal condición.
- **Recuerdo diferido facilitado:** respuestas correctas en tal condición.

En el Anexo 5 se adjunta una hoja de registro de respuestas.

²⁵ En la hoja de registro, estas puntuaciones aparecen indicadas por sus siglas inglesas. Así: FR para “free recall”; CR para “cued recall”; FRD para “free recall delayed” y CRD para “cued recall delayed”.

3. Procedimiento

La administración de esta prueba se realiza en el contexto del Estudio *Neuronorma.es*. De forma previa a la administración de los test y escalas, se realiza una entrevista con el sujeto en la que se le informa detalladamente del estudio, se le entrega la hoja de información y, si decide participar, se procede a la firma del consentimiento informado. Como se puede apreciar en el Anexo 2, la hoja de consentimiento informado consta de tres partes claramente diferenciadas. La primera de ellas se refiere a la participación en el estudio y comprende la parte neuropsicológica (que es la central del estudio). En la segunda, se consiente a la extracción de una muestra de sangre para su estudio genético. La tercera y última parte hace referencia a la realización de una resonancia magnética cerebral²⁶. La segunda y tercera partes son opcionales y el participante puede no participar en ninguna, en una o en las dos. Tras el proceso de información y firma del consentimiento informado, de firmarlo, se procede a una entrevista médica, realizada por un neurólogo del equipo, en la que se recogen los datos sociodemográficos y la historia de fármacos y antecedentes personales y médicos del sujeto. Además se comprueba el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión. De ser considerado apto para el estudio, se continúa con la exploración neuropsicológica.

La parte neuropsicológica del estudio consiste en una amplia batería de test y escalas y, dada su extensión, se realiza en dos sesiones (de, aproximadamente, dos horas cada una) en días distintos dentro del plazo de una semana. Durante la sesión, se permiten breves descansos, siempre que sea necesario. Además, para evitar que los efectos de la fatiga o del posible abandono repercutan siempre en las mismas pruebas, éstas se administran, aleatoriamente, según uno u otro orden. Es decir, unos cuadernos de administración se realizan en orden A y otros en orden B, de forma que los test pueden variar de ser administrados en la primera o en la segunda sesión, o en un momento u otro dentro de la misma (En el Anexo 6 se muestran todas las partes del cuaderno de estudio y las dos opciones de orden de administración, donde constan todas las pruebas administradas). En cualquier caso, el intervalo de 30 minutos para la realización de la evocación diferida, siempre es llenado con tareas de tipo no verbal, para evitar las posibles interferencias.

Para tratar de garantizar la adecuada administración de la prueba, se realizó una sesión de formación a la que asistieron los evaluadores de los distintos centros participantes en el

²⁶ El estudio mediante Resonancia Magnética Cerebral sólo se realiza en un subgrupo de participantes de dos de los 9 centros colaboradores en el estudio: los centros 01 y 02.

Método

proyecto. Además, en la parte trasera de cada cuaderno de evaluación, se adjuntó un cuadernillo con fichas de administración para cada una de las pruebas. En el Anexo 7 se encuentra la ficha pertinente al *TRLSF*.

4. Análisis Estadístico

Los datos fueron analizados con el programa *Statistical Assessment Software* (SAS), versión 8.2 para PC. Un total de trece variables del test fueron sometidas a análisis estadístico, que son las que se detallan a continuación:

1. **Recuerdo Libre en el Primer Ensayo (RL1):** cantidad de palabras recordadas en el primer ensayo de recuerdo libre.
2. **Recuerdo Libre en el Segundo Ensayo (RL2):** cantidad de palabras recordadas en el segundo ensayo de recuerdo libre.
3. **Recuerdo Libre en el Tercer Ensayo (RL3):** cantidad de palabras recordadas en el tercer ensayo de recuerdo libre.
4. **Recuerdo Total en el Primer Ensayo (RT1):** suma de las palabras recordadas libre y facilitadamente en el primer ensayo de recuerdo.
5. **Recuerdo Total en el Segundo Ensayo (RT2):** suma de las palabras recordadas libre y facilitadamente en el segundo ensayo de recuerdo.
6. **Recuerdo Total en el Tercer Ensayo (RT3):** suma de las palabras recordadas libre y facilitadamente en el tercer ensayo de recuerdo.
7. **Recuerdo Libre (RL):** Suma del recuerdo libre en los tres ensayos de recuerdo inmediato.
8. **Recuerdo Total (RT):** Suma del recuerdo libre y el facilitado en los tres ensayos de recuerdo inmediato.
9. **Recuerdo Libre/Recuerdo Total (RL/RT):** Proporción del recuerdo libre respecto al Recuerdo Total.
10. **Recuerdo Total/Recuerdo Máximo (RT/RM):** Proporción del recuerdo total respecto al recuerdo máximo posible.
11. **Recuerdo Diferido Libre (RDL):** Número de palabras recordadas en el ensayo de recuerdo diferido libre.
12. **Recuerdo Diferido Total (RDT):** Suma del recuerdo libre más facilitado en el ensayo de recuerdo diferido.
13. **RDT/RT3:** Proporción del recuerdo diferido total respecto al recuerdo en el tercer ensayo. Representa un índice de retención.

Se realiza, en primer lugar, un análisis descriptivo básico de la muestra y de las variables sometidas a estudio según grupos diagnósticos. A continuación, un análisis detallado de los

datos del grupo control, persiguiendo el objetivo de la obtención de datos normativos y el estudio de las posibles influencias sociodemográficas en los resultados. Para ello, se realiza un análisis de la varianza, incluyendo los factores de edad, escolaridad y género o, cuando se vulneran los supuestos para dicho análisis, la prueba de Kruskal-Wallis. Posteriormente, se realizan comparaciones *post hoc* con los test de Tukey o de Mann-Whitney, en función del cumplimiento o no de los supuestos de normalidad. En veintisiete casos controles seleccionados aleatoriamente se repitió la administración del test con el objetivo de obtener datos de estabilidad mediante el test-retest. Para ello se calculó el Coeficiente de Correlación Intraclase (CCI). La Tabla 18 muestra los niveles de concordancia test-retest para los valores del CCI (Doménech, 2002).

Tabla 18. Grados de concordancia del CCI.

<0.2	Concordancia muy débil
0.21 – 0.40	Concordancia débil
0.41-0.60	Concordancia moderada
0.61-0.80	Concordancia buena
0.81-1.00	Concordancia muy buena

Por tal de facilitar la ubicación del rendimiento de potenciales pacientes, se presenta la distribución de las puntuaciones en percentiles. En la definición de Deterioro Cognitivo Leve, según los criterios de Petersen et al. (1997), se emplea el criterio de -1.5 D.E. como discriminador del rendimiento mnésico. A continuación, se realizan los gráficos de las puntuaciones medias para cada variable en función de los distintos grupos diagnósticos con un intervalo de confianza del 95% .

Con el objetivo de determinar la validez discriminadora se calcularon los parámetros de precisión diagnóstica: sensibilidad, especificidad, kappa (concordancia diagnóstica), razón de verosimilitud de un resultado positivo (RVP), razón de verosimilitud de un resultado negativo (RVN), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) para diferentes tasas de prevalencia basal de enfermedad y para la prevalencia observada en la muestra estudiada y para todos los puntos de corte posibles, tomando como referente de puntuación del TRLSF la puntuación “Total Total” y, como grupos diagnósticos:

- **(GDS1+ GDS2)** vs. (GDS3 + GDS4 + GDS5) o, lo que es lo mismo, **Controles** vs. DCL+EA
- **(GDS1+ GDS2 + GDS3)** vs. (GDS4 + GDS5) o, lo que es lo mismo, **Controles+EA** vs. EA

- **(GDS1+GDS2)** vs. (GDS3) o, lo que es lo mismo, **Controles** vs. DCL
- **(GDS1+GDS2)** vs. (GDS4+GDS5) o, lo que es lo mismo, **Controles** vs. EA

Se considera buena concordancia entre la puntuación de la escala y el diagnóstico de referencia un índice Kappa > 0,6. En la Tabla 19 se presentan los niveles de concordancia para los valores kappa (coincidentes con los del CCI) aunque, como indica Doménech (2002), estos valores son una guía para interpretar el índice kappa, aunque no deben seguirse estrictamente ya que el índice kappa varía según la situación que se esté estudiando y no existe un criterio claro ni único para interpretar un valor kappa concreto.

Tabla 19. Grados de concordancia para el valor kappa.

<0.2	Concordancia muy débil
0.21 – 0.40	Concordancia débil
0.41-0.60	Concordancia moderada
0.61-0.80	Concordancia buena
0.81-1.00	Concordancia muy buena

Según Doménech (2002)

Como medida de precisión diagnóstica del test en cuanto a otras puntuaciones, se presentan algunas curvas ROC (del inglés, *Receiver Operating Characteristic*)²⁷. Este tipo de gráficos muestra la sensibilidad de una prueba *versus* la tasa de falsos positivos (1-especificidad) para todos los puntos de corte posibles. La precisión diagnóstica (“diagnostic accuracy”) es la característica más importante del test como instrumento de clasificación, mide la capacidad de una prueba diagnóstica para distinguir entre dos estados de salud. Como regla general, la precisión de una prueba con el baremo del área bajo la curva (ABC) es considerada baja si está entre 0.50 y 0.70; moderada si está entre 0.70 y 0.90; y alta si es superior a 0.90 (Fischer, Bachmann y Jaeschke, 2003). En el apartado de “Resultados”, se destacan los valores de sensibilidad y especificidad asociados a distintos puntos de corte para las variables de la prueba más significativas, además del Recuerdo Total: Recuerdo Diferido Total y RDT/RT3).

²⁷ Para una revisión sobre el tema, se recomiendan las siguientes lecturas: Obuchowski, 2003; Park, Goo y Jo, 2004; y Streiner y Cairney, 2007.

IV. RESULTADOS

1. Datos Descriptivos

El valor obtenido en el MMSE constituye, como se ha descrito en el método del estudio, uno de los criterios de inclusión de sujetos, a la vez que contribuye en la clasificación diagnóstica de los mismos. Por otro lado, la escala IDDD, también se emplea como baremo de autonomía funcional, requisito imprescindible en los controles y que, a su vez, refleja la progresión de la discapacidad con la evolución de la enfermedad. En la Tabla 20 se presentan los valores medios obtenidos en estas pruebas para cada grupo diagnóstico. En el caso del MMSE se muestran los valores corregidos según los criterios de Blesa et al. (2001).

Tabla 20. Valores medios y desviación estándar para el MMSE y la IDDD, por grupos diagnósticos.

	MMSE	IDDD
	Media (DE)	Media (DE)
Controles (GDS 1+2)	29 (1.2)	33.1 (0.6)
DCL (GDS 3)	26.8 (2.2)	36.1 (2.7)
EA (GDS 4+5)	21.8 (3.3)	48.8 (10.1)

En el caso del grupo control, la muestra estaba estratificada por grupos de edad, escolaridad y género para facilitar el análisis de la influencia de tales variables sociodemográficas, pero no se consiguió un equilibrio perfecto. Resultó más proporcionada la distribución por grupos de edad que por grupos de escolaridad, siendo el grupo de escolaridad baja el que menor cantidad de sujetos aglutinó y el de escolaridad media el que más. Se hallaron diferencias significativas tanto para la edad por géneros ($P = 0.01$), como para la escolaridad por géneros ($P = 0.003$). Las principales desproporciones suceden en los grupos de menor edad y escolaridad baja y media (en pro de las mujeres) y entre los más longevos y de escolaridad superior (en pro de los hombres).

La tabla 21 muestra la estadística descriptiva básica para las trece variables del test. Las variables de recuerdo libre y de recuerdo facilitado (en los tres ensayos de aprendizaje y en la evocación diferida) son interdependientes puesto que, cada una de ellas, tiene cierta contribución al máximo posible, debido a que, en recuerdo facilitado sólo se

Resultados

Tabla 21. Estadística descriptiva de las variables del test, por grupos diagnósticos.

	RL1			RL2			RL3			RT1			RT2			RT3			RL		
	CON	DCL	EA	CON	DCL	EA	CON	DCL	EA	CON	DCL	EA	CON	DCL	EA	CON	DCL	EA	CON	DCL	EA
Media	5.8	3.3	1.4	7.8	3.2	1.1	9.4	4.1	1.3	11.7	6.7	2.8	13.2	7.5	2.8	14.3	9.3	3.5	23.1	10.7	3.8
DE	2.3	2.2	1.3	3	2.9	1.7	2.9	3.3	2	2.9	4	2.5	2.4	4.2	3	2.1	4.3	3.7	7.4	7.5	4.7
Rango	0-12	0-8	0-6	0-15	0-12	0-8	0-16	0-12	0-11	3-16	0-15	0-10	2-16	0-16	0-14	0-16	0-16	0-15	2-40	0-30	0-25
Max. pos.	16			16			16			16			16			16			48		
	RT			RDL			RDT			RL/RT			RT/RM			RDT/RT3			CON: Controles DE: Desviación estándar Máx.pos: Máximo posible		
	CON	DCL	EA	CON	DCL	EA	CON	DCL	EA	CON	DCL	EA	CON	DCL	EA	CON	DCL	EA			
Media	39.3	23.6	9.3	8.7	3	0.7	13.6	7.3	2.1	0.5	0.4	0.4	0.8	0.4	0.1	0.9	0.7	0.5			
DE	6.7	11.7	8.4	3.4	3.7	1.6	2.5	4.7	3.1	0.1	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1	0.1	0.3	0.6			
Rango	7-48	2-47	0-39	0-16	0-14	0-11	2-16	0-16	0-15	0-0.9	0-0.8	0-1	0.1-1	0-0.9	0-0.8	0.3-1.3	0-1.4	0-3			
Max. pos.	48			16			16			1			1			1					

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

- * **RL1:** Recuerdo libre en el primer ensayo
 - RL2:** Recuerdo libre en el segundo ensayo
 - RL3:** Recuerdo libre en el tercer ensayo
 - RT1:** Recuerdo total en el primer ensayo (suma del recuerdo libre y el facilitado)
 - RT2:** Recuerdo total en el segundo ensayo (suma del recuerdo libre y el facilitado)
 - * **RT3:** Recuerdo total en el tercer ensayo (suma del recuerdo libre y el facilitado)
 - * **RL:** Recuerdo Libre (suma del recuerdo libre de los tres ensayos)
 - * **RT:** Recuerdo Total (suma del recuerdo total de los tres ensayos)
 - * **RDL:** Recuerdo diferido libre
 - * **RDT:** Recuerdo diferido total
 - * **RL/RT:** Proporción del Recuerdo Libre sobre el Recuerdo Total
 - * **RT/RM:** Proporción del Recuerdo Total sobre el recuerdo máximo posible
 - * **RDT/RT3:** Proporción del recuerdo diferido total sobre el recuerdo total en el tercer ensayo. Indicador de la tasa de olvido.
- * **Las variables así marcadas son las que, en adelante, serán sometidas a análisis estadísticos más detallados.**

puntuía sobre aquellos ítems que no fueron evocados de forma libre⁵⁵. Por ello, no se consideran de forma independiente las variables de recuerdo facilitado. En adelante, el análisis estadístico detallado se realizará en nueve de las trece variables expuestas (marcadas con un asterisco en la Tabla) por ser las que aportan una información más relevante al estudio de la memoria en las entidades diagnósticas que nos ocupan, a la vez que por simplificar al lector los entresijos de los resultados de la prueba.

Los valores medios de cada grupo diagnóstico para los tres ensayos de recuerdo, tanto libre como total (i.e., sumando el recuerdo facilitado) permiten deducir, *grosso modo*, la tendencia a que se produzca o no cierta curva de aprendizaje. La eficiencia del recuerdo facilitado queda reflejada en la proporción recuerdo libre/recuerdo total, puesto que de la parte proporcional no adquirida mediante el recuerdo libre se deduce la aportación del recuerdo facilitado al recuerdo total (v.g., si un sujeto obtiene una proporción de recuerdo libre de 0.6 sobre el recuerdo total, es obvio que el recuerdo facilitado supuso el 0.4 restante). Las variables de proporción de recuerdo libre respecto al recuerdo total y de recuerdo total respecto al recuerdo máximo posible, se expresan sobre 1, de forma que, a mayor valor, mayor contribución del rendimiento del sujeto (de forma libre en el primer caso y en términos absolutos en el segundo). En el grupo de controles se observa que la suma del recuerdo libre en los tres ensayos de aprendizaje sólo contribuye a la mitad del recuerdo total conseguido (RL/RT, media: 0.5; DE: 0.1), mientras que el recuerdo total obtenido supone un 80% del recuerdo máximo posible (RT/RM, media: 0.8; DE: 0.1). En el caso de los pacientes, se puede apreciar que la capacidad de recuerdo libre se ve mermada, requiriendo, pues, más ayuda del recuerdo facilitado para acceder a la información registrada, que vendría definida por la variable de Recuerdo Total (RT). La proporción de recuerdo diferido total respecto al recuerdo total en el tercer ensayo obtiene, en el caso de los controles, una media de 0.9, con una DE de 0.1, lo que indica que, mayoritariamente, al cabo de 30 minutos se mantiene la información adquirida en los ensayos de aprendizaje. Esta proporción se ve reducida, de media, al 0.7 (D.E.: 0.3) en los casos con DCL y al 0.5 (D.E.: 0.6) en EA.

⁵⁵ Por ejemplo, si un sujeto evoca 7 palabras (de un máximo de 16) en uno de los ensayos de recuerdo libre, sólo se le solicitará la evocación de las 9 restantes en el recuerdo facilitado.

1.1. Estudio de las Variables Sociodemográficas

1.1.1. Datos descriptivos

Para la obtención de datos normativos atendiendo a las posibles influencias sociodemográficas se analizaron detalladamente los datos del grupo control. Aquellas variables que cumplieran los supuestos necesarios para ello, fueron sometidas a un análisis de la varianza, incluyendo tres factores: edad, escolaridad y género. Estas variables fueron: Recuerdo Libre (RL), Recuerdo Libre del primer ensayo (RL1), y proporción del recuerdo libre sobre el total (RL/RT). Cuando se vulneraban los supuestos para el modelo de análisis de la varianza se utiliza la prueba de Kruskal-Wallis, que no exige ningún supuesto sobre normalidad y homogeneidad de varianzas. En este caso, fueron las siguientes variables: Recuerdo Total del Tercer Ensayo (RT3), Recuerdo Total (RT), proporción de Recuerdo Total sobre el Máximo posible (RT/RM), Recuerdo Diferido Libre (RDL), Recuerdo Diferido Total (RDT) y Proporción Recuerdo Diferido Total sobre Recuerdo Total del Tercer ensayo (RDT/RT3).

El análisis para el factor “edad” fue significativo con $P < 0.0001$ para: “Recuerdo Libre” ($F = 32.53$), “Recuerdo Total” ($\chi^2 = 60.61$), “Recuerdo libre del primer ensayo” ($F = 11.18$), “Recuerdo total del tercer ensayo” ($\chi^2 = 53.78$), “Proporción Recuerdo Libre / Recuerdo Total” ($F = 16.56$), “Proporción Recuerdo Total / recuerdo máximo posible” ($\chi^2 = 60.61$), “Recuerdo diferido libre” ($\chi^2 = 65.55$), “Recuerdo diferido Total” ($\chi^2 = 46.15$). El factor “escolaridad” fue significativo con $P < 0.001$ para: “Recuerdo Libre” ($F = 27.1$), “Recuerdo Total” ($\chi^2 = 54.36$), “Recuerdo libre del primer ensayo” ($F = 21.27$), “Recuerdo total del tercer ensayo” ($\chi^2 = 36.72$), “Proporción Recuerdo Libre / Recuerdo Total” ($F = 10.37$), “Proporción Recuerdo Total / recuerdo máximo posible” ($\chi^2 = 54.36$), “Recuerdo diferido libre” ($\chi^2 = 43.38$), “Recuerdo diferido Total” ($\chi^2 = 46.92$), “Proporción recuerdo diferido total/Recuerdo del tercer ensayo” ($\chi^2 = 14.58$). El factor “género” fue significativo con $P < 0.005$ para: “Recuerdo Libre” ($F = 10.54$), “Recuerdo libre del primer ensayo” ($F = 7.75$), “Proporción Recuerdo Libre / Recuerdo Total” ($F = 10.84$), “Recuerdo diferido libre” ($\chi^2 = 8.61$).

En las Tablas 22 y 23 se muestran los datos estadísticos descriptivos básicos para hombres y mujeres, respectivamente, estratificados por edad y escolaridad. Por otro lado, en la Tabla 24 se ofrecen, de forma integrada, los datos descriptivos para aquellas variables en las que el género no resultó significativo.

Tabla 22. Datos descriptivos básicos para las puntuaciones de las variables dependientes, estratificadas por edad y escolaridad, para hombres.

<i>Hombres</i>		EDAD								
		50-59			60-69			≥ 70		
ESCOLARIDAD		0-5 N = 3	6-12 N = 15	13-20 N = 24	0-5 N = 5	6-12 N = 14	13-20 N = 11	0-5 N = 14	6-12 N = 31	13-20 N = 21
RL	Media	19.3	23.5	27.2	22.0	22.5	26.5	18.1	17.1	20.3
	DE	6.0	6.9	6.7	2.3	5.0	7.1	6.0	7.2	6.1
RL1	Media	4.3	5.7	6.9	5.2	4.9	7.2	5.1	4.4	5.4
	DE	2.5	2.1	2.4	0.8	1.7	2.9	1.9	2.1	2.5
RL/RT	Media	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.5	0.5	0.5
	DE	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.1
RDL	Media	10.0	8.8	10.9	9.6	7.9	10.7	5.2	5.8	7.5
	DE	1.0	3.2	2.7	2.3	2.2	2.0	3.3	3.6	2.5

RL: Recuerdo Libre; RL1; Recuerdo Libre Primer Ensayo; RL/RT: Proporción Recuerdo Libre/Recuerdo Total; RDL: Recuerdo Diferido Libre

Tabla 23. Datos descriptivos básicos para las puntuaciones de las variables dependientes, estratificadas por edad y escolaridad, para mujeres.

<i>Mujeres</i>		EDAD								
		50-59			60-69			≥ 70		
ESCOLARIDAD		0-5 N = 12	6-12 N = 38	13-20 N = 34	0-5 N = 16	6-12 N = 24	13-20 N = 18	0-5 N = 20	6-12 N = 33	13-20 N = 12
RL	Media	24.5	26.7	29.9	18.9	24.5	28.2	14.4	21.1	25.3
	DE	4.4	5.1	5.0	6.6	6.2	6.4	6.0	6.7	5.1
RL1	Media	5.7	6.8	7.7	4.4	6.4	6.8	3.5	5.7	6.7
	DE	1.2	2.1	1.9	1.6	2.2	2.3	1.1	2.3	2.1
RL/RT	Media	0.6	0.6	0.7	0.5	0.6	0.6	0.4	0.6	0.6
	DE	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1
RDL	Media	10.0	9.6	11.5	7.3	8.8	11.5	5.6	8.1	8.7
	DE	1.8	3.0	2.3	2.7	2.6	2.9	3.5	3.3	3.0

RL: Recuerdo Libre; RL1; Recuerdo Libre Primer Ensayo; RL/RT: Proporción Recuerdo Libre/Recuerdo Total; RDL: Recuerdo Diferido Libre

Tabla 24. Datos descriptivos básicos para las puntuaciones de las variables dependientes, por edad y escolaridad, para toda la muestra.

<i>Hombres y mujeres</i>		EDAD								
		50-59			60-69			≥ 70		
ESCOLARIDAD		0-5 N = 15	6-12 N = 53	13-20 N = 58	0-5 N = 21	6-12 N = 38	13-20 N = 29	0-5 N = 34	6-12 N = 64	13-20 N = 33
RT	Media	40.0	41.5	43.8	35.5	39.8	43.3	33.4	36.1	38.9
	DE	5.2	4.2	4.1	9.3	5.5	4.2	6.8	7.4	6.0
RT/RM	Media	0.8	0.9	0.9	0.7	0.8	0.9	0.7	0.8	0.8
	DE	0.1	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1	0.2	0.1
RDT	Media	14.5	14.1	15.1	12.5	13.8	15.0	11.4	12.4	13.7
	DE	1.1	2.0	1.3	3.1	2.0	1.3	2.6	3.1	2.3
RT3	Media	14.8	15.0	15.4	13.3	14.6	15.4	12.7	13.3	14.4
	DE	1.3	1.3	1.0	3.8	1.6	0.8	2.5	2.4	1.8

RT: Recuerdo total; RT/RM: Proporción recuerdo total / recuerdo máximo; RDT: Recuerdo diferido total; RT3: Recuerdo Total del tercer ensayo.

1.1.2. Comparaciones *post hoc*

En función del cumplimiento o no de los supuestos de normalidad, se realizaron comparaciones *post hoc* con el test de Tukey y con el test de Mann-Whitney. Para las variables que seguían una distribución normal, los test de Tukey demostraron la existencia de diferencias significativas entre diversos grupos, como a continuación se detalla. Para las variables Recuerdo Libre (RL), Recuerdo Libre en el Primer Ensayo (RL1) y proporción del Recuerdo Libre sobre el Recuerdo Total (RL/RT) existen diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de escolaridad ($p < 0.001$). Para RL y RL1 se observan diferencias significativas entre los tres grupos de escolaridad ($p < 0.005$) y, para RL/RT entre los mayores de 69 años y los otros grupos de edad ($p < 0.001$). Además, se hallaron diferencias significativas por género ($p < 0.005$) para estas tres variables. En el caso de las variables que no seguían una distribución normal la prueba de Mann-Whitney también permitió detectar diferencias estadísticamente significativas. Las variables Recuerdo Total (RT), Recuerdo Total en el tercer ensayo (RT3), proporción del Recuerdo Total sobre el Recuerdo Máximo (RM), Recuerdo Diferido Libre (RDL) y Recuerdo Diferido Total (RDT) mostraron estas diferencias entre todos los grupos de edad ($p < 0.03$) y de escolaridad ($p < 0.03$), excepto para RDL, donde la escolaridad sólo resultó significativa entre el grupo de escolaridad superior y los otros ($p < 0.001$). Además, en esta última variable, el género resultó en diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.003$). La variable proporción entre el Recuerdo Diferido Total y el Recuerdo Total en el tercer ensayo (RDT/RT3) merece una especial atención, puesto que es la única en la que no se hallan diferencias estadísticamente significativas ni por edad ni por género, aunque sí por escolaridad, entre la escolaridad superior y los otros dos grupos de escolaridad ($p < 0.02$).

La Tabla 25 sintetiza entre qué variables existen diferencias significativas y entre cuáles no y, donde las hay, entre qué medias han demostrado que se encuentran tales diferencias los análisis *post-hoc*. La escolaridad muestra diferencias estadísticamente significativas en todas las variables, excepto en RDT/RT3 (a mayor escolaridad, mejor rendimiento), así como la edad (a mayor edad, peor rendimiento). El género sólo mostró diferencias significativas en las variables que dependen, exclusivamente, de la capacidad de recuerdo libre: RL, RL1, RL/RT y RDL, a favor de la condición femenina. El modelo de regresión lineal sólo detectó interacciones estadísticamente significativas entre edad y escolaridad para la variable RDT, por lo que, globalmente, no se aprecian

influencias significativas sobre las variables dependientes derivadas de la interacción entre las distintas variables sociodemográficas.

Tabla 25. Resumen de las diferencias estadísticamente significativas entre las variables independientes y las dependientes, especificando los resultados de los análisis *post-hoc*.

Variable Dependiente		EDAD		ESCOLARIDAD	GÉNERO
RL	*	Entre los tres grupos	*	Entre los tres grupos	*
RT	*	Entre los tres grupos	*	Entre los tres grupos	
RL1	*	Entre los tres grupos	*	Entre los tres grupos	*
RT3	*	Entre los tres grupos	*	Entre los tres grupos	
RL/RT	*	≥70 y los otros grupos	*	Entre los tres grupos	*
RT/RM	*	Entre los tres grupos	*	Entre los tres grupos	
RDL	*	Entre los tres grupos	*	>12 y los otros grupos	*
RDT	*	Entre los tres grupos	*	Entre los tres grupos	
RDT/RT3		No hay diferencias	*	>12 y los otros grupos	

RL: Recuerdo Libre; RT: Recuerdo Total; RL1: Recuerdo Libre primer ensayo; RT3: Recuerdo Total tercer ensayo; RL/RT: Proporción Recuerdo Libre/Recuerdo Total; RT/RM: Proporción Recuerdo Total/Recuerdo Máximo; RDL: Recuerdo Diferido Libre; RDT: Recuerdo Diferido Total; RDT/RT3: proporción Recuerdo Diferido Total/Recuerdo Total tercer ensayo.

* Indica entre qué variables se hallaron diferencias significativas en el análisis de la varianza o en Kruskal-Wallis.

En veintisiete casos controles seleccionados aleatoriamente se repitió la administración del test con el objetivo de obtener datos de estabilidad mediante el test-retest. Para ello se calculó el Coeficiente de Correlación Intraclase (CCI), obteniéndose un valor de 0.9417, indicativo de muy buena concordancia, según los criterios de Doménech (2002).

1.2. Distribución en percentiles

En las Tablas 26-31 (presentadas en las páginas siguientes) se muestra la distribución en percentiles para facilitar la ubicación del rendimiento de potenciales pacientes (se excluyen de este análisis de distribución aquellas variables que se expresan en términos de proporción por no considerarse pertinente, por su naturaleza, este tipo de presentación de resultados, es decir: RL/RT, RT/RM y RDT/RT3). Aunque, como se ha expuesto anteriormente, en algunas variables se detectaron diferencias estadísticamente significativas por género, se agrupan de esta manera para facilitar la ubicación de un sujeto dado en función de sus características sociodemográficas. Para las variables con * se especifican las variables dependientes del género y con ** se advierte, además, de la *n*, invitando así a la cautela en su interpretación, ya que son aquellos casos en los que el género resultó significativo y, por tanto, al dividir la muestra de la celda, su tamaño se vio muy menguado.

Resultados

Tabla 26. Distribución en percentiles para el grupo de hombres de edad comprendida entre 50 y 59 años, según grupos de escolaridad.

HOMBRES / EDAD 50-59																				
Escolaridad 0-5 (** N = 3)																				
	P5	P10	P15	P20	P25	P30	P35	P40	P45	P50	P55	P60	P65	P70	P75	P80	P85	P90	P95	P99
**RL1						2							4							7
**RL						13							20							25
RT3	12	13						14				15								16
RT	31	32	34	35	36	38		39			40	41	42			44	45	47		48
**RDL						9							10							11
RDT				13						14				15						16
Escolaridad 6-12																				
	P5	P10	P15	P20	P25	P30	P35	P40	P45	P50	P55	P60	P65	P70	P75	P80	P85	P90	P95	P99
*RL1		3					4	5						6			7	8		11
*RL	11	15		18		19			20	23		26	27	28		29	30	31		37
RT3	12				14				15											16
RT	33	35	37	38	39		40		41	42		43		44		45		46		48
*RDL		4			6			7		8			10	11			12	13		14
RDT	10	11		12	13				14					15						16
Escolaridad >12																				
	P5	P10	P15	P20	P25	P30	P35	P40	P45	P50	P55	P60	P65	P70	P75	P80	P85	P90	P95	P99
*RL1	2	3	4		5	6				7					8		9			10
*RL	16	17	19	20	21	24	25		27	28	29	30			32			34		37
RT3	13	14				15														16
RT	36	37	39		42		43	44		45				46			47			48
*RDL	7				8		9		10		11				12		14		15	16
RDT	12	13		14					15											16

* Se especifican las variables dependientes del género. ** Advierte del tamaño final de la celda (casos en los que el género resultó significativo).
 RL1; Recuerdo Libre primer ensayo; RL: Recuerdo Libre; RT3: Recuerdo Total tercer ensayo; RT: Recuerdo Total; RDL: Recuerdo Diferido Libre;
 RDT: Recuerdo Diferido Total.

Resultados

Tabla 27. Distribución en percentiles para el grupo de hombres de edad comprendida entre 60 y 69 años, según grupos de escolaridad.

HOMBRES / EDAD 60-69																					
Escolaridad 0-5 (** N = 5)																					
	P5	P10	P15	P20	P25	P30	P35	P40	P45	P50	P55	P60	P65	P70	P75	P80	P85	P90	P95	P99	
**RL1				4								5								6	
**RL				20								21			22	24				26	
RT3	6	10			13				14							15				16	
RT	16	25	32	33		35		36	37	38		39	40		41	42			43	44	
**RDL				7				8			9	10								12	
RDT	7	8	10		12					13					14				15	16	
Escolaridad 6-12 (**N = 14)																					
	P5	P10	P15	P20	P25	P30	P35	P40	P45	P50	P55	P60	P65	P70	P75	P80	P85	P90	P95	P99	
**RL1				4								5								6	
**RL				20								21			22	24				26	
RT3	11	12		13				14				15								16	
RT	27	33	34	35	36	37		39	40	41	42				43	45			46	47	48
**RDL				7				8			9	10								12	
RDT		10	11	12			13			14					15					16	
Escolaridad >12 (**N = 11)																					
	P5	P10	P15	P20	P25	P30	P35	P40	P45	P50	P55	P60	P65	P70	P75	P80	P85	P90	P95	P99	
**RL1	2				4					7		8				9		10		12	
**RL	16		18		21		23					26		31		32		33		40	
RT3	14							15												16	
RT	37	38	40	41		42				44				45			46			48	
**RDL			8	41	9				10			11				12		13		14	
RDT	12	13		14					15											16	

* Se especifican las variables dependientes del género. ** Advierte del tamaño final de la celda (casos en los que el género resultó significativo).
 RL1; Recuerdo Libre primer ensayo; RL: Recuerdo Libre; RT3: Recuerdo Total tercer ensayo; RT: Recuerdo Total; RDL: Recuerdo Diferido Libre;
 RDT: Recuerdo Diferido Total.

Resultados

Tabla 28. Distribución en percentiles para el grupo de hombres mayores de 69 años, según grupos de escolaridad.

HOMBRES / EDAD ≥70																				
Escolaridad 0-5 (** N = 14)																				
	P5	P10	P15	P20	P25	P30	P35	P40	P45	P50	P55	P60	P65	P70	P75	P80	P85	P90	P95	P99
**RL1		2		3	4							5		6				7		8
**RL	8	12		13	14			15	17	18		19		20	21		22			29
RT3	8		10	11		12					13			14			15			16
RT	22		26	28		29			33	34	35	36	37		38	39	41	42	44	47
**RDL		0		2	3			4			5			7			8	9		11
RDT	7			9		10			11			12				13	14	15		16
Escolaridad 6-12																				
	P5	P10	P15	P20	P25	P30	P35	P40	P45	P50	P55	P60	P65	P70	P75	P80	P85	P90	P95	P99
*RL1	1		2				3			4				5			6	7		9
*RL	5	7	8	11	13	14		15		16	18	19	20	22	23	24		26	27	31
RT3	8		10	11	12			13					14			15				16
RT	22	27	29	30	32		34	35		36	38		40	41	42		43		45	48
*RDL		0	1	2		3	4		5			6	8			9	10			11
RDT	7		8	10		11		12	13				14					15		16
Escolaridad >12 (**N = 12)																				
	P5	P10	P15	P20	P25	P30	P35	P40	P45	P50	P55	P60	P65	P70	P75	P80	P85	P90	P95	P99
**RL1	3		4			5		6					7		8			9		10
**RL	18		19			22		23		24			25	28	29			31		35
RT3	10	11	12	13		14						15								16
RT	28	30	32	33	35	36		37	38	39	40		42	43	44		45	46	47	48
**RDL	4		5			6		7	8	9			10							12
RDT	9		11		12			13		14			15							16

* Se especifican las variables dependientes del género. ** Advierte del tamaño final de la celda (casos en los que el género resultó significativo).
 RL1; Recuerdo Libre primer ensayo; RL: Recuerdo Libre; RT3: Recuerdo Total tercer ensayo; RT: Recuerdo Total; RDL: Recuerdo Diferido Libre;
 RDT: Recuerdo Diferido Total.

Resultados

Tabla 29. Distribución en percentiles para el grupo de mujeres de edad comprendida entre 50 y 59 años, según grupos de escolaridad.

MUJERES / EDAD 50-59																				
Escolaridad 0-5 (** N = 12)																				
	P5	P10	P15	P20	P25	P30	P35	P40	P45	P50	P55	P60	P65	P70	P75	P80	P85	P90	P95	P99
**RL1			4					5								6		7		8
**RL	15		19	21	22	23		24		25	26				27	28		29		30
RT3	12	13						14				15								16
RT	31	32	34	35	36	38		39		40	41	42				44	45	47		48
**RDL	7				8			9		10					11					12
RDT				13						14				15						16
Escolaridad 6-12																				
	P5	P10	P15	P20	P25	P30	P35	P40	P45	P50	P55	P60	P65	P70	P75	P80	P85	P90	P95	P99
*RL1	3		4			5		6			7				8		9		10	11
*RL	19			21	22	23	24			26		28		30	31		32		34	37
RT3	12				14				15											16
RT	33	35	37	38	39		40		41	42		43		44		45		46		48
*RDL	4	6		7			8	9			10		11			12		13		14
RDT	10	11		12	13				14					15						16
Escolaridad >12																				
	P5	P10	P15	P20	P25	P30	P35	P40	P45	P50	P55	P60	P65	P70	P75	P80	P85	P90	P95	P99
*RL1	4	5		6						7		8			9			10		11
*RL	21		23	26				28	29	30	31		32		33		34	37		39
RT3	13	14				15														16
RT	36	37	39		42		43	44		45				46			47			48
*RDL	7	8	9		10			11					12			13		14		16
RDT	12	13		14					15											16

* Se especifican las variables dependientes del género. ** Advierte del tamaño final de la celda (casos en los que el género resultó significativo).
 RL1; Recuerdo Libre primer ensayo; RL: Recuerdo Libre; RT3: Recuerdo Total tercer ensayo; RT: Recuerdo Total; RDL: Recuerdo Diferido Libre;
 RDT: Recuerdo Diferido Total.

Resultados

Tabla 30. Distribución en percentiles para el grupo de mujeres de edad comprendida entre 60 y 69 años, según grupos de escolaridad.

MUJERES / EDAD 60-69																					
Escolaridad 0-5																					
	P5	P10	P15	P20	P25	P30	P35	P40	P45	P50	P55	P60	P65	P70	P75	P80	P85	P90	P95	P99	
*RL1		2					3			4			5					6		7	
*RL	4	6	15		16		17	19			20		21		24		25	26		27	
RT3	6	10			13				14							15				16	
RT	16	25	32	33		35		36	37	38		39	40		41	42			43	44	
*RDL	1	3					6			7			8			9	10			11	
RDT	7	8	10		12					13					14					15	16
Escolaridad 6-12																					
	P5	P10	P15	P20	P25	P30	P35	P40	P45	P50	P55	P60	P65	P70	P75	P80	P85	P90	P95	P99	
*RL1	2	3	4		5					6				7	8				9	10	
*RL	13		16	19	20	22	23	24		26	27			28	29		30		31	34	
RT3	11	12		13				14				15								16	
RT	27	33	34	35	36	37		39	40	41	42				43	45			46	47	48
*RDL	5		6				7			8					10	11				12	15
RDT		10	11	12			13			14					15						16
Escolaridad >12																					
	P5	P10	P15	P20	P25	P30	P35	P40	P45	P50	P55	P60	P65	P70	P75	P80	P85	P90	P95	P99	
*RL1	2	3		5						6			7		8	9		10		11	
*RL	14		21			23		26			30		31	32	33	34	35	36		38	
RT3	14							15												16	
RT	37	38	40	41		42				44				45			46			48	
*RDL		6	8	41	9			11		12						13		15		16	
RDT	12	13		14					15											16	

* Se especifican las variables dependientes del género. ** Advierte del tamaño final de la celda (casos en los que el género resultó significativo).
 RL1; Recuerdo Libre primer ensayo; RL: Recuerdo Libre; RT3: Recuerdo Total tercer ensayo; RT: Recuerdo Total; RDL: Recuerdo Diferido Libre;
 RDT: Recuerdo Diferido Total.

Resultados

Tabla 31. Distribución en percentiles para el grupo de mujeres mayores de 69 años, según grupos de escolaridad.

MUJERES / EDAD ≥70																				
Escolaridad 0-5																				
	P5	P10	P15	P20	P25	P30	P35	P40	P45	P50	P55	P60	P65	P70	P75	P80	P85	P90	P95	P99
*RL1			2							3					4			5		6
*RL	4	5	8	9	10			14	15	16			17	18		19	21	23		24
RT3	8		10	11		12					13			14			15			16
RT	22		26	28		29			33	34	35	36	37		38	39	41	42	44	47
*RDL		0		1		4		5		6			7				9	10		11
RDT	7			9		10			11			12				13	14	15		16
Escolaridad 6-12																				
	P5	P10	P15	P20	P25	P30	P35	P40	P45	P50	P55	P60	P65	P70	P75	P80	P85	P90	P95	P99
*RL1	2		3			4				5			6		7			8		11
*RL	12	13		14		16	18	19	20	21		22		23	26	28	30	31	32	35
RT3	8		10	11	12			13					14			15				16
RT	22	27	29	30	32		34	35		36	38		40	41	42		43		45	48
*RDL	2		4	5		6	7		8			9			10			11		14
RDT	7		8	10		11		12	13				14					15		16
Escolaridad >12 (** N = 12)																				
	P5	P10	P15	P20	P25	P30	P35	P40	P45	P50	P55	P60	P65	P70	P75	P80	P85	P90	P95	P99
**RL1	3		4			5		6					7		8			9		10
**RL	18		19			22		23		24			25	28	29			31		35
RT3	10	11	12	13		14						15								16
RT	28	30	32	33	35	36		37	38	39	40		42	43	44		45	46	47	48
**RDL	4		5			6		7	8	9			10							12
RDT	9		11		12			13		14			15							16

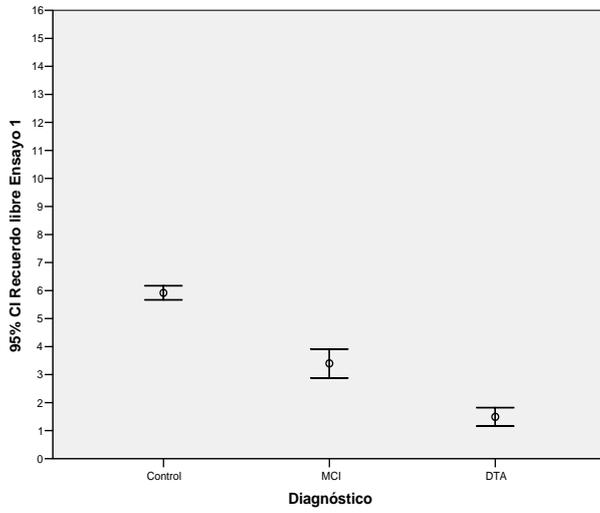
* Se especifican las variables dependientes del género. ** Advierte del tamaño final de la celda (casos en los que el género resultó significativo).
 RL1; Recuerdo Libre primer ensayo; RL: Recuerdo Libre; RT3: Recuerdo Total tercer ensayo; RT: Recuerdo Total; RDL: Recuerdo Diferido Libre;
 RDT: Recuerdo Diferido Total.

2. Datos de Validación

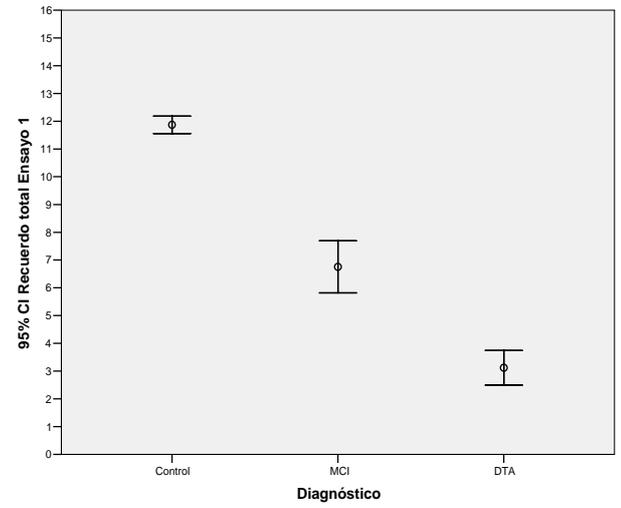
En las figuras 15 y 16, presentadas en las páginas siguientes, se representa, de forma gráfica, las comparaciones de puntuaciones medias entre los tres grupos diagnósticos, para distintas variables. En primer lugar, se muestran las comparaciones entre las puntuaciones medias de recuerdo libre y total para los tres ensayos de aprendizaje de forma independiente, presentándose, en cada imagen, la comparativa de resultados según los grupos diagnósticos en cada uno de los ensayos. A continuación, se presentan, los resultados medios para cada ensayo, tanto de recuerdo libre como total, agrupados por diagnósticos y su comparación global entre los mismos. Por último, se muestra la comparación entre puntuaciones medias por grupos diagnósticos para las siguientes variables: Recuerdo Libre, Recuerdo Total, Recuerdo Diferido Libre y Recuerdo Diferido Total.

2.1. Representación gráfica de las puntuaciones por diagnósticos

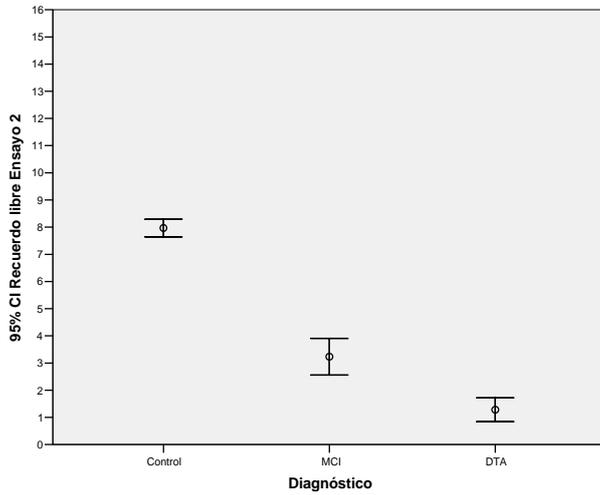
Recuerdo Libre Ensayo 1



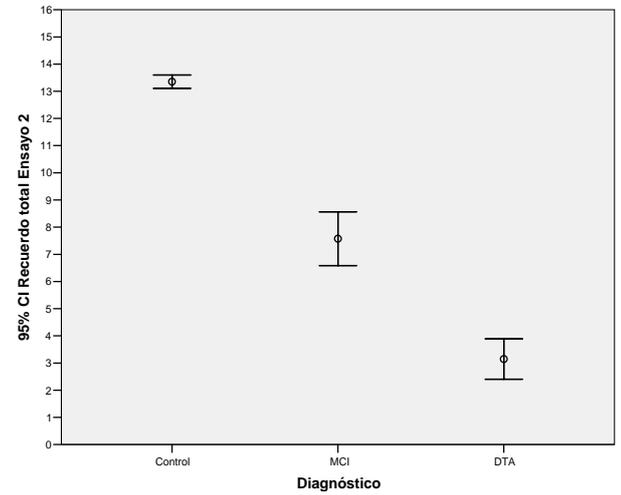
Recuerdo Total Ensayo 1



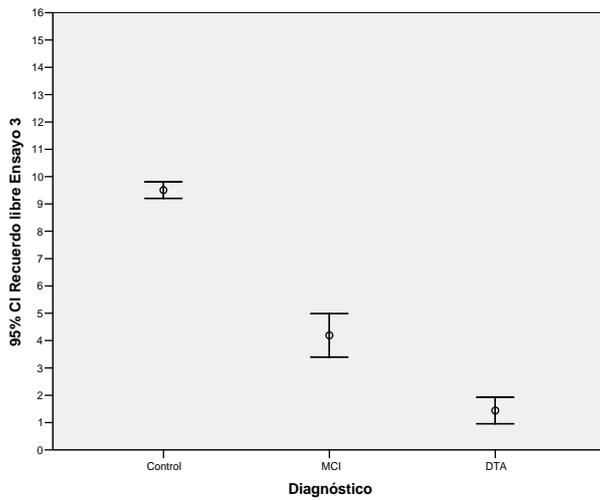
Recuerdo Libre Ensayo 2



Recuerdo Total Ensayo 2



Recuerdo Libre Ensayo 3



Recuerdo Total Ensayo 3

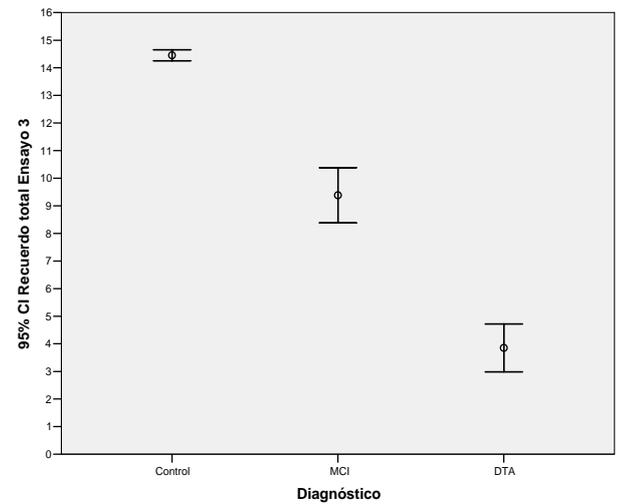
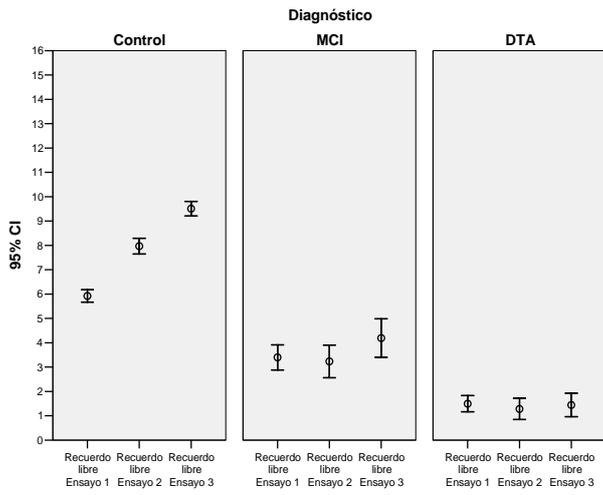
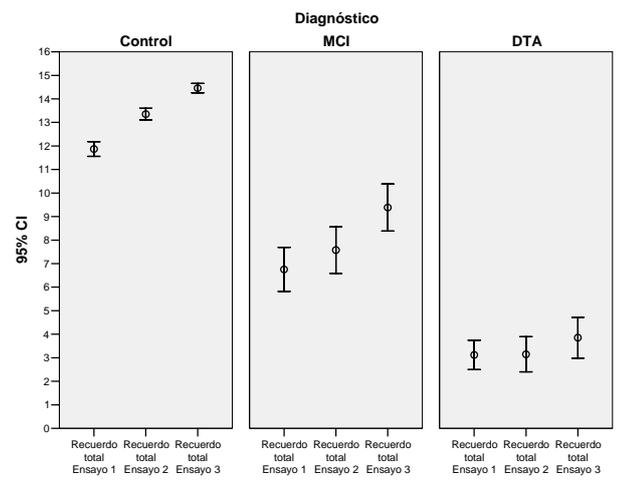


Figura 15. Recuerdo libre y total para cada ensayo, por grupos diagnósticos.

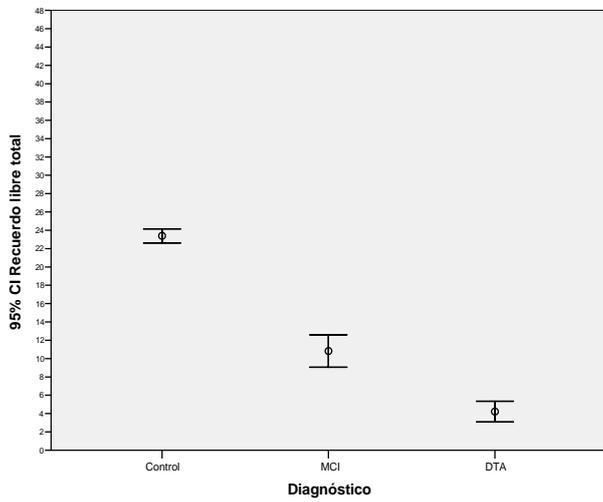
Recuerdo Libre de cada ensayo



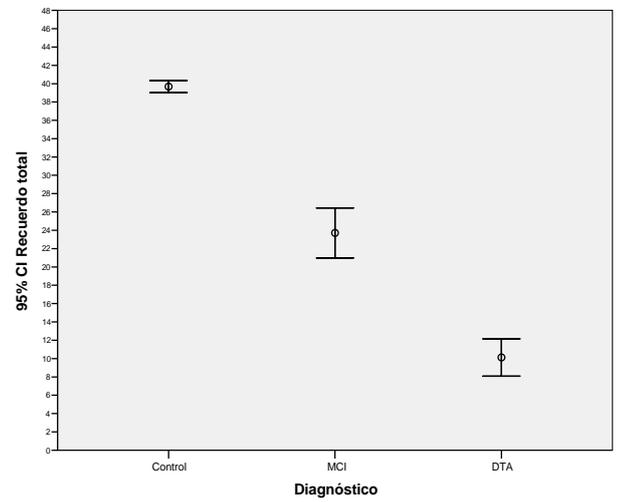
Recuerdo Total de cada ensayo



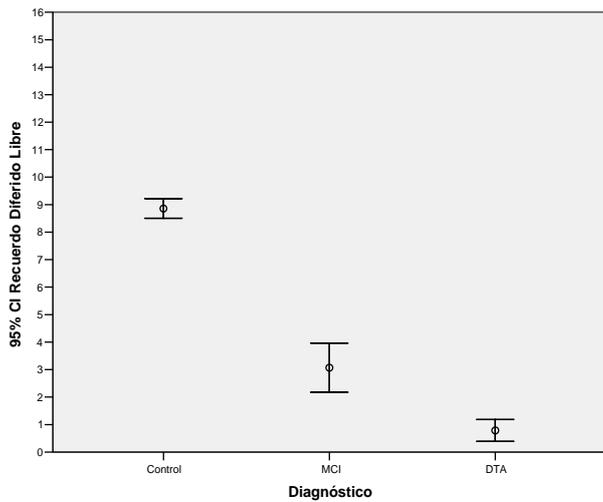
Recuerdo Libre



Recuerdo Total



Recuerdo Diferido Libre



Recuerdo Diferido Total

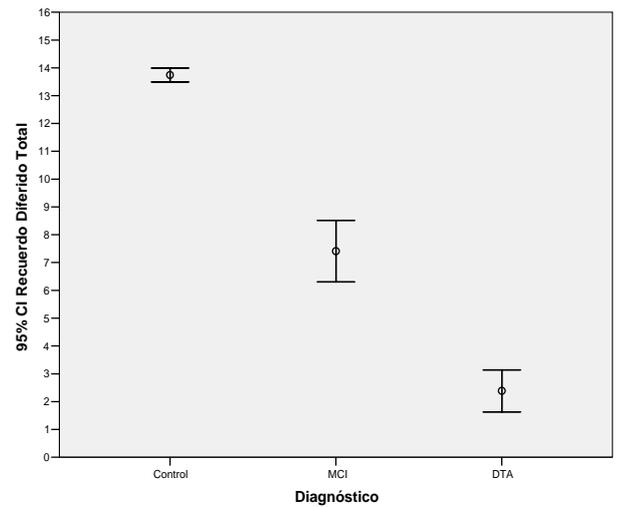


Figura 16. Recuerdo Libre por ensayos, Recuerdo Libre, Recuerdo Total, Recuerdo Diferido Libre, y Recuerdo Diferido Total, por grupos diagnósticos.

2.2. Sensibilidad y especificidad diagnósticas

2.2.1. Curvas ROC

Como medida de precisión diagnóstica del test se realizó el estudio de sensibilidad y especificidad con curvas ROC (del inglés, *Receiver Operating Characteristic*). La sensibilidad y la especificidad²⁹ dependen del punto de corte empleado para definir los resultados positivos y negativos de una prueba; al cambiar el punto de corte, la sensibilidad aumenta mientras que la especificidad disminuye, o viceversa. En las Figuras 17 y 18 se muestran las curvas ROC para la variable RT (que es la variable más comúnmente empleada como referente de puntuación en el TRLSF y como indicador más efectivo de demencia como se ha indicado *ut supra*) contrastando distintos grupos diagnósticos. En las Figuras 19-22 se presentan, asimismo, las curvas ROC para las variables de Recuerdo Diferido Total (RDT) y Recuerdo Diferido Total sobre el Recuerdo Total del Tercer Ensayo (RDT/RT3), que reflejan, respectivamente, la retención del material aprendido en la fase de aprendizaje y la tasa de olvido que pueda representar. Acompañando a las representaciones gráficas, se detallan los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para distintos puntos de corte en el caso de las variable RT y RDT (sugiriendo el punto de corte que maximiza la sensibilidad y especificidad). En el caso de RDT/RT, dada la mayor dispersión de puntos en la curva por las propias características de la variable, se muestra, directamente, el punto de corte considerado óptimo. En el presente trabajo, y como es más habitual, se selecciona el punto de corte más próximo a la esquina superior izquierda, puesto que es el punto que resulta en el menor número de errores globales: falsos negativos + falsos positivos.

Cada punto de los gráficos se genera empleando un punto de corte distinto. El conjunto de puntos generado a partir de los distintos puntos de corte constituye la curva ROC empírica. Mediante líneas, se conectan los puntos de todos los puntos de corte posibles y, así, la curva resultante ilustra cómo la sensibilidad y la tasa de falsos positivos varían conjuntamente. En el encabezado de cada gráfico y bajo el título de los grupos diagnósticos que se contrastan, aparece especificada el área bajo la curva (ABC)

²⁹ Se recuerda que la sensibilidad define la capacidad de una prueba para diagnosticar correctamente una enfermedad cuando realmente está presente, mientras que la especificidad se refiere a la capacidad de descartar la enfermedad cuando realmente no existe.

aproximada. El ABC se convierte así en el mejor indicador de la capacidad predictora del test, independientemente de la prevalencia de la enfermedad (López de Ullibarri y Pita, 1998). El ABC permite una útil interpretación: es la probabilidad de que el test dé un valor superior (en el caso que nos ocupa) a un sujeto sin la enfermedad escogido al azar que a uno con la enfermedad escogido al azar³⁰. Es decir, en el caso de un valor ABC de 0.987 (como el que se observa en el gráfico 4, que compara controles *versus* EA) significa que, si tomamos dos sujetos al azar –uno con EA y otro no- la probabilidad de que el segundo obtenga mejor resultado es del 98%.

³⁰ El valor del ABC es idéntico al resultado que se obtendría tras la aplicación de un test de Wilcoxon o de la U de Mann-Whitney (Hanley y McNeil, 1982).

Resultados

Recuerdo Total

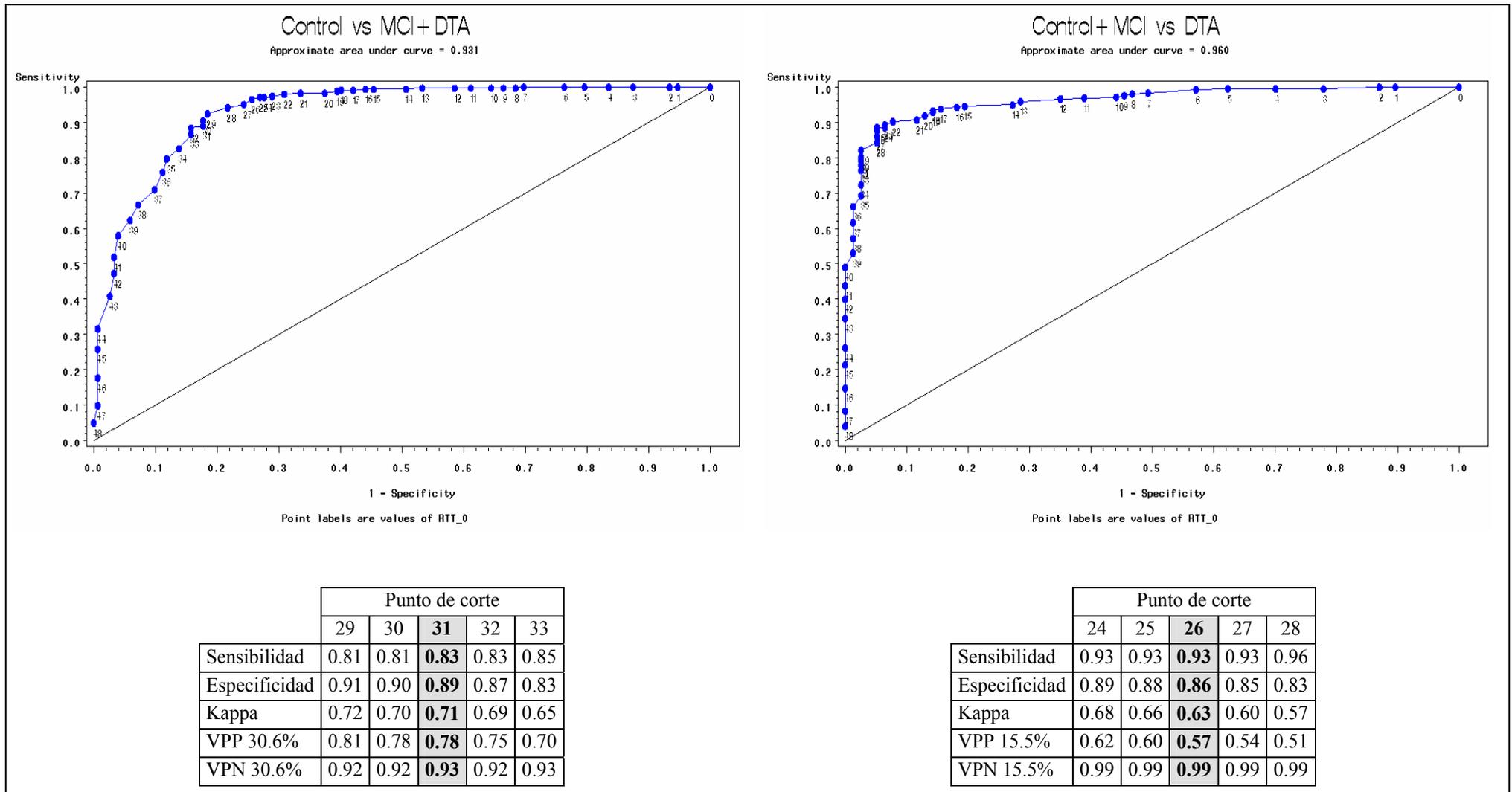


Figura 17. Curvas ROC para la variable RT (Recuerdo Total). Controles versus DCL y EA; Controles y DCL versus EA.

En las tablas inferiores se muestran los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) para distintos puntos de corte, destacándose en negrita el que, de forma conjunta, presenta los valores óptimos de sensibilidad y especificidad y concordancia. Los VPP y VPN son para la tasa de prevalencia de esta muestra.

Resultados

Recuerdo Total

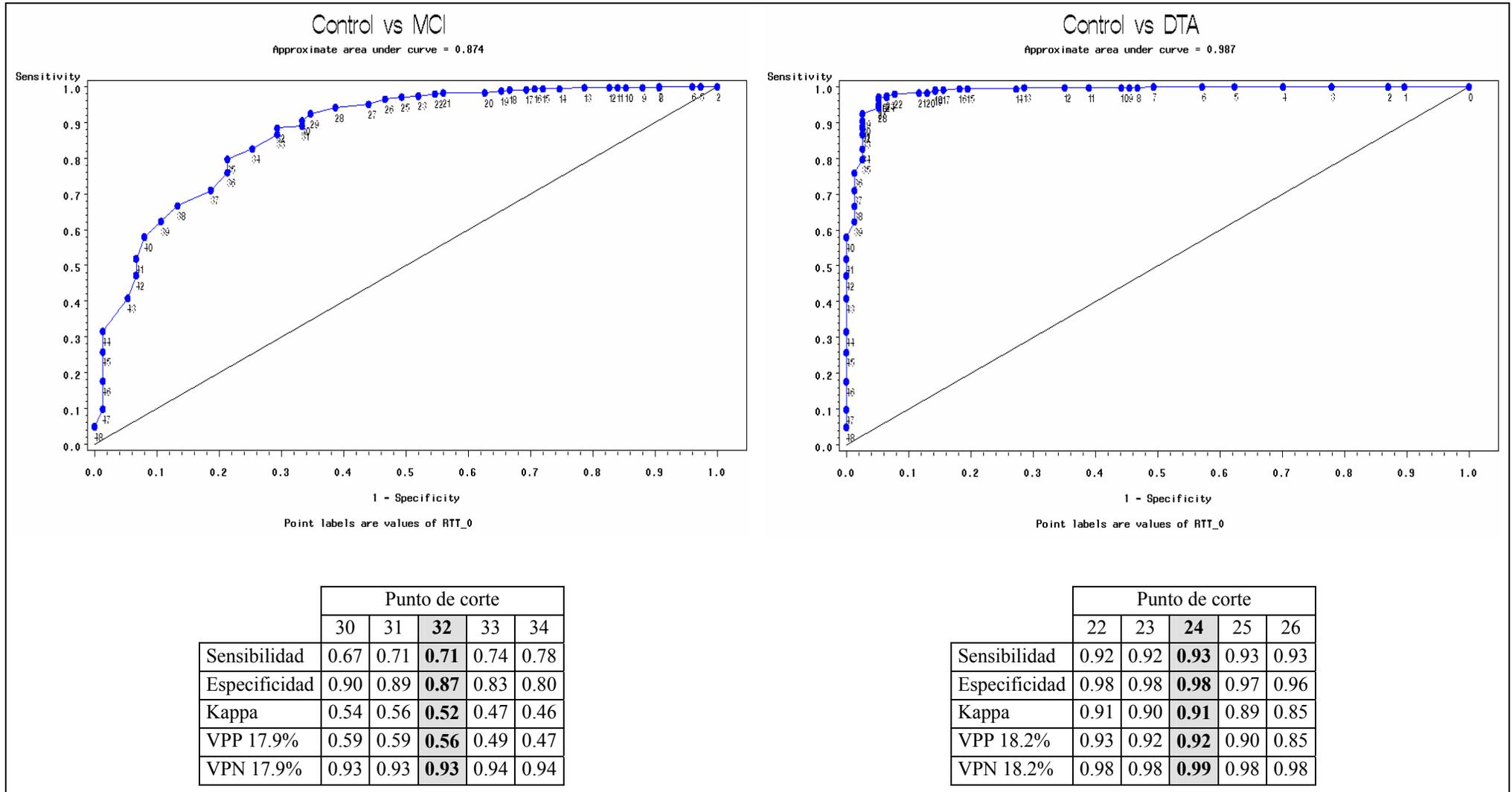


Figura 18. Curvas ROC para la variable Recuerdo Total (RT). Controles versus DCL; Controles versus EA.

En las tablas inferiores se muestran los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) para distintos puntos de corte, destacándose en negrita el que, de forma conjunta, presenta los valores óptimos de sensibilidad y especificidad y concordancia. Los VPP y VPN son para la tasa de prevalencia de esta muestra.

Recuerdo Diferido Total

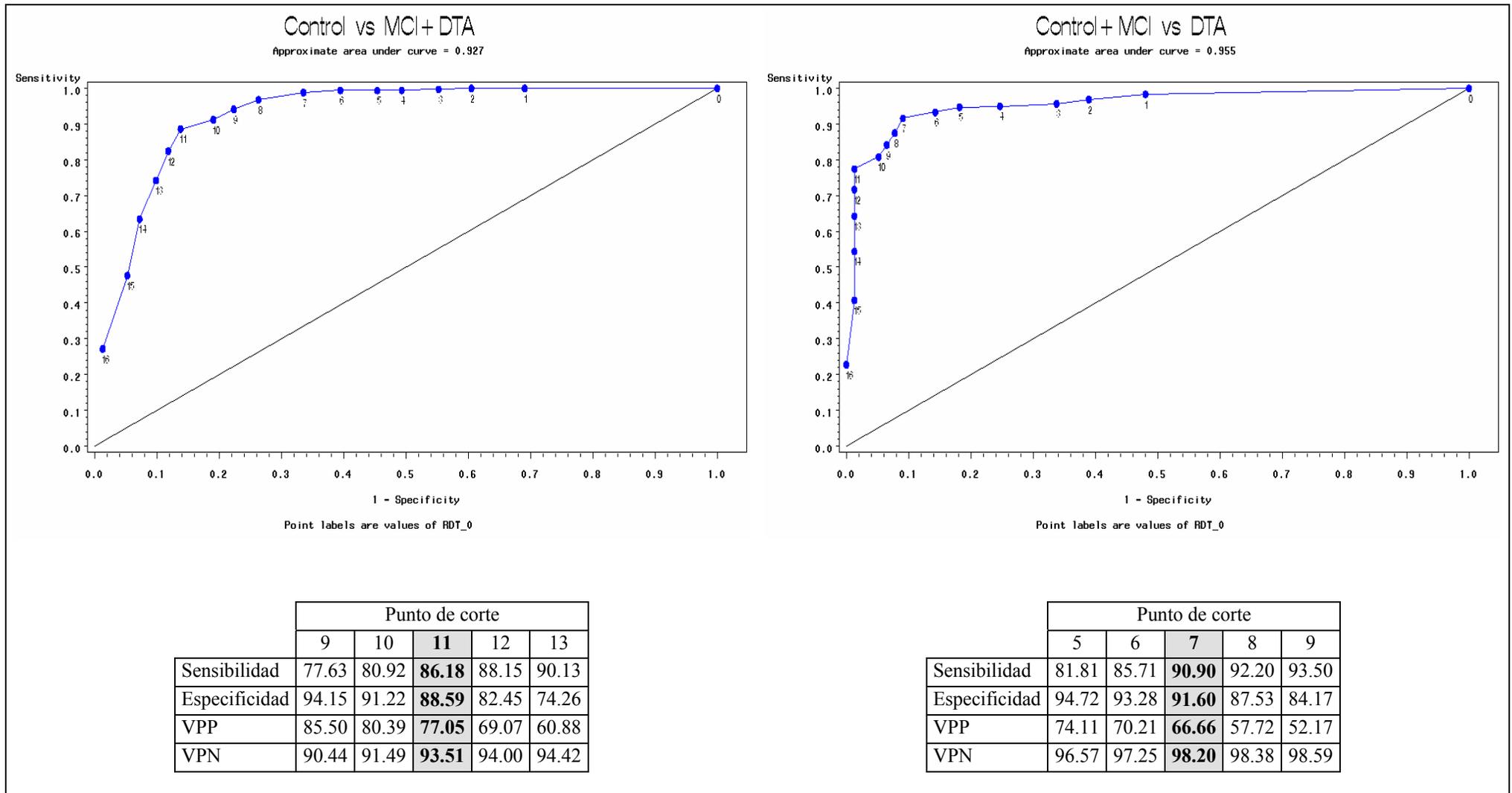


Figura 19. Curvas ROC para la variable Recuerdo Total (RT). Controles *versus* DCL y EA; Controles y DCL *versus* EA.

En las tablas inferiores se muestran los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) para distintos puntos de corte, destacándose en negrita el que, de forma conjunta, presenta los valores óptimos de sensibilidad y especificidad.

Recuerdo Diferido Total

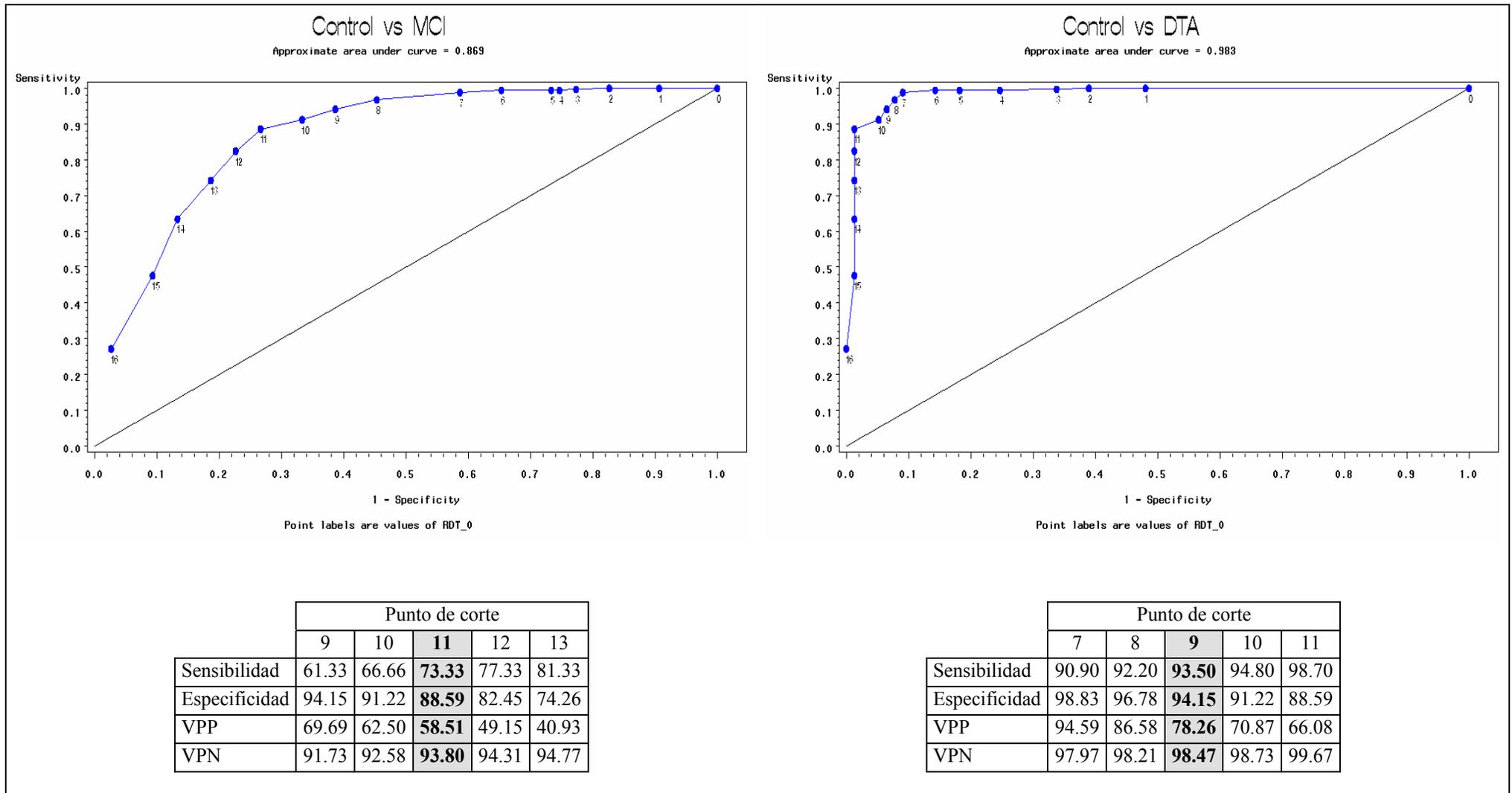


Figura 20. Curvas ROC para la variable Recuerdo Diferido Total (RDT). Controles versus DCL; Controles versus EA.
 En las tablas inferiores se muestran los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) para distintos puntos de corte, destacándose en negrita el que, de forma conjunta, presenta los valores óptimos de sensibilidad y especificidad.

Proporción RDT/RT3

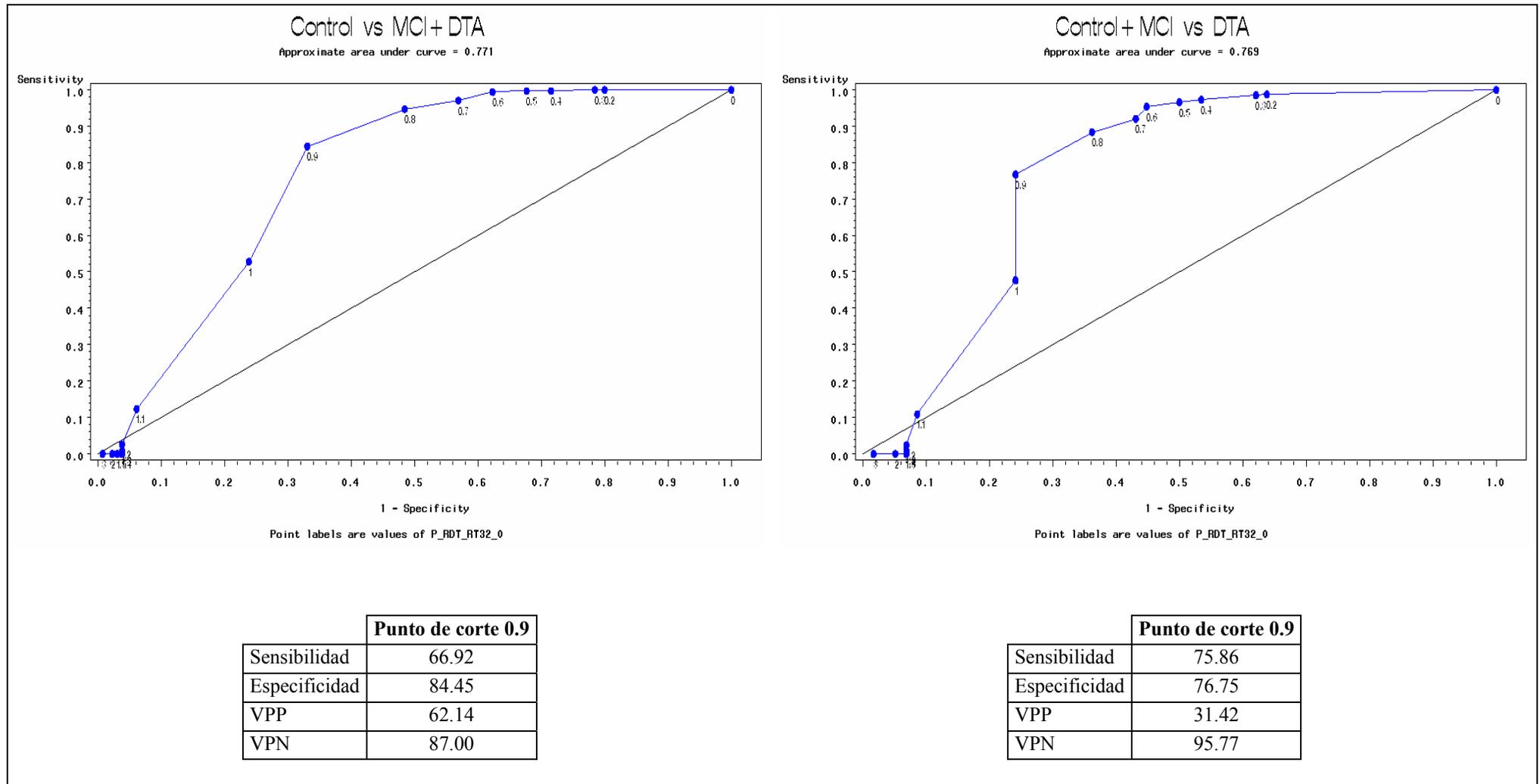


Figura 21. Curvas ROC para la variable de la proporción de RDT sobre RT3 (RDT/RT3). Controles versus DCL y EA; Controles versus EA.

Los resultados se expresan como un índice de proporción sobre 1. En las tablas inferiores se muestran los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) para distintos puntos de corte, destacándose en **negrita** el que, de forma conjunta, presenta los valores óptimos de sensibilidad y especificidad.

Proporción RDT/RT3

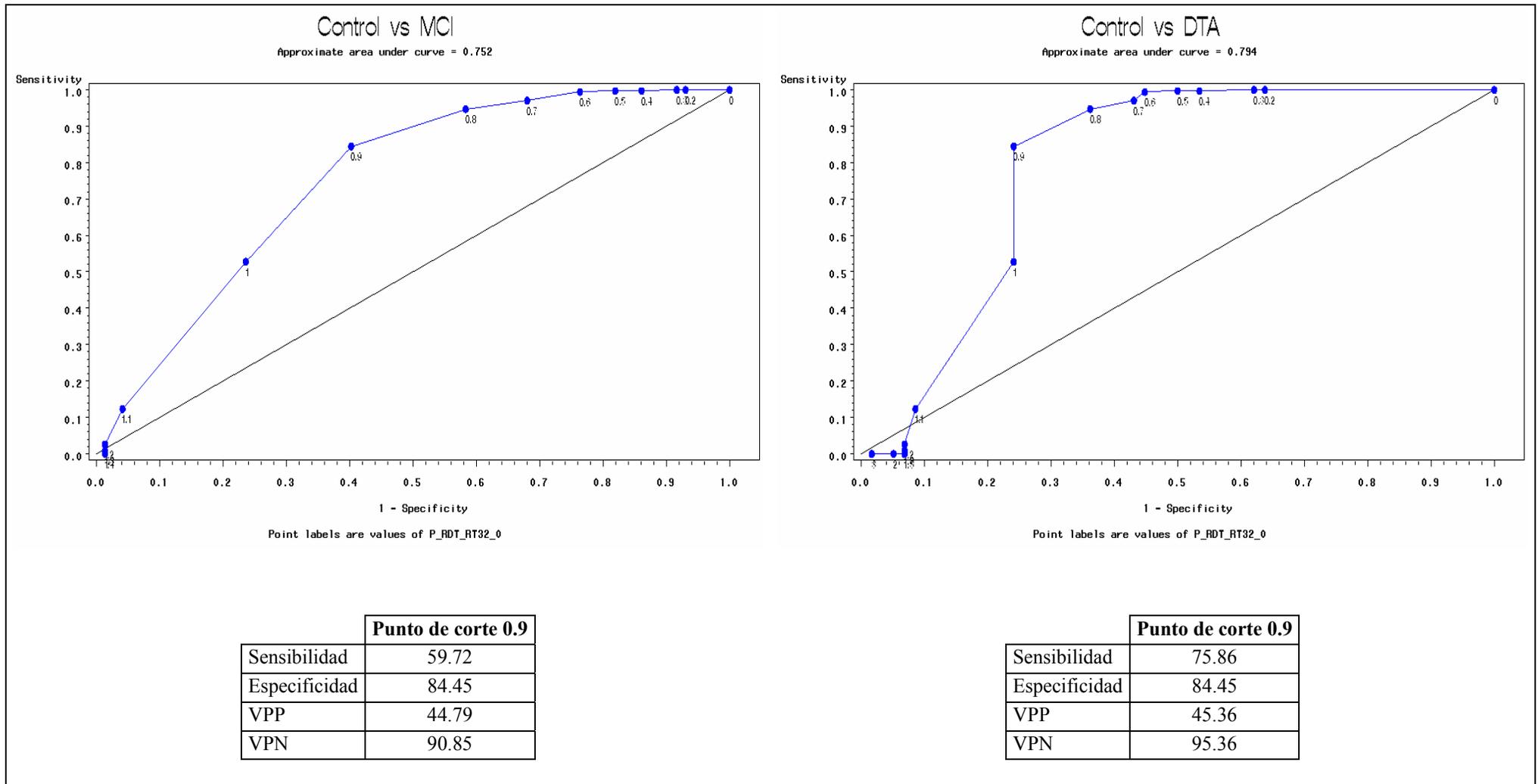


Figura 22. Curvas ROC para la variable de la proporción de RDT sobre RT3 (RDT/RT3). Controles versus DCL; Controles versus EA.

Los resultados se expresan como un índice de proporción sobre 1. En las tablas inferiores se muestran los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) para distintos puntos de corte, destacándose en **negrita** el que, de forma conjunta, presenta los valores óptimos de sensibilidad y especificidad.

2.2.2. Parámetros de precisión diagnóstica

La precisión diagnóstica de la prueba se evaluó mediante los índices de sensibilidad, especificidad, kappa (concordancia diagnóstica de la puntuación “Total Total” (RT) del TRLSF), razón de verosimilitud de un resultado positivo (RVP), razón de verosimilitud de un resultado negativo (RVN), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) para diferentes prevalencia basales de la enfermedad y para la prevalencia observada en la muestra estudiada. Se sugiere como el mejor punto de corte aquel que maximizó los pares (sensibilidad, especificidad), y además presentó, en la mayoría de comparaciones, buena concordancia (índice kappa $>0,6$) con el “criterio oro” del diagnóstico clínico. Valores pequeños en la puntuación del TRLSF indican fuerte evidencia de enfermedad, y valores grandes en la puntuación indican evidencias de no enfermedad, por lo tanto, puntuaciones superiores al punto de corte se consideraron indicativas de “NO enfermedad” mientras que puntuaciones inferiores o iguales al punto de corte se consideraron indicativas de “Enfermedad”. En las casillas bajo las curvas ROC para la variable RT se muestra el punto de corte sugerido y dos por encima y por debajo del mismo, con sus correspondientes valores de sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y concordancia (kappa). Dado que la elección del punto de corte va a depender en gran manera del criterio clínico o de las necesidades individuales y contextuales, en el Anexo 8 se ofrecen las tablas completas para todos los posibles puntos de corte para dicha variable y, además de con los valores aquí presentados, con los de RVP y RVN, y VPP y VPN para distintas tasas de prevalencia basal de enfermedad y para las tasas de prevalencia en la muestra estudiada, contrastando distintas categorías diagnósticas.

V. DISCUSIÓN

Con este trabajo se han perseguido dos grandes objetivos. Por un lado, la obtención de datos normativos para el TRLSF en población española para mayores de 49 años de edad, analizando la influencia de la edad, la escolaridad y el género en los rendimientos y, por otro, analizar la validez discriminadora de este test para las alteraciones de memoria en el envejecimiento normal, el deterioro cognitivo leve y la enfermedad de Alzheimer.

La selección de la muestra estuvo supeditada a los criterios de inclusión y exclusión descritos. Debido a los trastornos que son objeto de este estudio (DCL y EA), la muestra de sujetos controles para el estudio de la memoria en el envejecimiento se ve consecuentemente condicionada. Pueden haberse excluido personas cognitivamente sanas por el riesgo potencial de padecer alteración cognitiva derivada de patologías que, de alguna forma, pudieran afectar a la cognición. El principal motivo por el que se excluyen tales condiciones es tratar de evitar la inclusión de pacientes que pudieran padecer DCL o demencia, sea de forma secundaria a alguna enfermedad (aunque pudiera llegar a ser reversible), o sea por padecer otro tipo de demencia distinta a la degenerativa primaria que define a la EA. Se incluye, por tanto, cualquier sujeto que no presente ninguna de las alteraciones detalladas en los criterios de exclusión. Así pues, aunque no quede constituida una muestra pura, a veces descrita como de “envejecimiento típico” (Powell, 1994), se ha pretendido huir de una selección de sujetos “hipernormales”, a los que se les atribuye unos rendimientos cognitivos que tienden a agruparse en la parte superior de la distribución (Smith e Ivnik, 2003). A la búsqueda de este equilibrio entre la hipernormalidad y la tipicidad en el envejecimiento, hay que añadir un posible sesgo en la inclusión de controles, ya que una parte de los voluntarios son familiares de pacientes que acuden a las consultas de neurología de los hospitales participantes, estando, probablemente, especialmente sensibilizados con los problemas sometidos a estudio y, por qué no, ser genéticamente más susceptibles a su padecimiento. Por otro lado, al ser excluidos pacientes con un deterioro que pueda hacer suponer una etiología distinta a la degenerativa, se justificaría que la mayoría de casos de DCL reclutados sean de tipo amnésico, ya que es la forma clínico-etiológica más frecuentemente descrita (Petersen, 2003). El 90.7% de los pacientes con DCL de la muestra presenta, al menos, alteración de memoria y aprendizaje, según criterio clínico.

En la constitución final de la muestra de sujetos controles es apreciable un desequilibrio entre las celdas resultantes de la división por género, edad y escolaridad. Ello se debe a

dificultades reales en el momento del reclutamiento de voluntarios. Por un lado, esta situación responde a nuestra realidad sociodemográfica. El nivel educativo de las personas mayores en España es muy bajo, debido a que hasta la Ley de Educación de 1970 no fue obligatoria la enseñanza hasta los 14 años. Esto afecta, especialmente, a las mujeres. En el año 2000, más de tres cuartas partes de la población española mayor de 60 años no tenía completados los estudios primarios u obligatorios, pues pertenecen a cohortes que en 1970, cuando se hizo obligatoria la educación hasta los 14 años, tenían ya 30 o más años (Díez-Nicolás y Fernández-Ballesteros, 2001). Esta evolución progresiva, aunque lenta, del nivel educativo podría explicar que se localizaran relativamente pocos sujetos jóvenes (del grupo de 50 a 59 años de edad) sin estudios o con estudios mínimos y que, la mayoría de ellos fueran mujeres. Por otro lado, también podría explicar la escasa participación de mujeres mayores de 70 años con alta escolaridad. Independientemente de esto, cabe también comentar que, en general, las mujeres se ofrecen con mayor facilidad a la colaboración en el estudio, pudiéndose suponer (que no afirmar) distintas razones para ello, desde menor temor a ser “examinadas” a mayor implicación altruista.

El núcleo de este trabajo es el estudio de la memoria en el envejecimiento normal, el deterioro cognitivo leve y la enfermedad de Alzheimer empleando, como instrumento de medición, el *TRLSF*. Es importante recordar que este test surge de investigaciones llevadas a cabo a partir de la puesta en práctica de un *procedimiento* diferencial para el estudio de la memoria (Buschke, 1973; Buschke y Fuld, 1974) que puede ser considerado como un paradigma generado para aislar los problemas puros de memoria de los bajos rendimientos secundarios a deficiencias del procesamiento cognitivo. En función de las distintas modificaciones realizadas (número de elementos empleados; forma de los mismos: palabras, dibujos u objetos; consignas de administración, etc.) van surgiendo distintas pruebas o, incluso, distintas versiones de una misma prueba. Así, son conocidos el Test de Recuerdo Selectivo (TRS), el *Object Memory Evaluation* (OME), o el mismo Test de Recuerdo Libre y Selectivamente Facilitado (TRLSF) y sus distintas variantes. El TRS y el TRLSF son los dos más estudiados internacionalmente. Aún así, y por todo lo expuesto, se debe extremar la cautela a la hora de establecer comparaciones entre los distintos estudios, siendo recomendable centrarse más en los aspectos cualitativos que en los cuantitativos.

Con el objetivo de simplificar al lector la interpretación de todos los datos recopilados y expuestos, se procederá a su comentario en dos grandes bloques, coherentes con los objetivos de este trabajo: datos normativos y datos de validación del TRLSF.

1. Datos Normativos

Los análisis iniciales sobre las variables sociodemográficas estudiadas, ya demuestran una influencia estadísticamente significativa de la edad y de la escolaridad en todas las variables, a excepción de la variable RDT/RT3, que sólo se ve influida por la escolaridad. Simplemente observando los datos descriptivos básicos, se aprecia que la tendencia se expresa de la siguiente forma: a mayor edad e inferior escolaridad, peores rendimientos, aunque el análisis de regresión lineal mostró que sólo para el Recuerdo Diferido Total, se mostraba significativa la interacción entre estas dos variables sociodemográficas.

Los análisis *post hoc* llevados a cabo, muestran que las diferencias por edad se dan entre los tres grupos para todas las variables, excepto en el caso de la proporción de Recuerdo Libre sobre el Recuerdo Total, en la que las diferencias por edad sólo se muestran significativas a partir de los 70 años. La concepción de Craik (1986), según la cual las personas mayores presentan dificultad para poner en práctica espontáneamente las estrategias eficaces de evocación, implica que las diferencias más importantes se producirán en las tareas de recuerdo libre, que requieren la puesta en práctica espontánea de las operaciones mentales apropiadas, mientras que las tareas de recuerdo facilitado y por reconocimiento, en las que se les facilita una información que les puede ayudar a la realización de las operaciones mentales eficaces, serán más equitativas. Aún así, en la presente investigación, la edad repercute de forma significativa en todas las variables estudiadas, reflejando, pues, que el envejecimiento influye negativamente tanto en la capacidad de evocación libre como en la capacidad de almacenamiento de la información. En otros estudios normativos sobre esta prueba la edad es el factor sociodemográfico que siempre muestra tener un efecto significativo en la mayoría de las variables de la prueba y, especialmente, en el recuerdo libre (v.g., Petersen et al., 1992; Ivnik et al., 1997; Grober, Lipton, Katz y Sliwinski, 1998; Amieva et al., 2007). La detección de la influencia de la edad en los rendimientos de memoria es consonante con cualquier investigación sobre memoria y envejecimiento, ya desde los estudios cognitivos, que demuestran que la capacidad de recuerdo se deteriora con la edad (Schonfield y Robertson, 1966; Burke y Light, 1981; Rabinowitz, 1984). Hacia los 50 ó 60 años de edad, muchas personas perciben dificultades en el recuerdo de nueva información o en la evocación de palabras o nombres familiares. Nilsson (2003) sostiene que es a partir de los 55-60 años de edad cuando se

produce un decremento significativo en los rendimientos de la memoria episódica y, a partir de los 70 años, estas quejas se tornan mucho más frecuentes (Golomb et al., 2001).

La influencia de la escolaridad en los rendimientos del TRLSF no muestra resultados tan unánimes como sucede con la edad. Mientras que en algunos estudios sí que se demuestra significativa (Grober, Lipton, Katz y Sliwinski, 1998; Amieva et al., 2007), en otros (los menos) no representa ninguna influencia (Petersen et al., 1992; Ivnik et al., 1997). No obstante, en los estudios en los que la escolaridad no influye en los resultados, se da la circunstancia de que la media de escolarización de los participantes es elevada o, lo que es lo mismo, la asociación entre escolaridad y rendimiento en los test neuropsicológicos suele estar mediatizada por la presencia de sujetos con muy baja formación (Zhang et al., 1990). Aún así, no debería sorprender la disparidad de resultados al respecto, puesto que, tradicionalmente, la literatura de investigación ha mostrado resultados diversos respecto de la influencia de la escolaridad en los test de memoria (Spren y Strauss, 1998; Strauss et al., 2006; Mitrushina et al., 1999). En el presente estudio, como sucede con la edad, las diferencias por escolaridad también se muestran significativas entre los tres grupos, excepto para el Recuerdo Diferido Libre y para la proporción del Recuerdo Diferido Total sobre el Recuerdo Total en el tercer ensayo.

Cuando el género ha mostrado tener una influencia estadísticamente significativa, ha sido sobre las variables que dependen, exclusivamente, de la capacidad de recuerdo libre (Recuerdo Libre, Recuerdo Libre Primer Ensayo, proporción Recuerdo Libre/Recuerdo Total y Recuerdo Diferido Libre) y se ha manifestado favoreciendo a la condición femenina, coincidiendo con lo referido por Grober, Lipton, Katz y Sliwinski (1998). Sin concretar si, específicamente, las diferencias se ciñen a la forma libre de recuerdo o no, otros estudios hablan de unos mejores rendimientos de las mujeres en diversas pruebas de memoria episódica (Nilsson, 2003), en el CVLT (Norman et al., 2000), en el TRS (Campo y Morales, 2004), y en el mismo TRLSF (Amieva et al., 2007). Otros autores, sin embargo, no hallan influencia del género en ninguna de las variables (Ivnik et al., 1997). El hecho de que, en el presente estudio, el género sólo influya en este tipo de variables, induce a pensar que las mujeres son capaces de elaborar mejores estrategias de evocación libre de la información (sin ayudas), pero que su capacidad de registro y mantenimiento de información es igual a la de los hombres puesto que, al introducir el recuerdo facilitado (como se refleja en las variables de recuerdo total), tales diferencias se desvanecen.

La variable de la proporción del Recuerdo Diferido Total sobre el Recuerdo Total en el tercer ensayo merece una mención especial, ya que representa una forma de valorar la capacidad de retención de información aprendida, es decir, es un índice de retención o, visto de otro modo, un indicador de la tasa de olvido. En un trabajo preliminar (Gramunt-Fombuena, 2004) esta variable se mostró inmune a cualquier influencia sociodemográfica y, en esta ampliación de datos, sólo parece influenciado por la escolaridad alta, siendo inalterable por razón de edad o género. Esta relativa indemnidad de la capacidad de retención ya había sido descrita en estudios anteriores (Petersen et al., 1992; Grober y Kawas, 1997; Ivnik et al., 1997; Amieva et al., 2007). Aunque existe controversia al respecto, tal vez condicionada por diferencias metodológicas en los distintos estudios (Robinson-Whelen y Storandt, 1992; Becker, Boller, Saxton y McGonigle-Gibson, 1987), Petersen et al. (1994) hallaron que el índice de retención, junto con las medidas de adquisición de información (recuerdo libre más facilitado), es altamente relevante para la distinción entre pacientes enfermos de Alzheimer y sujetos controles. Grober y Kawas (1997) hallan que este déficit de retención aún no es patente en fases preclínicas de la EA.

La variable de recuerdo libre en el primer ensayo (RL1) se consideró como una medida de *supraspan*, es decir, el número máximo de elementos que se recuerdan de forma inmediata a su presentación de entre una cantidad superior a la que se supone que se puede retener en la memoria a corto plazo (Lezak, 1995). Se obtuvo una media global de 5.8 (DE: 3.3), pero los análisis *post-hoc* demostraron que existían diferencias significativas por edad (además de por escolaridad), dato que corroboraría los resultados de Trahan et al. (1989), quienes sugieren que, a partir de los 54 años de edad, debería sospecharse de alteración ante puntuaciones inferiores a 3. Por su parte, Buschke y Grober (1986) y Grober y Buschke (1987) hallan que las personas ancianas sanas recuerdan una media de 6 palabras en el primer ensayo de recuerdo del *TRLSF*. Mientras que, en este estudio, el RL1 obtiene un resultado medio de 5.8, en el recuerdo libre en los ensayos 2 y 3 es de 7.8 y 9.4 respectivamente, lo que, proporcionalmente, indica un progreso en el aprendizaje a lo largo de los ensayos, ya efectivo en el recuerdo libre, tal y como han referido Buschke (1984b) o Amieva et al. (2007).

Una interesante aportación del *TRLSF* al análisis de los rendimientos de memoria es la posibilidad de contribuir, mediante el control de un procesamiento efectivo de la información, a la recuperación de todas las memorias disponibles en el almacén mnésico.

Por ello es necesario un recuerdo facilitado, ya que revela un aprendizaje no evidenciado en el recuerdo libre (Grober y Buschke, 1987). El recuerdo facilitado proporciona la máxima estimación del almacén e identifica aquellos fallos de recuerdo debidos a un fracaso en la evocación libre o, lo que es lo mismo, el recuerdo libre subestima la capacidad de memoria (Grober et al., 1988). La mayoría de investigaciones llevadas a cabo con esta prueba revelan un rendimiento con tendencia al *efecto techo* tras el recuerdo facilitado, es decir, se aproximaban al recuerdo máximo posible (Grober y Buschke, 1987; Grober et al., 1988; Petersen, 1992, 1994; Grober y Kawas, 1997). Sin embargo, esto no sucede en la presente investigación. El recuerdo facilitado sí que representa una contribución importante a la recuperación de la información almacenada, demostrando así la eficiencia de la especificidad de codificación. Esto es apreciable en los valores de la variable de Recuerdo Libre sobre el Recuerdo Total, apreciándose que, mediante recuerdo libre, se recupera entre un 40 y un 70% de lo almacenado, coincidiendo con lo ya referido por otros autores (Grober et al., 1988). Aún así, en esta muestra no se observa una habitual tendencia al *efecto techo* tras la ejecución con recuerdo facilitado. Los resultados medios para la variable de Recuerdo Total sobre el Recuerdo Máximo posible muestran unos rendimientos que oscilan entre el 70 y el 90%. Consecuentemente, y como se comentará posteriormente, los puntos de corte preferentes para la distinción entre normalidad y patología, también tienden a ser inferiores que en otros estudios. Esta diferencia respecto a otras investigaciones induce a la siguiente reflexión: por un lado, puede deberse a las características de adaptación de la versión española, sucediendo que alguna categoría semántica sea de menor frecuencia equivalente a las empleadas en la versión original o a la baja prototipicidad de algún elemento; por otro lado, tal diferencia podría deberse, secundariamente, a diferencias poblacionales en la muestra estudiada (número de sujetos en el grupo control, rango de edad y escolaridad contemplado...). Tal diferencia con otras versiones puede ser interpretada como una ventaja de esta adaptación ya que una de las grandes críticas realizadas al TRLSF, a pesar de su fiabilidad y utilidad en el diagnóstico de la EA (Tuokko, Vernon-Wilkinson, Weir y Beattie, 1991; Ergis et al., 1994; Petersen et al., 1994), es su limitada sensibilidad para la alteración mínima, debido a la presencia de un efecto techo en controles y, presumiblemente, en algunos pacientes con EA incipiente con una elevada capacidad premórbida, derivado de la alta efectividad del recuerdo facilitado (Grober, Lipton, Katz y Sliwinski, 1998). No obstante, esta cuestión también puede ser sometida a una crítica negativa, derivada de la constitución de la muestra sobre la que se realiza el análisis: la posible inclusión de sujetos con deterioro preclínico en el

grupo de controles puede sobreestimar los efectos de las variables sociodemográficas. En el caso del estudio normativo de la Clínica Mayo (Ivnik et al., 1997), aquellos sujetos que desarrollaron un deterioro cognitivo en las evaluaciones de seguimiento, fueron excluidos del estudio, empleando un procedimiento de “normalización robusta”, según lo denominan Sliwinski, Lipton, Buschke y Stewart (1996). En este trabajo no es posible seguir tal procedimiento, puesto que, en el caso de los sujetos controles, sólo se realiza una evaluación de seguimiento, al año, en un grupo reducido, debido a que el objetivo de este retest fue planteado con fines de evaluación de validez de las pruebas sometidas a estudio, y no como seguimiento evolutivo de los sujetos.

La variabilidad observada respecto al momento en qué la edad se muestra como claramente influyente en los rendimientos mnésicos puede responder, como sostienen Crack y Jennings (1992) a las complejas interacciones entre las variables de adquisición, del test, de los materiales y de los sujetos. Este razonamiento es también aplicable a la influencia de otras variables sociodemográficas, por ello, una vez más, se debe recordar la necesidad de cautela en la comparación de resultados entre distintos estudios que, aunque sean referidos a una misma prueba, pueden diferir ampliamente en cuanto a la versión y los materiales empleados, la forma de administración o las características de los sujetos incluidos en la muestra. Es clave, pues, la interpretación de resultados ante los datos normativos propios del contexto de referencia del sujeto evaluado (i.e., país, datos sociodemográficos). En este trabajo, con el objetivo de facilitar la ubicación de un sujeto dado respecto a su grupo sociodemográfico pertinente, se han presentado tablas con la distribución de las puntuaciones en percentiles. Tal y como se ha planteado al inicio de esta discusión, dadas las características de la muestra reclutada y del contexto sociodemográfico en el que se desarrolla la investigación, unido a la necesidad de dividir algunos grupos por género (dada la influencia significativa que ha demostrado tener ante algunas variables), algunas celdas resultan infrarepresentadas por lo que es esencial invitar a la cautela ante la valoración clínica que se realice. El hecho de que este test pretenda ser una ayuda diagnóstica para la distinción entre los problemas de memoria patológicos y los propios del envejecimiento normal, cobra especial relevancia ante esta situación.

El estudio de la estabilidad del test mediante la repetición de la prueba al cabo de un mes en un subgrupo de controles y el cálculo del CCI, permiten afirmar que el FCSRT presenta una muy buena fiabilidad test-retest.

2. Datos de Validación

Como medida de precisión diagnóstica del test se realizó el estudio de sensibilidad y especificidad y su representación en curvas ROC. La sensibilidad y la especificidad dependen del punto de corte empleado para definir los resultados positivos y negativos de una prueba; al cambiar el punto de corte, la sensibilidad aumenta mientras que la especificidad disminuye, o viceversa. Los conceptos de sensibilidad y especificidad permiten valorar la validez de una prueba diagnóstica, ya que proporcionan información acerca de la probabilidad de obtener un resultado concreto (positivo o negativo) en función de la verdadera condición del enfermo con respecto a la enfermedad. Sin embargo, cuando a un paciente se le realiza alguna prueba, a menudo se carece de información *a priori* de su verdadero diagnóstico y, entonces, la pregunta se plantea en sentido contrario: ante un resultado dado (positivo o negativo), ¿cuál es la probabilidad de que el paciente esté realmente enfermo o sano? Con los valores predictores se completa esta información (Altman y Martin Bland, 1994). El valor predictivo positivo (VPP) es la probabilidad de padecer la enfermedad si se obtiene un resultado positivo o anormal en el test y se estima, por tanto, a partir de la proporción de pacientes con un resultado positivo que resultaron estar enfermos. El valor predictivo negativo (VPN) es la probabilidad de que un sujeto con un resultado negativo o normal en la prueba esté realmente sano. Se estima dividiendo el número de verdaderos negativos entre el total de sujetos con un resultado negativo. Los valores de sensibilidad y especificidad, aunque definen la validez de la prueba diagnóstica, no proporcionan información relevante para tomar una decisión clínica ante un determinado resultado. Sin embargo, son propiedades intrínsecas a la prueba y definen su validez independientemente de cuál sea la prevalencia de la enfermedad en la población. Por el contrario, los valores predictores dependen en gran medida de la frecuencia de la enfermedad en la población objeto de estudio. Cuando la prevalencia es baja, un resultado negativo permitirá descartar la enfermedad con mayor seguridad, siendo así el VPN mayor, pero el VPP será bajo, ya que un resultado positivo no permitirá confirmar el diagnóstico. Inversamente, cuando la prevalencia es alta, un resultado positivo tiende a confirmar la presencia de la enfermedad. En el caso, pues, de querer comparar dos pruebas diagnósticas diferentes, o para extrapolar resultados de otros estudios a datos propios, los valores predictores no son índices útiles por su inevitable dependencia de la prevalencia de los trastornos. Ante estas situaciones, sería recomendable la determinación de otros índices de valoración, como la razón de probabilidad o el cociente de probabilidades (Dujardin, Van

der Ende, Van Gompel, Unger y Van der Stuyft, 1994), que miden cuánto más probable es un resultado concreto (positivo o negativo) según la presencia o ausencia de enfermedad. Ahora bien, cuando el resultado de una prueba no es necesariamente dicotómico (positivo o negativo), como es el caso que nos ocupa, la confirmación del diagnóstico, o el apoyo a su confirmación, se debe hacer a partir de un parámetro numérico. La generalización a estas situaciones se consigue mediante la elección de distintos valores de corte que permitan una clasificación dicotómica de los valores de la prueba según sean superiores o inferiores al valor elegido (i.e., punto de corte). En este caso se contará con un conjunto de pares de valores de sensibilidad y especificidad correspondientes a distintos niveles de decisión. Su representación gráfica es observable en la curva ROC. El término *Receiver Operating Characteristic Curve* proviene de la idea de que, dada la curva, el que la estudia (es decir, el receptor de la información) puede utilizar (u operar en) cualquier punto de la curva empleando el que considere como punto de corte más apropiado (Obuchowski, 2003). El área bajo dicha curva (ABC) se convierte así en el mejor indicador de la capacidad predictora del test, independientemente de la prevalencia de la enfermedad en la población de referencia y, en base al cual, se podrán establecer comparaciones entre diferentes pruebas diagnósticas (López de Ullibarri y Pita, 1998).

En este trabajo se ha realizado una selección de tres de las variables estudiadas del TRLSF para su representación en los gráficos ROC y los respectivos valores de sensibilidad y especificidad, así como de su valor predictivo positivo y negativo, para el punto de corte óptimo y para dos valores por encima y por debajo de éste. El disponer de esta información permite al lector escoger un punto de corte, más o menos restrictivo en cuanto a sensibilidad o especificidad, en función de las características concretas de valoración que precise. Las tres variables seleccionadas para el análisis de su valor diagnóstico ante los problemas de memoria derivados del envejecimiento normal o consecuentes a la presencia de DCL o EA son: la medida del recuerdo total en los tres ensayos (en este trabajo, RT), el recuerdo diferido total (RDT) y el índice de retención, reflejado por la proporción de recuerdo en diferido total respecto al recuerdo total en el tercer ensayo de aprendizaje (RDT/RT3). El criterio para esta elección de variables, lejos de ser arbitrario, responde a las conclusiones extraídas de diversos estudios sobre el TRLSF y el análisis de sus variables y su capacidad predictora para el deterioro cognitivo abocado a la demencia. Para la mayoría de autores, la variable de Recuerdo Total (RT) se erige en el indicador más efectivo de demencia (v.g., Grober y Buschke, 1987; Grober et al., 1988; Ergis et al.,

1994; Petersen et al., 1994; Tounsi et al., 1999). En este estudio, se destaca, asimismo, la especial relevancia de la variable RT como referente de puntuación global para el FCSRT. Por ello, para dicha variable, se ha calculado también el índice kappa, para así poder mostrar el grado de concordancia con el patrón oro del diagnóstico clínico. Para otros autores, sin embargo, el recuerdo diferido destaca como la medida más relevante para la detección temprana de la EA (Morris et al., 1989; Welsh et al., 1991), demostrándose la estabilidad de dicha medida en el envejecimiento normal (Petersen et al., 1992). El estudio de Klages et al. (2003) muestra la variable de recuerdo diferido libre como predictor más robusto del riesgo de EA en cinco años que la presencia de los alelos 3 ó 4 del gen de la ApoE. Por otro lado, el estudio del índice de retención ha sido considerado como altamente relevante para la distinción entre EA y envejecimiento normal (Petersen et al., 1994), no siendo aún patente en fases preclínicas de la enfermedad (Grober y Kawas, 1997). Aún así, existe controversia respecto a esta variable, tal vez condicionada por diferencias metodológicas en los distintos estudios (Robinson-Whelen y Storandt, 1992; Becker, Boller, Saxton y McGonigle-Gibson, 1987).

Aunque también son numerosos los trabajos que analizan el comportamiento del recuerdo libre ante las alteraciones aquí estudiadas (v.g., Grober y Buschke, 1987; Grober et al., 1988; Tuokko, Vernon-Wilkinson, Weir y Beattie, 1991; Grober y Kawas, 1997; Grober, Lipton, Hall y Cristal, 2000), suelen hacer referencia a su valor predictivo ante el riesgo de demencia. Este trabajo no tiene un diseño longitudinal, sino transversal, por lo que no ha lugar plantearse este extremo. No obstante, tampoco se ha procedido a su análisis detallado, en cuanto a su valor diagnóstico, por haberse optado por profundizar en las otras mencionadas variables, que incorporan la aportación del recuerdo facilitado, valor esencial del TRLSF y de su particularidad respecto a otros test de memoria. Además, secundando la noción de que el recuerdo libre subestima la capacidad de memoria tanto en sujetos sanos como con demencia (Buschke y Grober, 1986; Grober y Buschke, 1987; Grober et al., 1988) se ha considerado que, en el presente trabajo perdía aún más relevancia ya que, como se observa y se ha comentado, el RT obtiene unos valores finales considerablemente más bajos que en otras investigaciones, a pesar de ser la variable que refleja la capacidad mnésica de forma optimizada, al sumar el recuerdo libre más el facilitado. De forma global, observando los gráficos de puntuaciones medias, se hace patente una disminución de la efectividad del recuerdo facilitado a medida que el deterioro cognitivo avanza. Coherentemente con esta idea, diversos autores ya habían expuesto que mientras que la

alteración del recuerdo libre es un indicador bastante inespecífico, la alteración en el recuerdo facilitado parece mostrarse como un “marcador” más específico de la presencia de EA preclínica ((Tierney et al., 1996; Petersen et al., 1999). Incluso, para algunos investigadores, una menor sensibilidad a la codificación semántica constituye una de las características del déficit mnésico de la EA (Tounsi et al., 1999).

Las comparaciones entre grupos diagnósticos realizadas para cada una de las tres variables referidas son: controles *versus* DCL y EA; controles y DCL *versus* EA; controles *versus* DCL y controles *versus* EA. Por tanto, en función de entre qué grupos diagnósticos se pretenda discriminar, variará el punto de corte a tener en cuenta. Esta posibilidad de comparación múltiple entre distintos grupos diagnósticos supone una aportación novedosa respecto a anteriores investigaciones ya que sólo se suele comparar normalidad y demencia y/o normalidad y DCL. Según lo más habitual, en cada comparativa se selecciona el punto de corte más próximo a la esquina superior izquierda del gráfico, puesto que es el punto que resulta en el menor número de errores globales: falsos negativos + falsos positivos, aunque este criterio puede variarse en función de la aplicación clínica que se le quiera dar (i.e., en función de la prevalencia de una enfermedad, o de los “costes” que puedan derivarse de asumir la importancia atribuida a los falsos positivos o negativos). Es decir, la elección del punto de corte dista mucho de ser inamovible, por lo que siempre queda la puerta abierta a seleccionar valores más o menos restrictivos en función de los criterios clínicos y contextuales de cada caso.

La variable RT integra la suma del recuerdo libre y facilitado de los tres ensayos de aprendizaje, pudiendo obtener una puntuación máxima de 48 (lista de 16 palabras solicitada 3 veces). Como sucede con las otras dos variables, la curva más idónea se da en la discriminación entre controles y EA, donde, para el punto de corte considerado óptimo que, en este caso, es el 24, los valores de sensibilidad y especificidad son de 0.93 y 0.98, respectivamente, con un ABC de 0.98. Aún más importantes son los excelentes valores obtenidos para el valor predictivo positivo (VPP: 0.92) y para el valor predictivo negativo (VPN: 0.99) que estarían indicando que, de entre los sujetos que obtienen un valor positivo o anormal (en este caso por debajo de 24), el 92% realmente padecen la EA y, de entre los sujetos que puntúan por encima de 24, el 99% realmente no padecen la enfermedad. Además, la concordancia con el diagnóstico clínico es, para este punto de corte, de un valor kappa de 0.9, es decir, excelente. En otros estudios, llevados a cabo por autores

destacados en el desarrollo de este test, también se hallaron resultados excelentes para la variable de recuerdo total como discriminadora de demencia, con una clasificación correcta del 98% de los sujetos para un punto de corte de 43 (Grober y Buschke, 1987), o del 97% para el 44 como punto de corte, con valores de sensibilidad y especificidad de .94 y .99, respectivamente (Grober et al., 1988). Como se observa, existe una importante diferencia entre el punto de corte óptimo para la discriminación entre normalidad y demencia entre las distintas investigaciones. Tal diferencia puede deberse tanto a diferencias transculturales, lo que vendría a apoyar la idea de la crucial importancia de disponer de datos normativos propios para cada población (Anastasi, 1988; Peña-Casanova, 1998), como a lo anteriormente comentado respecto a la ausencia de un *efecto techo* para la variable RT en nuestra población, con sus posibles implicaciones positivas y negativas. Una explicación factible sobre la relevancia de esta variable, a partir de la revisión conceptual realizada al respecto, se centra en el proceso de codificación, puesto que los pacientes con EA no pueden codificar adecuadamente la información, a pesar de tratar de facilitárselo con descriptores semánticos (estrategia utilizada en el *TRLSF*), y obtienen menor beneficio de las claves semánticas durante la evocación, por lo que no parece que la causa principal del pobre rendimiento en aprendizaje sea un problema de acceso a la información.

La comparación entre otros grupos diagnósticos para la variable RT da lugar a otros puntos de corte considerados óptimos. Otro contraste entre normalidad y alteración es la comparativa entre controles y DCL. Aunque, en este caso, la curva ROC resultante no es tan idónea como en el caso anterior, no es desdeñable. Con un valor ABC de .87, para un punto de corte de 32 se obtienen valores de sensibilidad y especificidad de .71 y .87, respectivamente. El VPP es bajo (.56), mientras que el VPN es de .93. En este caso, además, la concordancia con el diagnóstico clínico es tan sólo moderada (kappa: .52). Si se analizan, conjuntamente, los resultados para esta comparativa con los obtenidos para el contraste entre controles y EA, se puede interpretar que aquellos sujetos que obtengan puntuaciones entre 24 y 32 para el RT, deberían ser objeto de un estudio especialmente detallado de sus capacidades mnésicas y cognitivas globales. Es decir, sujetos con puntuaciones superiores a 32, tienen una muy alta probabilidad de gozar de una memoria “sana”; con puntuaciones inferiores a 24, la probabilidad apuntaría altamente a sospecha de deterioro; y puntuaciones en el rango de 24 a 32 deberían ser objeto de un estudio detallado complementario. Así, no es de sorprender que los puntos de corte indicados para

discriminar entre controles *versus* DCL y EA, o entre controles y DCL *versus* EA, sean de 31 y 26, respectivamente, con aceptables valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN. Los valores para el ABC son indicativos de una alta precisión predictora ($>.90$), excepto para la curva de controles *versus* DCL, donde es moderada (.87), atendiendo a las consideraciones de Fischer et al. (2003).

El recuerdo diferido total (RDT) también muestra su mejor curva ROC en la comparación entre controles y EA. Con un ABC de .98 y la selección del 9 como punto de corte (recordemos que ahora es sobre un máximo posible de 16), se obtienen altos valores de sensibilidad (.93) y especificidad (.94), con adecuados VPP (78.2) y VPN (98.4). En otras investigaciones ya se había referido la capacidad discriminadora del recuerdo diferido para la EA, sugiriendo que esta variable y la de RT son las más relevantes para la distinción entre personas sanas y enfermas (Petersen et al., 1994) Otros autores (Degenszajn, Caramelli, Caixeta y Nitrini, 2001) refieren que las puntuaciones de aprendizaje (reflejada por el RT) y las de recuerdo diferido son igual de específicas en la distinción de enfermos de Alzheimer de controles, aunque la sensibilidad del recuerdo diferido es superior a la primera (en este trabajo son similares). Con menor contundencia, pero también resulta aceptable la consideración de un punto de corte de 11 en la discriminación entre controles y DCL, aunque es el mismo resultado seleccionado para el contraste entre controles *versus* DCL y EA conjuntamente. Es decir, ante puntuaciones inferiores a 11 en el RDT, se debe sospechar de algún grado de deterioro.

Resulta interesante el análisis de la variable RDT/RT3 que, recordemos, refleja un índice de retención de la información aprendida. Atendiendo a los criterios de selección de un punto de corte ante las curvas ROC, resulta que el que obtiene la representación óptima es siempre el mismo: 0.9 o, lo que es igual, una retención en diferido del 90% de la información almacenada. La diferencia entre los distintos contrastes diagnósticos se halla en los diferentes valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN resultantes. Los mejores valores se dan en la comparación entre controles y EA, no obstante, su ABC (.79) refleja una moderada precisión predictora. De estos datos se deriva la siguiente reflexión: se puede aceptar que, en el envejecimiento normal, es esperable una retención de entre el 90 y el 100% del material previamente aprendido, lo que concordaría con lo referido por otros autores, tanto respecto a la estabilidad de esta medida en el envejecimiento normal (Petersen et al., 1992; Ivnik et al., 1997), como a su capacidad discriminadora entre

controles y EA (Petersen et al., 1994), idea también referida en el estudio de Degenszajn, Caramelli, Caixeta y Nitrini (2001), que muestra que los pacientes con EA presentan una pérdida de información al comparar el material adquirido durante los ensayos de aprendizaje con el recuperado en evocación diferida. Por tanto, ante una retención de información inferior al 90% de lo previamente aprendido, es recomendable un estudio detallado de la memoria del sujeto en cuestión por sospecha de deterioro. No deja de ser, no obstante, una variable polémica en su interpretación. Algunos autores (Becker, Boller, Saxton y McGonigle-Gibson, 1987; Robinson-Whelen y Storandt, 1992) ponen en duda su fiabilidad en la discriminación entre normalidad y EA mientras que, otros (Grober y Kawas, 1997) apuntan que en fases preclínicas de la enfermedad no se aprecia un déficit de retención si las condiciones de aprendizaje son las óptimas y se facilitan de forma controlada pero, con el progreso de la enfermedad, según estos autores, la aparición de un déficit de retención es inevitable.

En resumen, las variables que analizan la capacidad diferida de recuperación (RDT), la proporción de retención del material aprendido (RDT/RT3), y la adquisición global de información verbal (RT) son las que, coherentemente con la literatura estudiada, más relevantes se muestran en el estudio de la memoria en el envejecimiento y en el DCL y la EA. Ahora bien, por tal de disponer de una puntuación global de referencia que, además, resuma la máxima capacidad de ejecución de un sujeto en el aprendizaje y recuerdo de una lista de palabras, se propone a tal efecto la variable RT.

3. Revisión de los Objetivos y las Hipótesis de Trabajo

Con el desarrollo del presente trabajo se han cumplido los dos objetivos planteados:

- 1) Obtener datos normativos para el *TRLSF* en población española para personas mayores de 49 años de edad, analizando la influencia de la edad, la escolaridad y el género en las distintas variables del test.
- 2) Analizar la validez discriminadora de dicha prueba como ayuda diagnóstica en la distinción de las alteraciones de memoria propias del envejecimiento normal, del deterioro cognitivo leve, y de la enfermedad de Alzheimer.

Con los resultados obtenidos se comprueban las hipótesis formuladas y se constata que los rendimientos de memoria verbal episódica, evaluados mediante la adaptación española del *TRLSF*, se ven afectados, en distinta medida, por la edad, la escolaridad y el género. Además, los resultados difieren de forma estadísticamente significativa entre los grupos diagnósticos estudiados: controles, deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer. Se corrobora pues, la tan extendida idea de que los factores sociodemográficos influyen en los rendimientos cognitivos (Heaton et al., 1986; Albert y Heaton, 1988; Kaufman, McLean y Reynolds, 1988). Por ello, los instrumentos de evaluación cognitiva deben estar adaptados a la población de referencia, deben estar normalizados y deben cumplir requisitos psicométricos (Anastasi, 1988). Se ha realizado una neta diferenciación entre los conceptos de normas comparativas y normas diagnósticas o de validación. Las normas comparativas aportan información sobre medias, desviaciones estándar y percentiles que permiten situar al paciente en relación con su grupo sociodemográfico (Lezak, 1995; et al., 2004; Peña-Casanova, 1991). Las normas diagnósticas pretenden establecer puntos de corte mediante el estudio de la mejor sensibilidad y especificidad y se consideran las probabilidades diagnósticas en función de distintos índices de prevalencia (Peña-Casanova, 2003; Sliwinski, Lipton, Buschke y Wasylshyn, 2003).

Así pues, se puede afirmar que el Test de Recuerdo Libre y Selectivamente Facilitado es una útil herramienta en la distinción entre envejecimiento normal, deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer, siendo su mayor potencial discriminatorio entre controles y pacientes con EA. Aún así, es importante recordar que las puntuaciones normativas y de validación de esta prueba no son más que una ayuda diagnóstica para la detección de

deterioro y que, un bajo rendimiento en esta prueba no puede ser tomado, de forma aislada, como indicativo de la existencia de demencia; se debe realizar un examen exhaustivo, atendiendo a numerosas variables clínicas.

4. Limitaciones del Estudio y Perspectivas de Futuro

Al extrapolar los resultados de esta investigación se debe prestar especial atención a la interpretación de los datos normativos en aquellos sujetos pertenecientes a los grupos sociodemográficos que en este trabajo han quedado infrarepresentados. La ampliación de sujetos en dichos grupos permitiría una interpretación de la distribución en percentiles mucho más fiable.

Por otro lado, la distinción entre deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer inicial es un tema polémico, ampliamente debatido en la literatura, como se ha expuesto en este trabajo. El TRLSF no aporta una distinción irrevocable al respecto, puesto que el diagnóstico debe ser realizado en base a una evaluación clínica exhaustiva, pero sí que resulta útil como orientación sobre la relevancia de los problemas de memoria, factor de queja recurrente tanto en el envejecimiento normal como en el patológico.

Probablemente, otra de las limitaciones o autocrítica a este estudio es el patrón tomado como referente de concordancia para determinar la validez de la prueba: el diagnóstico clínico. Mientras que para la EA puede ser un referente con contrastada solidez, la experiencia y la revisión bibliográfica demuestra que no es tan sostenible para el DCL, entidad que, aunque cada vez más definida, aún constituye un foco polémico y de difícil delimitación para muchos investigadores y profesionales sanitarios. Ello podría justificar que la concordancia de la puntuación total del TRLSF no sea tan buena como para la EA. Así, una perspectiva de investigación de futuro debería considerar la opción de contrastar la validez de la prueba frente a otras tareas de memoria y/o herramientas diagnósticas para los trastornos que nos ocupan.

El marco de investigación en el que se ubica este trabajo, el del estudio *Neuronorma.es* representa un amplio abanico de posibilidades de indagación acerca de la normalización y validación de instrumentos neurocognitivos en población española. En el momento de concluir la redacción de esta tesis, los bancos de datos ya han sido cerrados, albergando una cuantiosa información que está en vías de estudio y desarrollo, con el objetivo de difundir los resultados en publicaciones de interés internacional. De hecho, ya se encuentran en proceso de redacción dos artículos acerca de la normalización y validación del TRLSF. Una de las líneas de interés para profundizar en la utilidad del TRLSF está en

el estudio de sus correlaciones con los datos obtenidos del subestudio de resonancia magnética como, por ejemplo, con las volumetrías hipocámpicas.

Una de las proyecciones a corto plazo y, a su vez, uno de los objetivos del estudio global (*Neuronorma.es*) es analizar los datos recogidos sobre el retest al año y, en el caso de los sujetos con DCL, incluso a los dos años en muchos de ellos. Esto puede permitir detectar la posible inclusión de sujetos con deterioro preclínico en el grupo de controles, lo que podría haber hecho sobreestimar los efectos de las variables sociodemográficas. Aún así, hubiera sido muy interesante poder abarcar un largo estudio longitudinal, pero el objetivo con el que se propuso dicho retest fue planteado con fines de evaluación de validez de las pruebas sometidas a estudio, y no como seguimiento evolutivo de los sujetos. El coste económico e infraestructural que requieren este tipo de estudios obliga, desgraciadamente, a limitar el alcance de las investigaciones, aunque se sea muy consciente de las posibilidades de futuro, por las que hay que continuar luchando.

Las limitaciones y posibles proyecciones de este trabajo, en definitiva, están íntimamente relacionadas con las propias del estudio de la memoria ante la degradación que el envejecimiento y patologías relacionadas le infringen. Precisamente su complejidad y su carismática condición de mecanismo, aún en gran parte ignoto, suponen un atractivo incentivo para no cesar en la investigación sobre la memoria.

VI. CONCLUSIONES

- El *Test de Recuerdo Libre y Selectivamente Facilitado* es una prueba que surge de un procedimiento diferencial para el estudio de la memoria que trata de aislar los problemas puros de memoria de otras deficiencias del procesamiento cognitivo.
- Precisamente el hecho de surgir de un procedimiento, es decir, de una forma de evaluar, ha dado pie a la elaboración de múltiples versiones de pruebas y test, por lo que es muy importante prestar atención a la versión concreta empleada cuando se quieran realizar comparaciones entre estudios.
- Es evidente la influencia sociodemográfica en el rendimiento del TRLSF, aunque las distintas características estudiadas tienen una repercusión de distinta intensidad y no todas las variables del test se ven afectadas de la misma forma:
 - Edad: demuestra una influencia estadísticamente significativa en todas las variables de la prueba, excepto en RDT/RT3, sugiriendo que el envejecimiento no repercute en la capacidad de retención del material aprendido, aunque el aprendizaje inicial sí pueda verse mermado.
 - Escolaridad: su influencia es estadísticamente significativa en todas las variables del test. En la variable RDT/RT3 sólo es influenciado por la escolaridad superior.
 - Género: ha demostrado tener una influencia estadísticamente significativa sólo ante variables que dependen, exclusivamente, de la capacidad de recuerdo libre, favoreciendo a la condición femenina. Tal vez las mujeres sean capaces de elaborar mejores estrategias de evocación libre de la información (sin ayudas), siendo su capacidad de registro y mantenimiento de la información igual que la de los hombres.
- La capacidad de retención de información o, lo que es lo mismo, la tasa de olvido (aquí representada por la variable RDT/RT3) muestra una relativa indemnidad a las características sociodemográficas. Se sugiere, pues, que la volubilidad de la memoria en el envejecimiento es especialmente evidente en las fases de adquisición y aprendizaje, mientras que es esperable una retención de entre el 90 y el 100% de lo previamente aprendido.
- Se evidencia que el Recuerdo Libre subestima la capacidad del almacén mnésico, puesto que se observa un incremento medio del 30% de la recuperación de información tras ofrecer el Recuerdo Facilitado. Aún así, en este trabajo no se produce el efecto techo, clásicamente observado en otras investigaciones. Si ello debe ser considerado una ventaja o un inconveniente de esta adaptación, debería ser objeto de una más amplia y

detallada investigación pero, lo que sí indica, indiscutiblemente, es la necesidad de recurrir a las adaptaciones y normalizaciones desarrolladas específicamente para la población contextual de los sujetos a quienes se evalúa.

- El FCSRT presenta una muy buena fiabilidad test-retest.
- Las variables de Recuerdo Diferido Total, índice de retención y Recuerdo Total son las propuestas, en consonancia con la literatura al respecto, como las mejores predictoras de demencia, destacándose la variable RT como referente de la puntuación global del test.
- En este trabajo se sugieren unos puntos de corte orientativos para la discriminación entre las distintas condiciones analizadas pero es clave recordar que la elección concreta del punto de corte debe ser consecuente con un criterio clínico.
- La mayor capacidad discriminadora del TRLSF se da en la comparación entre controles y EA donde, el sugerido punto de corte de 24 para la variable RT muestra unos excelentes parámetros psicométricos: sensibilidad: .93; especificidad: .98; ABC: .98; VPP: .92; VPN: .99; kappa: .9.
- Los pacientes con EA no pueden codificar adecuadamente la información, a pesar de tratar de facilitárselo con descriptores semánticos (estrategia utilizada en el *TRLSF*), y obtienen menor beneficio de las claves semánticas durante la evocación, por lo que no parece que la causa principal del pobre rendimiento en aprendizaje sea un problema de acceso a la información, sino de codificación de la misma.
- El Recuerdo Diferido Total también demuestra su mayor capacidad de discriminación entre controles y EA, sugiriéndose el 9 como punto de corte, con buenos valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN.
- A pesar de despertar polémica en su interpretación, según se desprende de la literatura al respecto, el índice de retención refleja una moderada precisión predictora de demencia. Se sugiere que, ante una retención de información inferior al 90%, se realice un estudio detallado de la memoria del sujeto en cuestión por sospecha de deterioro.
- La menor potencia discriminadora entre controles y pacientes con DCL alimenta la idea de que la progresión del envejecimiento normal al patológico pasa, en la mayoría de ocasiones, por un terreno de difícil delimitación fronteriza que, a menudo, se solapa con los extremos de las influencias sociodemográficas en la cognición. Dado que el deterioro cognitivo no es una entidad sólida ni responde a una unívoca descripción, es

fundamental hacer un buen uso de las herramientas diagnósticas de apoyo, siempre atendiendo al criterio clínico y a la individualidad de cada sujeto.

- Con los resultados obtenidos en esta investigación y con la experiencia adquirida con las numerosas evaluaciones realizadas se corrobora el fundamento del procedimiento que sustenta el TRLS: es necesario un aprendizaje controlado con un recuerdo facilitado efectivo para distinguir los déficit de memoria genuinos, debidos a la alteración de los procesos específicos de la memoria, de los déficit debidos a alteración en otros procesos cognitivos, como la atención, que pueden limitar la memorización.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adam, S., Van der Linden, M., Poitrenaud, J., Kalafat, M., et les membres du GREMEM (2004). L'épreuve de rappel indicé à 48 items (RI-48). En: M. Van der Linden, S. Adam, A. Agniel, M.C. Baisset (eds.). L'évaluation des troubles de la mémoire: Présentation des quatre tests de mémoire épisodique (avec leur étalonnage). Marseille: Solal.
- Aggarwal, N.T., Wilson, R.S., Beck, T.L., Bienias, J.L., y Bennett, D.A. (2005). Mild cognitive impairment in different functional domains and incident Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 76, 1479-1484.
- Aggleton, J.P. y Brown, M.W. (1999). Episodic memory, amnesia, and the hippocampal-anterior thalamic axis. *The Behavioral and Brain Sciences*, 22, 425-444.
- Albert, M.S. (1988). Cognitive function. En: M. Albert y M. Moss (Eds.), *Geriatric Neuropsychology* (pp. 35-53). New York: Guilford Press.
- Albert, M.S. (1996). Cognitive and neurobiologic markers of early Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93, 13547-13551.
- Albert, M. y Heaton, R.K. (1988). Intelligence testing. In: M. Albert y M. Moss (Eds.), *Geriatric Neuropsychology* (pp. 13-32). New York: Guilford Press.
- Altman, D.G., y Martin Bland, J. (1994). Statistics notes: diagnostic tests 2: predictive values. *British Medical Journal*, 309, 102.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Amieva, H., Carcaillon, L., L'Alzit-Schuermans, P.R., Millet, X., Dartigues, J.F., y Fabrigoule, C. (2007). Test de rappel libre/rappel indicé à 16 items: norms en population générale chez des sujets âgés issues de l'étude des 3 Cités. *Revue Neurologique*, 163, 205-221.
- Anastasi, A. (1988). *Psychological Testing* (6th ed.). New York: Macmillan.
- Armstrong, R.A. (2005). Is there a spatial association between senile plaques and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease?. *Folia Neuropathologica*, 43, 133-138.
- Arnáiz, E., y Almkvist, O. (2003). Neuropsychological features of mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavica. Supplementum*, 179, 34-41.
- Arriagada, P.V., Growdon, J.H., Hedley-Whyte, T., y Hyman, B.T. (1992). Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. *Neurology*, 42, 631-639.
- Arriagada, P.V., Marzloff, K., y Hyman, B.T. (1992). Distribution of Alzheimer-type pathologic changes in nondemented elderly individuals matches the pattern in Alzheimer's disease. *Neurology*, 42, 1681-1688.

- Atkinson, R.C. y Shiffrin, R.M. (1968). Human memory: A proposed system and its control processes. En: K.W. Spence (Ed.). *The Psychology of learning and motivation: Advances in research and theory*. (Vol.2, pp. 89-115). New York: Academic Press.
- Bachevalier, J., Parkinson, J.K., y Mishkin, M. (1985). Visual recognition in monkeys: effects of separate versus combined transection of fornix and amygdalofugal pathways. *Experimental Brain Research*, 57, 554-561.
- Bäckman, L. (1989). Varieties of memory compensation by older adults in episodic remembering. En: L.W. Poon, D.C. Rubin y B.A. Wilson (Eds.). *Everyday Cognition in Adulthood and Late Life* (pp. 509-544). Cambridge: Cambridge University Press.
- Bäckman, L. y Small, B.J. (1998). Influences of cognitive support on episodic remembering: tracing the process of loss from normal aging to Alzheimer's disease. *Psychology and Aging*, 13, 267-276.
- Bäckman, L., Small, B.J., y Fratiglioni, L. (2001). Stability of the preclinical episodic memory deficit in Alzheimer's disease. *Brain*, 124, 96-102.
- Baddeley, A.D. (1986). *Working Memory*. Oxford: Clarendon Press.
- Baddeley, A.D. (1995). The psychology of memory. En: A.D. Baddeley, B.A. Wilson y F.N. Watts (Eds.). *Handbook of Memory Disorders* (pp. 3-25). Chichester, England: John Wiley y Sons Ltd.
- Baddeley, A. D. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory?. *Trends in Cognitive Sciences*, 11, 417-423.
- Baddeley, A.D., Papagno, C., y Vallar, G. (1998). When long-term learning depends on short-term storage. *Journal of Memory and Language*, 27, 586-595.
- Baddeley, A.D. y Warrington, E.K. (1970). Amnesia and the distinction between long and short-term memory. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 9, 176-189.
- Badía, X. Salamero, M., y Alonso, J. (1999). *La medida de la salud. Guía de escalas de medición en español* (2ª ed.). Barcelona: Edimac.
- Barbizet, J. (1969). Psychophysiological mechanisms of memory. En: P.J. Vinken y G.W. Bruyn (Eds). *Handbook of Clinical Neurology*. (Vol. 3, pp. 258-267). Amsterdam: Elsevier Science.
- Baskin, D.S., Browning, J.L., Pirozzolo, F.J., Korporaal, S., Baskin, J.A., y Appel, S.H. (1999). Brain choline acetyltransferase and mental function in Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 56, 1121-1123.
- Bauer, R.M., Grande, L., y Valenstein, E. (2003). Amnesic Disorders. En: K.M. Heilman y E. Valenstein (Eds.). *Clinical Neuropsychology* (4th ed., pp. 495-573). New York: Oxford University Press.
- Bechterew, W. von (1900). Demonstration eines Gehirns mit Zerstörung der vorderen und inneren Theile der Hirnrinde beider Schläfenlappen. *Neuron Zentbl*, 19, 990-991. Citado por: Mesulam, M.M. (1998). From sensation to cognition. *Brain*, 121, 1013-1052.

- Becker, J.T., Boller, F., Saxton, J., y McGonigle-Gibson, K.L. (1987). Normal rates of forgetting of verbal and non-verbal material in Alzheimer's disease. *Cortex*, 23, 59-72.
- Bell, B.D. y Davies, K.G. (1998). Anterior temporal lobectomy, hippocampal sclerosis, and memory: recent neuropsychological findings. *Neuropsychology Review*, 8, 25-41.
- Bell, B.D., Fine, J., Dow, C., Seidenberg, M., y Hermann, B.P. (2005). Temporal lobe epilepsy and the Selective Reminding Test: The conventional 30-minute delay suffices. *Psychological Assessment*, 17, 103-109.
- Belmont, J.M. y Butterfield, E.C. (1977). The instructional approach to cognitive research. En: R.V. Kail y J.V. Hagen (Eds.). *Perspectives on the Development of Memory and Cognition* (pp. 473-481). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Bennett, D.A., Schneider, J.A., Arvanitakis, Z., Kelly, J.F., Aggarwal, N.T., Shah, R.C., y Wilson, R.S. (2006). Neuropathology of older persons without cognitive impairment from two community-based studies. *Neurology*, 66, 1837-1844.
- Benson, D.F. y Geschwind, N. (1967). Shrinking retrograde amnesia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 30, 539-544.
- Bermejo, F. (2001). La epidemiología de la enfermedad de Alzheimer. En: R. Fernández-Ballesteros y J. Díez-Nicolás (Coord.). Libro blanco sobre la enfermedad de Alzheimer y trastornos afines. Vol. I. (pp. 59-87). Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Bird, M. y Luszcz, M. (1991). Encoding specificity, depth of processing, and cued recall in Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 13, 508-520.
- Bischkopf, J., Busse, A., y Angermeyer, M.C. (2002). Mild cognitive impairment. A review of prevalence, incidence and outcome according to current approaches. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 106, 403-414.
- Blackford, R.C. y La Rue, A. (1989). Criteria for diagnosing age-associated memory impairment: proposed improvement from the field. *Developmental Neuropsychology*, 5, 295-306.
- Blennow, K., Bogdanovic, N., Alafuzoff, I., Ekman, R., y Davidsson, P. (1996). Synaptic pathology in Alzheimer's disease: Relation to severity of dementia, but not to senile plaques, neurofibrillary tangles, or the ApoE4 allele. *Journal of Neural Transmission*, 103, 603-618.
- Blesa, R., Pujol, M., Aguilar, M., Santacruz, P., Bertran-Serra, I., Hernández, G., Sol, J.M., y Peña-Casanova, J. (2001). Clinical validity of the "mini-mental state" for Spanish Speaking communities. *Neuropsychologia*, 39: 1150-1157.
- Boake, C. (2000). Edouard Claparède and the Auditory Verbal Learning Test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 22, 286-292.
- Boeve, B., McCormick, J., Smith, G., Ferman, T., Rummans, T., Carpenter, R., Ivnik, E., Kokmen, E., Tangalos, S., Knopman, E.C., y Petersen, R. (2003). Mild cognitive impairment in the oldest old. *Neurology*, 60, 477-480.

- Bohm, P., Peña-Casanova, J., Aguilar, M., Hernández, G., Sol, J.M., Blesa, R., y grupo NORMACODEM (1998). Clinical validity and utility of the interview for deterioration of daily living in dementia for Spanish-speaking communities. *International Psychogeriatrics*, 1, 261-270.
- Bondi, M.W., Salmon, D.P., Kaszniak, A.W. (1996). The neuropsychology of dementia. En: I. Grant y K.M. Adams (Eds.). *Neuropsychological Assessment of Neuropsychiatric Disorders* (pp. 164-199). 2nd ed. New York: Oxford University Press.
- Bopp, K.L. y Verhaeghen, P. (2005). Aging and verbal memory span: a meta-analysis. *Journal of Gerontology: Psychological Sciences*, 60B, 223-233.
- Bowen, J., Teri, L., Kukull, W., McCormick, W., McCurry, S.M., y Larson, E.B. (1997). Progression to dementia in patients with isolated memory loss. *The Lancet*, 349, 763-765.
- Boyle, P.A., Wilson, R.S., Aggarwal, N.T., Tang, Y., y Bennet, D.A. (2006). Mild cognitive impairment: risk of Alzheimer disease and rate of cognitive decline. *Neurology*, 67, 441-445.
- Braak, H. y Braak, E. (1985). On areas of transition between entorhinal allocortex and temporal isocortex in the human brain. Normal morphology and lamina-specific pathology in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica (Berlin)*, 68, 325-332.
- Braak, H. y Braak, E. (1988). Neuropil threads occur in dendrites of tangle-bearing nerve cells. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 14, 39-44.
- Braak, H. y Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica (Berlin)*, 82, 239-259.
- Bruscoli, M. y Lovestone, S. (2004). Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies. *International Psychogeriatrics*, 16, 129-140.
- Burkart, M., y Heun, R. (2000). Psychometric analysis of the selective reminding procedure in a sample from the general elderly population. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 11, 74-80.
- Burke, D.M. y Light, L.L. (1981). Memory and aging: the role of retrieval processes. *Psychological Bulletin*, 90, 513-546.
- Burke, D.M. y Mackay, D.G. (1997). Memory, language and aging. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B: Biological Sciences*, 352, 1845-1856.
- Buschke H. (1973) Selective reminding for analysis of memory and learning. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 12, 543-550.
- Buschke, H. (1974). Spontaneous remembering after recall failure. *Science*, 184, 579-581.
- Buschke, H. (1984). Control of cognitive Processing. En: L.R. Squire y N. Butters (Eds.). *Neuropsychology of Memory*. New York: The Guilford Press.

- Buschke, H. (1984b). Cued recall in amnesia. *Journal of Clinical Neuropsychology*, 6, 433-440.
- Busse, A., Bischkopf, J., Riedel-Heller, S.G., y Angermeyer, M.C. (2003a). Mild cognitive impairment: prevalence and incidence according to different diagnostic criteria. Results of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA75+). *British Journal of Psychiatry*, 182, 449-454.
- Busse, A., Bischkopf, J., Riedel-Heller, S.G., y Angermeyer, M.C. (2003b). Leipzig Longitudinal Study of the Aged LEILA75+. Mild cognitive impairment: prevalence and predictive validity according to current approaches. *Acta Neurologica Scandinavica*, 108, 71-81.
- Buschke, H. y Fuld P.A. (1974). Evaluating storage, retention and retrieval in disordered memory and learning. *Neurology* 24, 1019-1025.
- Buschke, H. y Grober, E. (1986). Genuine memory deficits in age-associated memory impairment. *Developmental Neuropsychology*, 2, 287-307.
- Buschke, H., Sliwinski, M.J., Kuslansky, G., y Lipton, R.B. (1997). Diagnosis of early dementia by the Double Memory Test: Encoding specificity improves diagnostic sensitivity and specificity. *Neurology*, 48, 989-997.
- Busse, A., Hensel, A., Gühne, U., Angermeyer, M.C., y Riedel-Heller, S.G. (2006). Mild cognitive impairment: long-term course of four clinical subtypes. *Neurology*, 67, 2176-2185.
- Butters, N., Delis, D.C., y Lucas, J.A. (1995). Clinical assessment of memory disorders in amnesia and dementia. *Annual Review of Psychology*, 46, 493-523.
- Campo, P., Morales, M. (2004). Normative data and reliability for a Spanish version of the verbal Selective Reminding Test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19, 421-435.
- Campo, P., Morales, M., y Juan-Malpartida, M. (2000). Development of two Spanish versions of the verbal Selective Reminding Test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 22, 279-285.
- Carlesimo, G.A., Fadda, L., Bonci, A., y Caltagirone, C. (1993). Differential rates of forgetting from long-term memory in Alzheimer's and multi-infarct dementia. *International Journal of Neuroscience*, 73 (1-2), 1-11.
- Cerhan, J.H., Ivnik, R.J., Smith, G.E., Machulda, M.M., Boeve, B.F., Knopman, D.S., Petersen, R.C., y Tangalos, E.G. (2007). Alzheimer's disease patients' cognitive status and course years prior to symptom recognition. *Neuropsychology, development and cognition. Section B, Aging, neuropsychology and cognition.*, 14, 227-235.
- Cermak, L.S. (1997). A positive approach to viewing processing deficit theories of amnesia. *Memory*, 5, 89-98.
- Chen, P., Ratcliff, G., Belle, S.H., Cauley, J.A., DeKosky, S.T., y Ganguli, M. (2000). Cognitive tests that best discriminate between presymptomatic AD and those who remain nondemented. *Neurology*, 55, 1847-1853.

- Chiarello, C. y Hoyer, W.J. (1988). Adult age differences in implicit and explicit memory: time course and encoding effects. *Psychology and Aging*, 3, 358-366.
- Christensen, H., Kopelman, M.D., Stanhope, N., Lorentz, L., y Owen, P. (1998). Rates of forgetting in Alzheimer dementia. *Neuropsychologia*, 36, 547-557.
- Coen, R.F., Kinsella, A., Lambe, R., Kenny, M., y Darragh, A. (1990). Creating equivalent word lists for the Buschke Selective Reminding Test. *Human Psychopharmacology*, 5, 47-51.
- Cohen, N.J., Ryan, J., Hunt, C., Romine, L., Wszalek, T., y Nash, C. (1999). Hippocampal system and declarative (relational) memory; summarizing the data from functional neuroimaging studies. *Hippocampus*, 9; 83-98.
- Coppenhaver, B.R., Rabin, L.A., Saykin, A.J., Roth, R.M., Wishart, H.A., Flashman, L.A., Santulli, R.B., McHugh, T.L., Mamourian, A.C. (2006). The fornix and mammillary bodies in older adults with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and cognitive complaints: A volumetric MRI study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 147, 93-103.
- Corder, E.H., Saunders, A.M., Strittmatter, W.J., Schmechel, D.E., Gaskell, P.C., Small, G.W., Roses, A.D., Haines, J.L., y 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.
- Corey-Bloom, J., Thal, L.J., Galasko, D., Folstein, M., Drachman, D., Raskind, M., y Lanska, M.D. (1995). Diagnosis and evaluation of dementia. *Neurology*, 45, 211-218.
- Corkin, S. (2002). What's new with the amnesia patient H.M.?. *Nature Reviews*, 3, 153-160.
- Craik, F.I.M. (1986). A functional account of age differences in memory. En: F. Klix y H. Hagendorf (Eds.). *Human Memory and Cognitive Capabilities, Mechanisms and Performances* (409-422). North Holland: Elsevier.
- Craik, F.I.M. (1991). Memory in normal aging. En: T. Yanagihara y R.C. Petersen. *Memory Disorders. Research and Clinical Practice* (pp. 347-367). New York: Marcel Dekker, Inc.
- Craik, F.I.M. (2002). Cambios en la memoria humana relacionados con la edad. En: D. Park y N. Schwarz (Eds.). *Envejecimiento Cognitivo* (pp. 77-93) (1ª reimpresión de la 1ª ed. en español; A. Suengas y M. Balinchón, Trans.). Madrid: Editorial Médica Panamericana. (Trabajo original publicado en 2000).
- Craik, F.I.M., Anderson, N.D., Kerr, S.A., y Li, KZH (1995). Memory changes in normal ageing. En: A.D. Baddeley, B.A. Wilson, y F.N. Watts (Eds.). *Handbook of Memory Disorders* (pp. 211-241). Chichester, England: John Wiley y Sons Ltd.
- Craik, F.I.M. y Jennings, J.M. (1992). Human memory. En: F.I.M. Craik, T.A. Salthouse (Eds.). *The Handbook of Aging and Cognition*. (pp. 51-110). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.

- Craik, F.I.M. y Lockhart, R.S. (1972). Levels of processing: a framework for memory research. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 11, 671-684.
- Craik, F.I.M. y Salthouse, T.A. (1992). *The Handbook of Aging and Cognition*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Crook, T. H., 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 a National Institute of Mental Health work group. *Developmental Neuropsychology*, 2, 261-276.
- Cruts, M., Van Duijn, C.M., Backhovens, H., Van den Broeck, M., Wehnert, A., Serneels, S., Sherrington, R., Hutton, M., Hardy, J., St. George-Hyslop, P.H., Hofman, A., y Van Broeckhoven, C. (1998). Estimation of the genetic contribution of presenilin-1 and -2 mutations in a population-based study of presenile Alzheimer disease. *Human Molecular Genetics*, 7, 43-51.
- Cummings, J.L. y Mega, M.S. (2003). *Neuropsychiatry and Behavioral Neuroscience*. New York: Oxford University Press.
- Dalla Barba, G. y Rieu, D. (2001). Differential effects of aging and age-related neurological diseases on memory systems and subsystems. En: F. Boller y S.F. Cappa (Eds.). *Handbook of Neuropsychology* (2nd Ed., Vol. 6) (pp. 97-118). Amsterdam: Elsevier Science.
- Daly, E., Zaitchik, D., Copeland, M., Schmahmann, J., Gunther, J., Albert, M. (2000). Predicting conversion to Alzheimer Disease using standardized clinical information. *Archives of Neurology*, 57, 675-680.
- Davis, D.G., Schmitt, F.A., Wekstein, D.R., and Markesbery, W.R. (1999). Alzheimer neuropathologic alterations in aged cognitively normal subjects. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 58, 376-388.
- Degenszajn, J., Caramelli, P., Caixeta, L., y Nitrini, R. (2001). Encoding process in delayed recall impairment and rate of forgetting in Alzheimer's disease. *Arq Neuropsiquiatr*, 59, 171-174.
- DeKosky, S.T., y Scheff, S.W. (1990). Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: correlation with cognitive severity. *Annals of Neurology*, 27, 457-464.
- Delacourte, A., David, J.P., Sergeant, N., Buée, L., Wattez, A., Vermersch, P., Ghzali, F., Fallet-Bianco, C., Pasquier, F., Lebert, F., Petit, H., y DiMenza, C. (1999). The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology*, 52, 1158-1165.
- Delay, J. y Brion, S. (1969). *Le Syndrome de Korsakoff*. Paris: Masson y Cie.
- Delis, D.C. (1989). Neuropsychological assessment of learning and memory. In F. Boller, y J. Grafman (Eds.). *Handbook of Neuropsychology* (Vol. 3, pp. 3-33). Amsterdam: Elsevier Science Publishers.

- Delis, D.C., Kaplan, E., Kramer, J.H., y Ober, B.A. (2000). *California Verbal Learning Test. Second Edition (CVLT-II)*. San Antonio: The Psychological Corporation.
- Delis, D.C. y Kramer JH. (2000). Advances in the neuropsychological assessment of memory disorders. In F. Boller y J. Grafman (Eds.), *Handbook of Neuropsychology* (2nd ed., Vol. 2, pp. 25-47). Amsterdam: Elsevier Science Publishers.
- Delis, D.C., Kramer, J.H., Kaplan, E., y Ober, B.A. (1987). *The California Verbal Learning Test*. New York: The Psychological Corporation.
- Del Ser, T. y Muñoz, D. (2003). *Versión Española del 7-Minute Screen*. Madrid: Janssen-Cilag.
- Desai, A. y Grossberg, G.T. (2005). Diagnosis and treatment of Alzheimer's disease. *Neurology*, 64, S34-S39.
- Devenny, D.A., Zimmerli, E.J., Kittler, P., y Krinsky-McHale, S.J. (2002). Cued recall in early-stage dementia in adults with Down's syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 46, 472-483.
- Díez-Nicolás, J., y Fernández-Ballesteros, R. (2001). El envejecimiento de la población española. En: R. Fernández-Ballesteros y J. Díez-Nicolás (Coord.). Libro blanco sobre la enfermedad de Alzheimer y trastornos afines. Vol. I. (pp. 15-32). Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Doménech, J.M. (2002). *Fundamentos de diseño y estadística*. Barcelona: Signo.
- Drachman, D.A. (2006). Aging of the brain, entropy, and Alzheimer disease. *Neurology*, 67, 1340-1352.
- Drachman, D. y Leavitt, J. (1974). Human memory and the cholinergic system. *Archives of Neurology*, 30, 113-121.
- Du, A.T., Schuff, N., Zhu, X.P., Jagust, W.J., Miller, B.L., Reed, B.R., Kramer, J.H., Mungas, D., Yaffe, K., Chui, H.C., y Weiner, M.W. (2003). Atrophy rates of entorhinal cortex in AD and normal aging. *Neurology*, 60, 481-486.
- Dubois, B. y Albert, M.L. (2004). Amnesic MCI or prodromal Alzheimer's disease?. *Lancet Neurology*, 3, 246-248.
- Dujardin, B., Van der Ende, J., Van Gompel, A., Unger, J.P., y Van der Stuyft, P. (1994). Likelihood ratios: a real improvement for clinical decision making?. *European Journal of Epidemiology*, 10, 29-36.
- Duyckaerts, C. (2004). Looking for the link between plaques and tangles. *Neurobiology of Aging*, 25, 735-739.
- Ebbinghaus, H. (1913). *Memory. A Contribution to Experimental Psychology*. New York: Teachers College, Columbia University. (Edición original: Ebbinghaus, H. (1885). *Über das Gedchtnis. Untersuchungen zur experimentellen Psychologie*. Leipzig: Duncker y Humblot.). (Citado por: Wozniak, R. H. (1999). *Introduction to Memory, Hermann Ebbinghaus (1885-1913)*. Classics in Psychology, 1855-1914: Historical Essays. Bristol,

UK: Thoemmes Press. [disponible en internet, recuperado por última vez el 8 de febrero de 2008: <http://psychclassics.yorku.ca/Ebbinghaus/index.htm>].

Ebly, 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, 612-219.

Eichenbaum, H. (2001). The long and winding road to memory consolidation. *Nature Neuroscience*, 4, 1057-1058.

Einstein, G., y Hunt, R.R. (1980). Levels of processing and organization: Additive effects of individual item and relational processing. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*, 6, 588-598.

Elias, M.F., Beiser, A., Wolf, P.A., Au, R., White, R.F., y D'Agostino, R.B. (2000). The preclinical phase of Alzheimer Disease. A 22-year prospective study of the Framingham cohort. *Archives of Neurology*, 57, 808-813.

Ergis, A.M., Van der Linden, M., y Deweer, B. (1994). L'exploration des troubles de la mémoire épisodique dans la maladie d'Alzheimer débutante au moyen d'une épreuve de rappel indicé. *Revue de Neuropsychologie*, 4, 47-68.

Erickson, R.C. y Scott, M.L. (1977). Clinical memory testing: A review. *Psychological Bulletin*, 84, 1130-1149.

Etienne, P., Robitaille, Y., Wood, P., Gauthier, S., Nair, N.P., Quirion, R. (1986). Nucleus basalis neuronal loss, neuritic plaques and choline acetyltransferase activity in advanced Alzheimer's disease. *Neuroscience*, 19, 1279-1291.

Farrer, L.A., Cupples, L.A., Haines, J.L., Hyman, B., Kukull, W.A., Mayeux, R., Myers, R.H., Pericak-Vance, M.A., Risch, N., y van Duijn, C.M. (1997). Effects of age, sex and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer disease meta-analysis consortium. *The Journal of the American Medical Association*, 278, 1349-1356.

Feldman, H.H., Jacova, C. (2005). Mild Cognitive Impairment. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 13, 645-655.

Fischer, J.E., Bahcmann, L.M., y Jaeschke, R. (2003). A reader's guide to the interpretation of diagnostic test properties: clinical example of sepsis. *Intensive Care Medicine*, 29, 1043-1051,

Fischer, P., Gatterer, G., Simanyi, M., Jellinger, K., Marterer, A., Danielczyk, K., y Danielczyk, W. (1990). Memory deficits in advanced Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission. Parkinson's Disease and Dementia Section*, 2, 59-70.

Fischer, P., Jungwirth, S., Zehetmayer, S., Weissgram, S., Hoenigschnabl, S., Gelpi, E., Krampla, W., y Tragl, K.H. (2007). Conversion from subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer dementia. *Neurology*, 68, 288-291.

- Flavell, J.H. (1970). Developmental studies of mediated memory. En: H. Reese y L. Lipsett (Eds.). *Advances in Child Development and Behavior* (Vol. 5, 182-211). New York: Academic Press.
- Fletcher, J.M., Page, J.B., Francis, D.J., Copeland, K., Naus, M.J., Davis, C.M., Morris, R., Karsukopf, D., y Satz, P. (1996). Cognitive correlates of long-term cannabis use in Costa Rican men. *Archives of General Psychiatry*, *53*, 1051-1057.
- Fletcher, P.C. y Henson, N.A. (2001). Frontal lobes and human memory. Insights from functional neuroimaging. *Brain*, *124*, 849-881.
- Fletcher, P.C., Shallice, T., y Dolan, R.J. (1998). The functional role of prefrontal cortex in episodic memory. I. Encoding. *Brain*, *121*, 1239-1248.
- Fletcher, P.C., Shallice, T., Frith, C.D., Frackowiak, R.S.J., y Dolan, R.J. (1998). The functional roles of prefrontal cortex in episodic memory. II. Retrieval. *Brain*, *121*, 1249-1256.
- Flicker, C., Ferris, S.H., y Reisberg, B. (1991). Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology*, *41*, 1006-9.
- Francis, P.T., Palmer, A.M., Snape, M., y Wilcock, G.K. (1999). The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *66*, 137-147.
- Fratiglioni, L., Launer, L.J., Andersen, K., Breteler, M.M., Copeland, J.R., Dartigues, J.F., Lobo, A., Martínez-Lage, J.M., Soinien, H., Hofman, A. (2000). Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*, *54*, (11 Suppl. 5), S10-S15.
- Fuld, P.A. (1980). Guaranteed stimulus processing in the evaluation of memory and learning. *Cortex*, *16*, 255-271.
- Fuld, P.A., Masur, D.M., Blau, A.D., Crystal, H., y Aronson, M.K. (1990). Object memory evaluation for prospective detection of dementia in normal functioning elderly: predictive and normative data. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *12*, 520-528.
- Gabrieli, J.D.E (1998). Cognitive neuroscience of human memory. *Annual Review of Psychology*, *49*, 87-115.
- Ganguli, M., Dodge, H.H., Shen, C., y DeKosky, S.T. (2004). Mild cognitive impairment, amnesic type. An epidemiologic study. *Neurology*, *63*, 115-121.
- Gastaut, H. y Lammers, H.J. (1961). *Les Grades Activités du Rhinencéphale. Vol. I. Anatomie du Rhinencéphale*. Paris: Masson et Cie, éditeurs.
- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R.C., Ritchie, K., Broich, K., Belleville, S., Brodaty, H., Bennet, D., Chertkow, H., Cummings, J.L., Feldman, H., Ganguli, M., Hampel, H., Scheltens, P., Tierney M.C., Whitehouse, P., y Winblad, B., on behalf of the participants of the International Psychogeriatric Association Expert Conference on mild cognitive impairment (2006). Mild Cognitive Impairment. *The Lancet*, *367*, 1262-1270.

- Geslani, D.M., Tierney, M.C., Herrmann, N., y Szalai, J.P. (2005). Mild cognitive impairment: an operational definition and its conversion rate to Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 19, 383-389.
- Geula, C., y Mesulam, M-M. (1989). Cortical cholinergic fibers in aging and Alzheimer's disease: a morphometric study. *Neuroscience*, 33, 469-481.
- Gigi, A., Schnaider-Beeri, M., Davidson, M., y Prohovnik, I. (1999). Validation of a Hebrew selective reminding test. *The Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences*, 36, 11-17.
- Glennner, G.G. y Wong, C.W. (1984). Alzheimer's disease and Down's syndrome: sharing of a unique cerebrovascular amyloid fibril protein. *Biochemical and biophysical research communications*, 122, 1131-1135.
- Golomb, J., Kluger, A., Garrard, P., y Ferris, S. (2001). *Clinician's Manual on Mild Cognitive Impairment*. London: Science Press.
- Gorelick, P.B. (2004). Risk factors for vascular dementia and Alzheimer disease. *Stroke*, 35, 2620-2622.
- Graf, P. (1990). Life-span changes in implicit and explicit memory. *Bulletin of the Psychonomic Society*, 28, 353-358.
- Graham, J.E., Rocwood, K., Beattie, B.L., Eastwood, R., Gauthier, S., Tuokko, H., y McDowell, I. (1997). Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *The Lancet*, 349, 1793-1796.
- Gramunt-Fombuena, N. (2004). *Memoria y envejecimiento. Datos normativos preliminares de la versión española del Test de Recuerdo Libre y Selectivamente Facilitado*. Trabajo de Investigación del Programa de Doctorado en Psicología. Universitat Ramon Llull, Barcelona.
- Gramunt-Fombuena, N., Peña-Casanova, J., Molinuevo, J.L., Aguilar, M., Blesa, R., Antúnez C., Barquero, M., Fernández, M., Frank, A., Martínez-Parra, C., Robles, A., por el grupo *Neuronorma.es*. (2006). *Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT). Normative data for Spanish version in Spanish population*. Póster presentado en el 2nd Meeting of the European Societies of Neuropsychology. Toulouse.
- Green, J.D., y Hodges, J.R. (1996). The fractionation of remote memory. Evidence from a longitudinal study of dementia of Alzheimer type. *Neuropsychologia*, 34, 537-551.
- Greenaway, M.C., Lacritz, L.H., Binegar, D., Weiner, M.F., Lipton, A., y Munro Cullum, C. (2006). Patterns of verbal memory performance in mild cognitive impairment, Alzheimer disease, and normal aging. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 19, 79-84.
- Grober, E. y Buschke, H. (1987). Genuine memory deficits in dementia. *Developmental Neuropsychology*, 3, 13-36.
- Grober, E., Buschke, H., Crystal, H., Bang, S., y Dresner, R. (1988). Screening for dementia by memory testing. *Neurology*, 38, 900-903.

- Grober, E., Gitlin, H., Bang, S., y Bushcke, H. (1992). Implicit and explicit memory in young, old and demented adults. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 14, 298-316.
- Grober, E. y Kawas, C. (1997). Learning and retention in preclinical and early Alzheimer's disease. *Psychology and Aging*, 1, 183-188.
- Grober, E., Lipton, R.B., Hall, C., y Crystal, H. (2000). Memory impairment on free and cued selective reminding predicts dementia. *Neurology*, 54, 827-832.
- Grober, E., Lipton, R.B., Katz, M., y Sliwinski, M.N. (1998). Demographic influences on Free and Cued Selective Reminding performance in older persons. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20, 221-226.
- Grober, E., Merling, A., Heimlich, T., y Lipton, B. (1997). Free and Cued Selective Reminding in the Elderly. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 19, 643-654.
- Guillozet, A.L., Weintraub, S., Mash, D.C., y Mesulam, M.M. (2003). Neurofibrillary tangles, amyloid, and memory in aging and mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 60, 729-736.
- Haist, F., Gore, J.B., y Mao, H. (2001). Consolidation of human memory over decades revealed by functional magnetic resonance imaging. *Nature Neuroscience*, 4, 1139-1145.
- Hanley, J.A., y McNeil, B.J. (1982). The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*, 143, 29-36.
- Hannay, H.J. y Levin, H.S. (1985). Selective Reminding Test: An examination of the equivalence of four forms. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 7, 251-263.
- Hardy, J. (1997). Amyloid, the presenilins and Alzheimer's disease. *Trends in Neurosciences*, 20, 154-159.
- Hardy, J. (2006). Has the amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease been proved?. *Current Alzheimer Research*, 3, 71-73.
- Hardy, J., Higgins, G.A. (1992). Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*, 256, 184-185.
- Haroutunian, V., Purohit, D., Perl, D.P., Marin, D., Khan, K., Lantz M., Davis, K.L., and Mohs, R.C. (1999). Neurofibrillary tangles in nondemented elderly subjects and mild Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 56, 713-718.
- Hart, R.P., Kwentus, J.A., Hamer, R.M., y Taylor, J.R. (1987). Selective reminding procedure in depression and dementia. *Psychology and Aging*, 2, 111-115.
- Heaton, R.K., Grant, I., y Matthews, C.G. (1986). Differences in neuropsychological test performance associated with age, education, and sex. In: I. Grant y K. Adams (Eds.). *Neuropsychological assessment of neuropsychiatric disorders* (pp. 100-120). New York: Oxford.

- 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 the 2000 census. *Archives of Neurology*, 60, 1119-1122.
- Hedden, T. y Gabrieli, J.D.E. (2004). Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nature Reviews, Neuroscience*, 5, 87-96.
- Heindel, W.C., Salmon, D.P., Shults, C.W., Walicke, P.A., y Butters, N. (1989). Neuropsychological evidence for multiple implicit memory systems: a comparison of Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's disease patients. *The Journal of Neuroscience*, 9, 582-587.
- Helkala, E.L., Laulumaa, V., Soininen, H., y Riekkinen, P.J. (1988). Recall and recognition memory in patients with Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Annals of Neurology*, 24, 214-217.
- Helkala, E.L., Laulumaa, V., Soininen, H., y Riekkinen, P.J. (1989). Different error pattern of episodic and semantic memory in Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Neuropsychologia*, 27, 1241-1248.
- Hill, R.D., Stigsdotter Neely, A., y Bäckman, L. (1997). Predictors of change on the Fuld Object Memory Evaluation in a two-year longitudinal study of optimally healthy very old adults. *Aging and Mental Health*, 1, 140-148.
- Hodges, J.R. (1998). The amnesic prodrome of Alzheimer's disease. *Brain*, 121, 1601-1602.
- Hodges, J.R. (2006). Alzheimer's centennial legacy: origins, landmarks and the current status of knowledge concerning cognitive aspects. *Brain*, 129, 2811-2822.
- Howieson, D.B. y Lezak, M.D. (1995). Separating memory from other cognitive problems. En: A.D. Baddeley, B.A. Wilson y F.N. Watts (Eds.). *Handbook of Memory Disorders* (pp. 411-426). Chichester, England: John Wiley y Sons Ltd.
- 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: the journal of mental science*, 140, 566-572.
- Hulette, C.M., Welsh-Bohmer, K.A., Murray, M.G., Saunders, A.M., Mash, D.C., y McIntyre L.M. (1998). Neuropathological and neuropsychological changes in "normal" aging: evidence for preclinical Alzheimer disease in cognitively normal individuals. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 57, 1168-1174.
- Hunt, R.R. y Seta, C. (1984). Category size effects in recall: The roles of relational and individual item information. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*, 8, 81-87.
- Hutchinson, A.D. y Mathias, 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.

- Ivanoiu, A., Adam, S., Van der Linden, M., Salmon, E., Juillerat, A-C., Mulligan, R., Seron, X. (2005). Memory evaluation with a new cued recall test in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Journal of Neurology*, 252, 47-55.
- Ivnik, R., Smith, G., Lucas, J., Tangalos, E., Kokmen, E., y Petersen, R. (1997). Free and Cued Selective Reminding Test: MOANS norms. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 19, 676-691.
- Jacobs, D.M., Sano, M., Dooneief, G., Marder, K., Bell, K.L., y Stern, Y. (1995). Neuropsychological detection and characterization of preclinical Alzheimer's disease. *Neurology*, 45, 957-962.
- Jagust, W., Gitcho, A., Sun, F., Kuczynski, B., Mungas, D., y Haan, M. (2006). Brain imaging evidence of preclinical Alzheimer's disease in normal aging. *Annals of Neurology*, 59, 673-681.
- James, W. (1890). *Principles of Psychology*. New York: Holt.
- Jicha, G.A., Parisi, J.E., Dickson, D.W., Johnson, K., Cha, R., Ivnik, R.J., Tangalos, E.G., Boeve, B.F., Knopman, D.S., Braak, H., Petersen, R.C. (2006). Neuropathologic outcome of mild cognitive impairment following progression to clinical dementia. *Archives of Neurology*, 63, 674-681.
- Johns, C.A., Greenwald, B.S., Mohs, R.C., y Davis, K.L. (1983). The cholinergic treatment strategy in ageing and senile dementia. *Psychopharmacology Bulletin*, 19, 185-197.
- Katzman, R., Terry, R., DeTeresa, R., Brown, T., Davies, P., Fuld, P., Renbing, X., y 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.
- Kaufer, D.I. y Cummings, J.L. (1997). Dementia and Delirium: an overview. En: T.E. Feinberg y M.J. Farah (Eds.). *Behavioral Neurology and Neuropsychology* (pp.499-520). New York: McGraw Hill.
- Kaufman, A.S., McLean, J.E., y Reynolds, C.R. (1988). Sex, race, residence, region, and education differences on the 11 WAIS-R subtests. *Journal of Clinical Psychology*, 44, 231-248.
- Kilpatrick, C., Murrie, V., Cook, M., Andrewes, D., Desmond, P., Hopper, J. (1997). Degree of left hippocampal atrophy correlates with severity of neuropsychological deficits. *Seizure*, 6, 213-218.
- Kivipelto, M., Helkala, E.-L., Aníñen, T., Laakso, M.P., Hallikainen, M., Albainen, K., Soininen, H., Tuomilehto, J., y Nissinen, A. (2001). Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment. A population-based study. *Neurology*, 56, 1683-1689.
- Kivipelto, M., Ngandu, T., Fratiglioni, L., Viitanen, M., Kâreholt, I., Winblad, B., Helkala, E.-L., Tuomilehto, J., Soininen, H., y Nissinen, A. (2005). Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer Disease. *Archives of Neurology*, 62, 1556-1560.

- Klages, J.D., Fisk, J.D., y Rockwood, K. (2005). APOE genotype, vascular risk factors, memory test performance and the five-year risk of vascular cognitive impairment or Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 20, 292-297.
- Klatzky, R.L. (1982). *Human Memory* (2nd ed.). San Francisco: W.H. Freeman.
- Kobasigawa, A. (1977). Retrieval strategies in the development of memory. En: R.V. Kail y J.W. Hagen (Eds.). *Perspectives on the Development of Memory and Cognition*. Hillsdale, N.J.: Erlbaum.
- Kolers, P.A. (1973). Remembering operations. *Memory and Cognition*, 1, 347-355.
- Kopelman, M.D. (1985). Rates of forgetting in Alzheimer-type dementia and Korsakoff's syndrome. *Neuropsychologia*, 23, 623-638.
- Kopelman, M.D. y Kapur, N. (2001). The loss of episodic memories in retrograde amnesia: single-case and group studies. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, 356, 1409-1421.
- Kral, V.A. (1962). Senescent forgetfulness: benign and malignant. *The Canadian Medical Association Journal*, 86, 257-260.
- Kramer, J.H., Delis, D.C., Kaplan, E. (1988). *The California Discourse Memory Test*. New York: The Psychological Corporation.
- Kruman, I.I., Kumaravel, T.S., Lohani, A., Pedersen, W.A., Cutler, R.G., Kruman, Y., Haughey, N., Lee, J., Evans, M., y Mattson, M.P. (2002). Folic acid deficiency and homocysteine impair DNA repair in hippocampal neurons and sensitiza them to amyloid toxicity in experimental models of Alzheimer's Disease. *The Journal of Neuroscience*, 22, 1752-1762.
- Kukull, W.A., Higdon, R., Bowen, J.D., McCormick, W.C., Teri, L., Schellenberg, G.D., Van Belle, G., Jolley, L., y Larson, E.B. (2002). Dementia and Alzheimer disease incidence. A prospective cohort study. *Archives of Neurology*, 59, 1737-1746.
- Larrabee, G.J., Trahan, D.E., y Levin, H.S. (2000). Normative data for a six-trial administration of the Verbal Selective Reminding Test. *The Clinical Neuropsychologist*, 14, 110-118.
- Larrieu, S., Letenneur, L., Orgogozo, J.M., Fabrigoule, C., Amieva, H., Le Carret, N., Barberger-Gateau, P., y Dartigues, J.F. (2002). Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology*, 59, 1594-1599.
- LaRue, A., D'Elia, L.F., Clark, E.O., Spar, J.E., y Jarvik, L.F. (1986). Clinical tests of memory in dementia, depression, and healthy aging. *Journal of Psychology and Aging*, 1, 69-77.
- Laws, S.M., Hone, E., Gandy, S., y Martins R.N. (2003). Expanding the association between the APOE gene and the risk of Alzheimer's disease: possible roles for APOE promoter polymorphisms and alterations in APOE transcription.

- Letenneur, L., Launer, L.J., Andersen, M., Dewey, M.E., Ott, A., Copeland, J.R.M., Dartigues, J-F., Kragh-Sorensen, P., Baldereschi, M., Brayne, C., Lobo, A., Martínez-Lage, J.M., Stijnen, T., y Hofman, A., for the EURODEM Incidence Research Group. (2000). Education and the risk for Alzheimer's disease: sex makes a difference. EURODEM pooled analyses. *American Journal of Epidemiology*, 151, 1064-1071.
- Levy, R. on behalf of the Working Party of the International Psychogeriatric Association in collaboration with the World Health Organization (1994). Aging-associated cognitive decline. *International Psychogeriatrics*, 6, 63-68.
- Lezak, M.D. (1995). *Neuropsychological Assessment* (3rd ed.). New York: Oxford University Press.
- Lezak, M.D., Howieson, D.B. y Loring, D.W. (2004) *Neuropsychological Assessment* (4th, ed.). New York: Oxford University Press.
- Li, Y-M., Xu, M., Lai, M-T., Huang, Q., Castro, J.L., DiMuzio-Mower, J., Harrison, T., Lellis, C., Nadin, A., Neduvelil, J.G., Bruce, R., Sardana, M.K., Shearman, M.S., Smith, A.L., Shi, X-P., Yin, K-C., Shafer, J-A., y Gardell, S.J. (2000). Photoactivated γ -secretase inhibitors directed to the active site covalently label presenilin 1. *Nature*, 405, 689-694.
- Light, L.L. (1991). Memory and aging: Four hypotheses in search of data. *Annual Review of Psychology*, 42, 333-376.
- Light, L.L. (1992). The organization of memory in old age. En: F.I.M. Craik, T.A. Salthouse (Eds.). *The Handbook of Aging and Cognition*. (pp. 111-165). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Light, L.L. y Burke, D.M. (1988). Patterns of language and memory in old age. En: L.L. Light y D. M. Burke. (Eds.). *Language, Memory and Aging* (pp. 244-271). New York: Cambridge University Press.
- Light, L.L. y Singh, A. (1987). Implicit and explicit memory in young and older adults. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 13, 531-541.
- Light, L.L., Singh, A., y Capps, J.L. (1986). Dissociation of memory and awareness in young and older adults. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 8, 62-74.
- Lishman, W.A. (1987). *Organic Psychiatry* (2nd ed.). Oxford: Blackwell Scientific Publications.
- Lobo, A., Launer, L.J., Fratiglioni, L., Andersen, K., Di Carlo, A., Breteler, M.M., Copeland, J.R., Dartigues, J.F., Jagger, C., Martínez-Lage, J.M., Soininen, H., y Hofman, A. (2000). Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*, 54 (11 Suppl. 5), S4-S9.
- Locascio, J.J., Growdon, J.H., y Corkin, S. (1995). Cognitive test performance in detecting, staging, and tracking Alzheimer's disease. *Archives of Neurology*, 52, 1087-1099.

- López, O.L., y Becker, J.T. (2004). The natural history of Alzheimer's disease. En: R. Morris y J. Becker. *Cognitive Neuropsychology of Alzheimer's Disease* (2nd ed.) (pp. 47-61). New York: Oxford University Press.
- López, O.L., y DeKosky, S.T. (2003). Neuropatología de la enfermedad de Alzheimer y del deterioro cognitivo leve. *Revista de Neurología*, 37, 155-163.
- López, O.L., Jagust, W.J., DeKosky, S.T., Becker, J.T., Fitzpatrick, A., Dulberg, C., Breitner, J., Lyketsos, C., Jones, B., Kawas, C., Carlson, M., y Kuller, L.H. (2003). Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study. Part I. *Archives of Neurology*, 60, 1385-1389.
- López de Ullibarri Galparsoro, I., y Pita Fernández, S. (1998). Curvas ROC. *Cadernos de Atención Primaria*, 5, 229-235.
- López-Pousa, S., Vilalta-Franch, J., Llinàs-Regla, J., Garre-Olmo, J., y Román, G.C. (2004). Incidente of dementia in a rural community in Spain: The Girona cohort study. *Neuroepidemiology*, 23, 170-177.
- Loring, D.W. y Papanicolaou, A.W. (1987). Memory assessment in neuropsychology: Theoretical consideration and practical utility. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 9, 340-358.
- Luchsinger, J.A., Reitz, C., Honig, L.S., Tang, M-X., Shea, S., y Mayeux, R. (2005). Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology*, 65, 545-551.
- Luchsinger, J.A., Tang, M.X., Shea, S., y Mayeux, R. (2002). Caloric intake and the risk of Alzheimer Disease. *Archives of Neurology*, 59, 1258-1263.
- Luis, C.A., Loewenstein, D.A., Acevedo, A., Barrer, W.W., y Duara, R. (2003). Mild cognitive impairment. Directions for future research. *Neurology*, 61, 438-444.
- Malec, J.R., Ivnik, y G., Smith. (1993). Neuropsychology and normal aging: clinicians' perspective. En: R. Parks, R. Zec y R. Wilson (Eds.) *Neuropsychology of Alzheimer's Disease and Related Dementias* (pp. 81-111). New York: Oxford University Press.
- Manzano-Palomo, S., De la Morena-Vicente, M.A., y Barquero, M.S. (2006). Neurotransmisores en la enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurología*, 42, 350-353.
- Markesbery, W.R., Schmitt, F.A., Kryscio, R.J., Davis, D.G, Smith, C.D., y Wekstein, D.R. (2006). Neuropathologic substrate of mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 63, 38-46.
- Martin, R.C., Annis, S.M., Darling, L.Z., Wadley, V., Harrell, L., y Marson, D.C. (2003). Loss of calculation abilities in patients with mild and moderate Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 60, 1585-1589.
- Martínez-Lage, J.M. y Moya-Molina, M.A. (2002). Enfermedad de Alzheimer. En: Segovia de Arana, J.M. y Mora-Teruel, F (Eds.). *Enfermedades neurodegenerativas* (pp. 53-69). Madrid: Farmaindustria.

- Martínez-Lage, J.M., Muñoz, D., Barquero-Jiménez, M.S., Peña-Casanova, J., Blesa-González, R., Ferrer-Abizanda, I., y Pascual-Millán, L.F. (2002). Enfermedad de Alzheimer. En: Grupo de Estudio de Neurología de la Conducta y Demencias. Sociedad española de Neurología. *Guías en demencias. Conceptos, criterios y recomendaciones para el estudio del paciente con demencia*. (pp. 41-63). (Ed. Revisada). Barcelona: Masson.
- Masur, D.M., Fuld, P.A., Blau, A.D., Thal, L.J., Levin, H.S., Aronson, M.K. (1989). Distinguishing normal and demented elderly with the selective reminding test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 11,615-630.
- Masur, D.M., Sliwinski, M., Lipton, R.B., Blau, A.D., y Crystal, H.A. (1994). Neuropsychological prediction of dementia and the absence of dementia in healthy elderly persons. *Neurology*, 44, 1427-1432.
- Mattson, M.P., Chan, S.L., y Duan, W. (2002). Modification of brain aging and neurodegenerative disorders by genes, diet, and behavior. *Physiological Reviews*, 82, 637-672.
- Mattson, M.P., Shea, T.B. (2003). Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends in Neuroscience*, 26: 137-146.
- Maurer, K. y Maurer, U. (2006). *Alzheimer. La vida de un médico. La historia de una enfermedad*. (J.J. Ruiz-Ezquerro, trads.). España: Díaz de Santos (Obra original publicada en 1998).
- Maurer, K., Volk, S., y Gerbaldo, H. (1997). Auguste D and Alzheimer's Disease. *Lancet*, 349, 1546-1549.
- Mayeux, R., Saunders, A.M., Shea, S., Mirra, S., Evans, D., Roses, A.D., Hyman, B.T., Crain, B., Tang, M-X., y Phelps, C.H., for the Alzheimer's Disease Centers Consortium on Apolipoprotein E and Alzheimer's Disease (1998). Utility of the apolipoproteína E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease. *The New England Journal of Medicine*, 338, 506-511.
- McGaugh, J.L. y Dawson, R.G. (1971). Modification of memory storage processes. *Behavioral Science*, 16, 45-63.
- McKahn, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., y Stadlan, E.M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34, 939-944.
- Mesulam, M.M. (1985). *Principles of Behavioral Neurology*. Philadelphia: Davis Company.
- Mesulam, M.M. (1998). From sensation to cognition. *Brain*, 121, 1013-1052.
- Mesulam, M.M., Shaw, P., Mash, D., y Weintraub, S. (2004). Cholinergic nucleus basalis tauopathy emerges early in the aging-MCI-AD continuum. *Annals of Neurology*, 55, 815-828.

- Miller, G.A. (1956). The magical number seven, plus or minus two: some limits on our capacity for processing information. *Psychological Review*, 63, 81-97.
- Milner, B. (1959). The memory defect in bilateral hippocampal lesions. *Psychiatric Research Reports*, 11, 43-58.
- Milner, B. (1966). Amnesia following operation on the temporal lobes. En: C.W.M. Whitty y O.L. Zangwill (Eds.). *Amnesia*. London: Butterworths.
- Mirra, S.S., McKeel, H.D., Sumi, S.M., Crain, B.J., Brownlee, L.M., Vogel, F.S., Hughes, J.P., Van Belle, G., Berg, L., and participating CERAD neuropathologists. (1991). The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD): Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, 41, 479-486.
- Mishkin, M. (1978). Memory in monkeys severely impaired by combined but not separate removal of the amygdala and hippocampus. *Nature*, 273, 297-298.
- Mishkin, M. (1982). A memory system in the monkey. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, 298, 85-95.
- Mitrushina, M.N., Boone, K.B., y D'Elia L.F. (1999). Handbook of Normative Data for Neuropsychological Assessment. New York: Oxford University Press.
- Morris, J.C., Heyman, A., Mohs, R.C., Hughes, J.P., Van Belle, G., Fillenbaum, G., Mellits, E.D., y Clark, C. (1989). The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, 39, 1159-1165.
- Morris, J.C., Storandt, M., Miller, J.P., McKeel, D.W., Price, J.L., Rubin, E.H., y Berg, L. (2001). Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer Disease. *Archives of Neurology*, 58, 397-405.
- Moscovitch, M. y Winocur, G. (1992). The neuropsychology of memory and aging. En: F.I.M. Craik, T.A. Salthouse (Eds.). *The Handbook of Aging and Cognition*. (pp. 315-372). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Moss, M.B., Albert, M.S., Butters, N., y Payne (1986). Differential patterns of memory loss among patients with Alzheimer's disease, Huntington's disease and alcoholic Korsakoff's syndrome. *Archives of Neurology*, 43, 239-246.
- Nadel, L. y Moscovitch M. (1997). Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Current Opinion in Neurobiology*, 7, 217-227.
- Naveh-Benjamin, M., Guez, J., y Shulman, S. (2004). Older adult's associative deficit in episodic memory: assessing the role of decline in attentional resources. *Psychonomic Bulletin Review*, 11, 1067-1073.
- Nebes, R.D. (1997). Alzheimer's Disease: Cognitive Neuropsychological Aspects. En: T.E. Feinberg y M.J. Farah (Eds.). *Behavioral Neurology and Neuropsychology* (pp. 545-569). New York: McGraw Hill.

- Neugroschl, J., y Davis, K.L. (2002). Biological markers in Alzheimer Disease. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 10, 660-677.
- Nilsson, L.G. (2003). Memory function in normal aging. *Acta Neurologica Scandinavica. Supplementum*, 179, 7-13.
- Norman, D.A. y Shallice T. (1986). Attention to action: willed and automatic control of behavior. En: R.J. Davidson, G.E. Swartz y D. Shapiro (Eds.). *Consciousness and Self-Regulation. Advances in Research and Theory* (pp. 1-18). New York: Plenum Press.
- Norman, M.A., Evans, J.D., Miller, S.W., y Heaton, R.K. (2000). Demographically corrected norms for the California Verbal Learning Test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 22, 80-94.
- Nussbaum, R.L., y Ellis, C.E. (2003). Genomic medicine. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *The New England Journal of Medicine*, 348, 1356-1364.
- Obuchowski, N.A. (2003). Receiver Operating Characteristic curves and their use in radiology. *Radiology*, 229, 3-8.
- O'Connell, M.E. y Tuokko, H. (2002). The 12-item Buschke Memory Test: appropriate for use across levels of impairment. *Applied Neuropsychology*, 9, 226-233.
- Olaisen, B., Teisberg, P., y Gedde-Dahl, T. Jr. (1982). The locus for apolipoprotein E (apoE) is linked to the complement component C3 (C3) locus on chromosome 19 in man. *Human Genetics*, 62, 233-236.
- O'Rourke, D.M., Saykin, A.J., Gilhool, J.J., Harley, R., O'Connor M.J., y Sperling, M.R. (1993). Unilateral hemispheric memory and hippocampal neuronal density in temporal lobe epilepsy. *Neurosurgery*, 32, 574-581.
- Ortega-Aznar, A. (2007). Alzheimer y Demencias. Banco de Imágenes. En *Timely Topics in Medicine*. Prous Science. Recurso electrónico. Dirección: www.ttmed.com
- Page, S., y Fletcher, T. (2006). Auguste D. One hundred years on: "The person" not "the case". *Dementia*, 5, 571-583.
- Panza, F., D'Introno, A., Colacicco, A.M., Capurso, C., Del Parigi, A., Caselli, R.J., Pilotto, A., Argentieri, G., Scapicchio, P.L., Scafato, E., Capurso, A., y Solfrizzi, V. (2005). Current epidemiology of mild cognitive impairment and other predementia syndromes. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 13, 633-644.
- Papez, J.W. (1937). A proposed mechanism of emotion. *Archives of Neurology and Psychiatry*, 38, 725-744.
- Park, S.H., Goo, J.M., y Jo, C-H. (2004). Receiver Operating Characteristic (ROC) curve: practical review for radiologists.
- Parkin, A.J. (2000). The structure and mechanisms of memory. En: B. Rapp (Ed.). *The Handbook of Cognitive Neuropsychology. What Deficits Reveal about the Human Mind* (pp. 399-422). Philadelphia: Psychology Press.

- Parkin, A.J. y Leng, N.R.C. (1993). *Neuropsychology of the Amnesic Syndrome*. Hove, UK: Lawrence Erlbaum.
- Parkinson, S.R. (1982). Performance deficits in short-term memory tasks. En: L.S. Cermak (Ed.). *Human Memory and Amnesia* (pp. 77-96). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Parkinson, S.R., Lindholm, J.M., e Inman, V.W. (1982). An analysis of age differences in immediate recall. *Journal of Gerontology*, 37, 425-431.
- Pennanen, C., Kivipelto, M, Tuomainen, S., Hartikainen, P., Hänninen, T., Laakso, M.P., Hallikainen, M., Vanhanen, M., Nissinen, A., Helkala, L., Vainio, P., Vanninen, R., Partanen, K., y Soininen, H. (2004). Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early Ad. *Neurobiology of Aging*, 25, 303-310.
- Peña-Casanova, J. (1991). *Programa integrado de exploración neuropsicológica, "Test Barcelona"*. Normalidad, semiología y patología neuropsicológicas. Barcelona: Masson.
- Peña-Casanova, J. (1998). La exploración neurocognitiva formal. Técnicas e interpretación. En: L.F. Pascual Millán, M.S. Barquero Jiménez y C. Carnero Pardo (Eds.). *I Curso de Neurología de la Conducta y Demencias. Noviembre 1998*. Madrid: Sanidad y Ediciones.
- Peña-Casanova, J. (1999). *Enfermedad de Alzheimer. Del diagnóstico a la terapia: conceptos y hechos. Activemos la Mente* (Vol. 1). Barcelona: Fundació La Caixa.
- Peña-Casanova, J. (2003). *Demencias. Protocolo de estudio y criterios diagnósticos para una medicina basada en la evidencia*. Barcelona: Temis Network.
- Peña-Casanova, J., Monllau, A., y Gramunt-Fombuena, N. (2007). La psicometría de las demencias a debate. *Neurología*, 22, 301-311.
- Perlmutter, M. (1978). What is memory aging the aging of?. *Developmental Psychology*, 14, 330-345.
- Perry, R.J., y Hodges, J.R. (2000). Differentiating frontal and temporal variant frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *Neurology*, 54, 2277-2284.
- Petersen, R.C. (2000). Mild cognitive impairment: transition between aging and Alzheimer's disease. *Neurología*, 15, 93-101.
- Petersen, R.C. (2003). Conceptual Overview. En: R.C. Petersen (ed.). *Mild Cognitive Impairment. Aging to Alzheimer's Disease* (pp.1-14). New York: Oxford University Press.
- Petersen, R.C., Doody, A., Mohs, R.C., Morris, P.V., Rabins, K., Ritchie, M., Rossor L.T., y Winblad B. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 58, 1985-1992.
- Petersen, R.C., Parisi, J.E., Dickson, D.W., Johnson, K.A., Knopman, D.S., Boeve, B.F., Jicha, G.A., Ivnik, R.J., Smith, G.E., Tangalos, E.G., Braak, H., y Kokmen, E. (2006). Neuropathologic features of amnesic mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 63, 665-672.

- Petersen, R.C., Smith, G.E., Ivnick, R.J., Kokmen, E., y Tangalos, E.G. (1994). Memory function in very early Alzheimer's disease. *Neurology*, 44, 867-872.
- Petersen, R.C., Smith, G.E., Kokmen, E., Ivnick, R.J., y Tangalos, E.G. (1992). Memory function in normal aging. *Neurology*, 42, 396-401.
- Petersen, R.C., Smith, G.E., Waring, S.C., Ivnik, R.J., Kokmen, E., y Tangalos, E.G. (1997). Aging, memory, and mild cognitive impairment. *International Psychogeriatrics*, 9, Suppl. 1, 65-69.
- Petersen, R.C., Smith, G.E., Waring, S.C., Ivnick, R.J., Tangalos, E.G., y Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56, 303-308.
- Petersen, R.C. y Weingartner, H. (1991). Memory Nomenclature. En: T. Yanagihara y R. C. Petersen (Eds.). *Memory Disorders. Research and Clinical Practice* (pp. 9-20). New York: Marcel Dekker, Inc.
- Pillon, B., Deweer, B., Agid, Y., y Dubois, B. (1993). Explicit memory in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases. *Archives of Neurology*, 50, 374-379.
- Piolino, P., Desgranges, B., Belliard, S., Matuszewski, V., Lalevée, C., De La Sayette, V., y Eustache, F. Autobiographical memory and autoegetic consciousness: triple dissociation in neurodegenerative diseases. *Brain*, 126, 2203-2219.
- Poirier, J., Davignon, J., Bouthillier, D., Kogan, S., Bertrand, P., y Gauthier, S. (1993). Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer's disease. *The Lancet*, 342, 8873, 697-699.
- Portet, F., Ousset, P.J., Visser, P.J., Frisoni, G.B., Nobili, F., Scheltens, Ph., Vellas, B., Touchon, J., the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease (EADC). (2006). *Journal of Neurology, Neurosurgery y Pshyciatry*, 77, 714-718.
- Powell, D. (1994). *Profiles in Cognitive Aging*. Cambridge, MA: Harvard University Press.
- Price, J.L., Ko, A.I., Wade, M.J., Tsou, S.K., McKeel, D.W., y Morris, J.C. (2001). Neuron number in the entorhinal cortex and CA1 in preclinical Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 58, 1395-1402.
- Rabinowitz, J.C. (1984). Aging and recognition failure. *Journal of Gerontology*, 39, 65-71.
- Ravaglia, G., Forti, P., Maioli, F., Martelli, M., Servadei, L., Brunetti, N., Pantieri, G., y Mariani, E. (2006). Conversion of mild cognitive impairment to dementia: predictive role of mild cognitive impairment subtypes and vascular risk factors. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 21, 51-58.
- Ravaglia, G., Forti, P., Maioli, F., Martelli, M., Servadei, L., Brunetti, N., Porcellini, E., y Licastro, F. (2005). Homocysteine and folate as risk factors for dementia and Alzheimer disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 82, 636-643.

- Reisberg, B. (1983). Clinical presentation, diagnosis, and symptomatology of age-associated cognitive decline and Alzheimer's disease. In: B. Reisberg (Ed.). *Alzheimer's disease. The standard reference*. (pp. 173-187). New York: The Free Press.
- Reisberg, B. (1988). Functional Assessment Staging (FAST). *Psychopharmacology Bulletin*, 24, 653-659.
- Reisberg, B. (2006). Diagnostic criteria in dementia: a comparison of current criteria, research challenges and implications for DSM-V. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 19, 137-146.
- Reisberg, B. y Ferris, S.H. (1988). Brief Cognitive Rating Scale (BCRS). *Psychopharmacology Bulletin*, 24, 629-636.
- 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.
- Rempel-Clower, N.L., Zola, S.M., Squire, L.R., y Amaral, D.G. (1996). Three cases of enduring memory impairment after bilateral damage limited to the hippocampal formation. *The Journal of Neuroscience*, 16, 5233-5255.
- Reuter-Lorenz, P.A. (2002). Neuropsicología cognitiva del cerebro envejecido. En: D. Park, y N. Schwarz (Eds.). *Envejecimiento Cognitivo* (pp. 95-116). Madrid: Editorial Médica Panamericana. (Traducción de A. Suengas y M. Belinchón).
- Rey, A. (1964). *L'examen Clinique en Psychologie*. Paris: Presses Universitaires de France.
- Ribot, T. (1882). *Diseases of Memory*. New York: Appleton.
- Ritchie, K., Artero, S., y Touchon, J. (2001). Classification criteria for mild cognitive impairment. A population-based validation study. *Neurology*, 56, 37-42.
- Ritchie, K. y Touchon, J. (2000). Mild cognitive impairment: conceptual basis and current nosological status. *Lancet*, 355, 225-228.
- Robert, P.H., Berr, C., Volteau, M., Bertogliati, C., Benoit, M., Mahieux, F., Legrain, S., Dubois, B., and members of the PrÉAL study (2006). Neuropsychological performance in Mild Cognitive Impairment with and without apathy. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 21, 192-197.
- Robinson-Whelen, S. y Storandt, M. (1992). Immediate and delayed prose recall among normal and demented adults. *Archives of Neurology*, 49, 32-34.
- Robles, A., Del Ser, T., Alom, J., Peña-Casanova J. y Grupo Asesor del Grupo de Neurología de la Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología, con el referendo del Comité Científico de la Sociedad Española de Neurología (2002). Propuesta de criterios para el diagnóstico clínico del deterioro cognitivo ligero, la demencia y la enfermedad de Alzheimer. *Neurología*, 17, 17-32.

- Roe, C.M., Xiong, C., Miller, P., y Morris, J.C. (2007). Education and Alzheimer disease without dementia. Support for the cognitive reserve hypothesis. *Neurology*, 68, 223-228.
- Rowe, J. y Kahn, R. (1987). Human aging: usual and successful. *Science*, 237, 143-149.
- Royall, D.R., Chiodo, L.K., y Polk, M.J. (2004). Misclassification is likely in the assessment of Mild Cognitive Impairment. *Neuroepidemiology*, 23, 185-191.
- Salmon, D.P., Lasker B.R., Butters N., Beatty, W.W. (1988). Remote memory in a patient with circumscribed amnesia. *Brain and Cognition*, 7, 201-211.
- Salthouse, T.A. (1991). *Theoretical Perspectives on Cognitive Aging*. Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Sass, K.J., Spencer, D.D., Kim, J.H., Westerveld, M., y Novelly, R.A. (1990). Verbal memory impairment correlates with hippocampal pyramidal cell density. *Neurology*, 40, 1694-1697.
- Saykin, A.J., Wishart, H.A., Rabin, L.A., Santulli, R.B., Flashman, L.A., West, J.D., McHugh, T.L., y Mamourian, A.C. (2006). Older adults with cognitive complaints show brain atrophy similar to that of amnesic MCI. *Neurology*, 67, 834-842.
- Schacter, D.L. (1992a). Priming and multiple memory systems: Perceptual mechanisms of implicit memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 4, 244-256.
- Schacter, D.L. (1992b). Understanding implicit memory: a cognitive neuroscience approach. *The American Psychologist*, 47, 559-569.
- Schacter, D.L., Kaszniak, A.W., y Kihlstrom, J.F. (1991). Models of memory and the understanding of memory disorders. En: T. Yanagihara y R.C. Petersen (Eds.). *Memory Disorders. Research and Clinical Practice* (pp. 111-134). New York: Dekker.
- Schacter, D.L. y Tulving, E. (1994). What are the memory systems of 1994?. En: D.L. Schacter y E. Tulving (Eds.). *Memory Systems 1994* (pp. 1-38). Cambridge: The MIT Press.
- Scharfman, H.E., Witter, M.P., y Schwarcz, R. (2000). Preface. En: H.E.Scharfman, M.P. Witter y R. Schwarcz (Eds.). *The Parahippocampal Region. Implications for Neurological and Psychiatric Diseases. Annals of the New York Academy of Sciences*, 911, xi-xii.
- Scheff, S.W., DeKosky, S.T., y Price, D.A. (1990). Quantitative assessment of cortical synaptic density in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 11, 29-37.
- Schneider, L.S. (1996). New therapeutic approaches to Alzheimer's disease. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 57 (suppl. 14), 30-36.
- Schonfield, D. y Robertson, B.A. (1966). Memory storage and aging. *Canadian Journal of Psychology*, 20, 228-236.
- Schroder, J., Kratz, B., Pantel, J., Minnemann, E., Lehr, U., y Sauer, H. (1998). Prevalence of mild cognitive impairment in an elderly community sample. *Journal of Neural Transmission. Supplementum*, 54, 51-59.

- Scoville, W.B. y Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 20, 11-21.
- Segovia de Arana, J.M. (2001). Prólogo. En: R. Fernández-Ballesteros y J. Díez-Nicolás (Coord.). Libro blanco sobre la enfermedad de Alzheimer y trastornos afines. Vol. I. (pp. 9-12). Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Seidenberg, M., Hermann, B.P., Dohan, F.C. Jr., Wyler, A.R., Perrine, A., Schoenfeld, J. (1996). Hippocampal sclerosis and verbal encoding ability following anterior temporal lobectomy. *Neuropsychologia*, 34, 699-708.
- Shallice, T. y Warrington, E.K. (1970). Independent functioning of verbal memory stores: a neuropsychological study. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 22, 261-273.
- Sliwinski, M., Lipton, R., Buschke, H., y Stewart, W.F. (1996). The effect of pre-clinical dementia on estimates of normal cognitive function in aging. *Journal of Gerontology: Psychological Sciences*, 51B, 217-225.
- Sliwinski, M., Lipton, R., Buschke, H., Wasylshyn, C. (2003). Optimizing cognitive tests norms for detection. En: R.C. Petersen (Ed). *Mild Cognitive Impairment. Aging to Alzheimer's Disease* (pp. 89-104). New York: Oxford University Press.
- Small, B.J., Herlitz, A., Fratiglioni, L., Almkvist, O., y Bäckman, L. (1997). Cognitive predictors of incident Alzheimer's disease: a prospective longitudinal study. *Neuropsychology*, 11, 413-420.
- Small, B.J., Mobly, J.L., Laukka, E.J., Jones, S., Bäckman, L. (2003). Cognitive deficits in preclinical Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavica. Supplementum*, 179, 29-33.
- Smith, G.E. e Ivnik, R.J. (2003). Normative neuropsychology. En: R.C. Petersen (Ed.). *Mild Cognitive Impairment. Aging to Alzheimer's Disease* (pp. 63-88). New York: Oxford University Press.
- Smith, G.E., Ivnik, R., Petersen, J., Malec, E., Kokmen, E., y Tangalos, E. (1991). Age-associated memory impairment diagnoses: problems of reliability and concerns for terminology. *Psychology and Aging*, 6, 551-558.
- Smith, G.E., Pankratz, V.S., Negash, S., Machulda, M.M., Petersen, R.C., Boeve, B.F., Knopman, D.S., Lucas, J.A., Ferman, T.J., Graff-Radford, N., y Ivnik, R.J. (2007). A plateau in pre-Alzheimer memory decline. Evidence for compensatory mechanisms?. *Neurology*, 69, 133-139.
- Snell, R.S. (1994). *Neuroanatomía Clínica* (3ª ed.). Madrid: Editorial Médica Panamericana. (Traducción de A. Kaufman).
- Sociedad Española de Psiquiatría (SEP) (2000). *Consenso Español Sobre Demencias*. Madrid: Drug Farma.
- Sohlberg, K.M. y Mateer, C.A. (2001). *Cognitive Rehabilitation. An integrative neuropsychological approach*. New York: The Guilford Press.

- Solfrizzi, V., Panza, F., Colacicco, A.M., D'Introno, A., Capurso, C., Torres, F., Grigoletto, F., Maggi, S., Del Parigi, A., Reiman, E.M., Caselli, R.J., Scafato, E., Farchi, G., Capurso, A., for the Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. (2004). Vascular risk factors, incidence of MCI, and rates of progression to dementia. *Neurology*, 63, 1882-1891.
- Solomon, P.R., Hirschhoff, A., Kelly, B., Relin, M., Brush, M., DeVeaux, R.D., y Pendlebury, W.W. (1998). A 7 minute neurocognitive screening battery highly sensitive to Alzheimer's Disease. *Archives of Neurology*, 55, 349-355.
- Solomon, P.R. y Pendlebury, W.W. (1998). Recognition of Alzheimer's disease: the 7 Minute Screen™. *Family Medicine*, 30, 265-271.
- Soto, P., Sebastián, M.V., García, E. y Del Amo, T. (1994). *Las categorías y sus normas en castellano*. Madrid: Visor.
- Spreen, O. y Strauss, E. (1998). *A compendium of Neuropsychological Tests* (2nd ed.). New York: Oxford University Press.
- Squire, L.R. (1987). *Memory and Brain*. New York: Oxford University Press.
- Squire, L.R. y Cohen, N.J. (1984). Human memory and amnesia. En: G. Lynch, McGaugh J.L., y N.M. Weinberger (Eds.). *Neurobiology of Learning and Memory* (pp. 3-64). New York: Guilford.
- Squire, L.R., Cohen, N.J., y Nadel, L. (1982). The medial temporal region and memory consolidation: A new hypothesis. En: H. Weingartner y E. Parker. (Eds.). *Memory consolidation* (pp. 185-210). Hillsdale, N.J.: Erlbaum.
- Squire, L.R. y Zola, S.M. (1997). Amnesia, memory and brain systems. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B: Biological Sciences*, 352, 1663-1673.
- Starkstein, S.E., Boller, F., y Garau, L. (2005). A two-year follow-up study of remote memory in Alzheimer's disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 17, 336-341.
- Staubesand, J. (1988) (Ed.). *Sobotta. Atlas de Anatomía Humana: Vol. 2. Cabeza, Cuello, Miembro Superior y Piel*. 19^a ed.). Madrid: Editorial Médica Panamericana. (Traducción de A. Llamas y J.L. Velayos).
- Stern, Y., Andrews, H., Pittman, J., Sano, M., Tatemichi, T., Lantigua R., y Mayeux, R. (1992). Diagnosis of demencia in a heterogeneous population. *Archives of Neurology*, 50, 1040-1045.
- Stern, Y. y Rakitin, B.C. (2004). Age-related differences in executive control of working memory. *Memory and Cognition*, 32, 1333-1345.
- Storandt, M., Grant, E.A., Miller, P., y Morris, J.C. (2006). Longitudinal course and neuropathologic outcomes in original vs revised MCI and in pre-MCI. *Neurology*, 67, 467-473.

- Strauss, E., Sherman E.M.S., y Spreen, O. (2006). *A compendium of Neuropsychological Tests. Administration, Norms, and Commentary*. New York: Oxford University Press.
- Streiner, D.L., y Cairney, J. (2007). What's under the ROC? An introduction to Receiver Operating Characteristics curves. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 52, 121-128.
- Stricks, L., Pittman, J., Jacobs, D.M., Sano, M., y Stern, Y. (1998). Normative data for a brief neuropsychological battery administered to English-and Spanish-speaking community-dwelling elders. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 4, 311-318.
- Strittmatter, W.J., Saunders, A.M., Scmechel, D., Pericack-Vance, M., Enghild, J., Salvesen, G.S., y Roses, A.D. (1993). Apolipoprotein E: High-avidity binding to β -amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 90, 1977-1981.
- Tervo, S., Kivipelto, M., Hanninen, T., Vanhanen, M., Hallikainen, M., Mannermaa, A., y Soininen, H. (2004). Incidence and risk factors for mild cognitive impairment: a population-based three-year follow-up study of cognitively healthy elderly subjects. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 17, 196-203.
- Teunisse, S., Derix, M.M., y Crevel, H. (1991). Assessing the severity of dementia. Patient and caregiver. *Archives of Neurology*, 48, 274-277.
- Tierney, M.C., Szalai, J.P., Snow, W.G., Fisher, R.H., Nores, A., Nadon, G., Dunn, E., St. George-Hyslop, P.H. (1996). Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patient: a prospective longitudinal study. *Neurology*, 46, 661-665.
- Tounsi, H., Deweer, B., Ergis, A.M., Van der Linden, M., Pillon, B., Michon, A., y Dubois, B. (1999). Sensitivity to semantic cuing: an index of episodic memory dysfunction in early Alzheimer disease. *Alzheimer Disease Associated Disorders*, 13, 38-46.
- Trahan, D.E., Goethe, K.E., y Larrabee, G.J. (1989). An examination of verbal supraspan in normal adults and patients with head trauma or unilateral cerebrovascular accident. *Neuropsychology*, 3, 81-90.
- Tranel, D. y Damasio, A.R. (1995). Neurobiological foundations of human memory. En: Baddeley, A.D., Wilson, B.A., y Watts, F.N. (Eds.). *Handbook of Memory Disorders* (pp. 27-50). Chichester, England: John Wiley y Sons, Ltd.
- Trenerry, M.R., Jack, C.R., Ivnik, R.J, Sharbrough, F.W., Cascino, G.D., Hirschorn, K.A., Marsh, W.R., Kelly, P.J., y Meyer, F.B. (1993). MRI hippocampal volumes and memory function before and after temporal lobectomy. *Neurology*, 43, 1800-1805.
- Trenerry, M.R., Jack, C.R., Cascino, G.D., Sharbrough, F.W., y So, E.L. (1996). Bilateral magnetic resonance imaging-determined hippocampal atrophy and verbal memory before and after temporal lobectomy. *Epilepsia*, 37, 526-533.
- Trenerry, M.R., Westerveld, M., y Meador, K.J. (1995). MRI hippocampal volume and neuropsychology in epilepsy surgery. *Magnetic Resonance Imaging*, 13, 1125-1132.

- Tulving, E. (1966). Subjective organization and effects of repetition in multi-trial free-recall learning. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 5, 193-197.
- Tulving, E. (1968). Theoretical issues in free recall. En: T.R. Dixon, y D.L. Horton (Eds.). *Verbal Behavior and General Behavior Theory* (2-36) Englewood Cliffs, N.J.: Prentice-Hall.
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. In E. Tulving y W. Donaldson (Eds.). *Organization and Memory* (pp. 382-404). New York: Academic Press.
- Tulving E. y Pearlstone, Z. (1966). Availability versus accessibility of information in memory for words. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 5, 381-391.
- Tulving, E. y Schacter, D.L. (1990). Priming and human memory systems. *Science*, 247, 301-306.
- Tulving, E., Schacter, D.L., y Stark, H.A. (1982). Priming effects in word-fragment completion are independent of recognition memory. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*, 8, 336-342.
- Tulving, E. y Thomson, D.M. (1973). Encoding specificity and retrieval processes in episodic memory. *Psychological Review*, 80, 352-373.
- Tuokko, H., Vernon-Wilkinson, R., Weir, J., y Beattie, B.L. (1991). Cued recall and early identification of dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 13, 871-879.
- Utermann, G., Langenbeck, U., Beisiegel, U., y Weber, W. (1980). Genetics of the apolipoprotein E system in man. *The American Journal of Human Genetics*, 32, 339-347.
- Van der Cammen, T.J., Croes, E.A., Dermaut, B., De Jager, M.C., Cruts, M., Van Boreckhoven, C., y van Duijn, C.M. (2004). Genetic testing has no place as a routine diagnostic test in sporadic and familial cases of Alzheimer's Disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52, 2110-2113.
- Van der Linden, M. (1994a). Mémoire à long terme et vieillissement. En: M. Van der Linden et M. Hupet (Eds.). *Le vieillissement cognitif* (pp. 87-140).
- Van der Linden, M. (1994b). Mémoire de travail, capacités attentionnelles, vitesse de traitement et vieillissement. En: M. Van der Linden et M. Hupet (Eds.). *Le vieillissement cognitif* (pp. 37-85).
- Van Hoesen, G.W., y Hyman, B.T. (1990). Hippocampal formation: anatomy and the patterns of pathology in Alzheimer's disease. *Progress in Brain Research*, 83, 445-447.
- Visser, P.J., Kester, A., Jolles, J., y Verhey, F. (2006). Ten-year risk of dementia in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology*, 67, 1201-1207.
- Visser, P.J., Verhey, F.R.J., Hofman, P.A.M., Scheltens, P., y Jolles, J. (2002). Medial temporal lobe atrophy predicts Alzheimer's disease in patients with minor cognitive impairment. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 72, 491-497.

- Waugh, N.C. y Norman, D.A. (1965). Primary memory. *Psychological Review*, 72, 89-104.
- Wechsler, D. (1997b). *Wechsler Memory Scale-Third Edition (WMS-III)*. New York: Harcourt Assessment, Inc.
- Weintraub, S. (2000). Neuropsychological Assessment of Mental State. En: M.M. Mesulam (Ed.). *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology* (2nd edition, pp. 121-173). New York: Oxford University Press.
- Welsh, K., Butters, N., Hughes, J., Mohs, R., y Heyman, A. (1991). Detection of abnormal memory decline in mild cases of Alzheimer's disease using CERAD neuropsychological measures. *Archives of Neurology*, 48, 278-281.
- Whitehouse, P.J., Price, D.L., Clark, A.W., Coyle, J.T., DeLong, M.R. (1981). Alzheimer disease: evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. *Annals of Neurology*, 10, 122-126.
- Whitehouse, P.J., Price, D.L., Struble, R.G., Clark, A.W., Coyle, J.T., y Delon, M.R. (1982). Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science*, 215, 1237-1239.
- Wilson, R.S., Bennett, D.A., Bienias, J.L., Aggarwal, N.T., Mendes De León, C.F., Morris, M.C., Schneider, J.A., Evans, D.A. (2002). Cognitive activity and incident AD in a population-based sample of older persons. *Neurology*, 59, 1910-1914.
- Wilson, R.S., Li, Y., Aggarwal, N.T., Barnes, L.L., McCann, J.J., Gilley, D.W., y Evans, D.A. (2004). Education and the course of cognitive decline in Alzheimer disease. *Neurology*, 63, 1198-1202.
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L.O., Nordberg, A., Bäckman, L., Albert, M., Almkvist, O., Arai, H., Basun, H., Blennow, K., De Leon, M., Decarli, C., Erkinjuntti, T., Giacobini, E., Graff, C., Hardy, J., Jack, C., Jorm, A., Ritchie, K., Van Duijn, C., Visser, P., y Petersen, R.C. (2004). Mild cognitive impairment – beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine*, 256, 240-246.
- World Health Organization (1992). *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders*. Geneva: World Health Organization.
- Zakzanis, K.K., Leach, L., y Kaplan E. (1999). *Neuropsychological Differential Diagnosis*. Lisse: Swets y Zeitlinger.
- Zannis, V.I., Breslow, J.L., Utermann, G., Mahley, R.W., Weisgraber, K.H., Havel, R.J., Goldstein, J.L., Brown, M.S., Schonfeld, G., Hazzard, W.R., y Blum, C. (1982). Proposed nomenclature of apoE isoproteins, apoE genotypes, and phenotypes. *Journal of Lipid Research*, 23, 911-914.
- Zhang, M., Katzman, R., Salmon, D., Jin, H., Cai, G., Wang, Z., Qu, G., Grant, I. Yu, E., Levy, P., Klauber, M.R., y Liu, W.T. (1990). The prevalence of dementia and Alzheimer's disease in Shanghai, China: Impact of age, gender, and education. *Annals of Neurology*, 27, 328-437.

Referencias bibliográficas

Zola-Morgan, S., Squire, L.R., y Amaral, D.G. (1986). Human amnesia and the medial temporal region: enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus. *The Journal of Neuroscience*, 6, 2950-296

VIII. ANEXOS

**ANEXO 1. Escalas empleadas para la gradación global de la alteración
cognitiva en adultos mayores: GDS, FAST y BCRS**

PROYECTO NEURONORMA.ES		
Global Deterioration Scale (GDS) (Reisberg et al., 1982)		1/1
<p>GDS 1 (Ausencia de alteración cognitiva) Ausencia de quejas subjetivas. Ausencia de trastornos evidentes de memoria en la entrevista clínica.</p>	1	
<p>GDS 2 (Disminución cognitiva muy leve) Quejas subjetivas de defectos de déficit de memoria, sobre todo en las áreas siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • 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 situaciones sociales. Preocupación apropiada respecto a la sintomatología.</p>	2	
<p>GDS 3 (Defecto cognitivo leve). Manifestaciones en más de una de las siguientes áreas: <ul style="list-style-type: none"> • 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.</p>	3	
<p>GDS 4 (Defecto cognitivo moderado). Defectos claramente definidos en una entrevista clínica cuidadosa Déficit manifiestos en las áreas siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • 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: <ul style="list-style-type: none"> • 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.</p>	4	
<p>GDS 5 (Defecto cognitivo 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 <ul style="list-style-type: none"> • 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 otros. 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.</p>	5	
<p>GDS 6 (Defecto cognitivo grave) Ocasionalmente puede olvidar el nombre del cónyuge de quien, por otra parte, depende totalmente para sobrevivir. Desconoce, en gran parte, los acontecimientos y experiencias recientes de su vida. <i>Mantiene cierto conocimiento de su vida pasada, pero muy fragmentariamente.</i> Generalmente desconoce su entorno, el año, la estación, etc. Puede ser incapaz de contar hasta diez hacia atrás y a veces hacia delante. Requiere cierta asistencia en las actividades cotidianas. <ul style="list-style-type: none"> • Puede presentar incontinencia. • Puede requerir asistencia para viajar, pero, ocasionalmente, será capaz de viajar a lugares familiares. El ritmo diurno está frecuentemente alterado. Casi siempre recuerda su nombre. Con frecuencia sigue siendo capaz de distinguir entre las personas familiares y no familiares de su entorno. Acontecen cambios emocionales y de personalidad que son bastante variables e incluyen: <ul style="list-style-type: none"> • Conducta delirante, p. ej. acusar a su cónyuge de ser un impostor, hablar con personas imaginarias o con su imagen reflejada en el espejo. • Síntomas obsesivos, p. ej. puede repetir continuamente actividades de limpieza. • Síntomas de ansiedad, agitación e, incluso, puede aparecer una conducta violenta previamente inexistente. • Abulia cognitiva, p. ej. pérdida de deseos por falta del desarrollo suficiente de un pensamiento para determinar una acción propositiva. </p>	6	
<p>GDS 7 (Defecto cognitivo 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 y corticales.</p>	7	

PROYECTO NEURONORMA.ES			
Functional Assessment Staging (FAST) (Reisberg et al., 1986)			1/1
FAST	Diagnóstico clínico	Características	Duración estimada (**)
1	Adulto normal	Ausencia de dificultades funcionales objetivas o subjetivas.	
2	Adulto normal de edad	Se queja de que olvida dónde dejó objetos. Dificultades subjetivas en el trabajo.	7 años
3	Compatible con DTA incipiente	Disminución de la capacidad laboral evidente según los compañeros. Dificultad al viajar a lugares nuevos. Disminución de la capacidad organizativa. *	7 años
4	DTA leve	Disminución de la capacidad para realizar tareas complejas (p. ej. planificar una cena para invitados), manejar las finanzas personales (p. ej. olvidarse de pagar facturas), dificultad en las compras, etc.	2 años
5	DTA moderada	Requiere asistencia para escoger la ropa adecuada para el día, estación o la ocasión.	18 meses
6	DTA moderada-grave	Decremento de la habilidad para vestirse, bañarse y lavarse. <i>Se especifican 5 estadios</i>	
6a		Se viste incorrectamente sin asistencia o indicaciones (p. ej. se puede poner ropa de calle sobre el pijama, zapatos en el pie equivocado o dificultades al abotonarse), de vez en cuando o más frecuentemente en las últimas semanas.*	5 meses
6b		Incapaz de bañarse correctamente (p. ej. dificultad al ajustar la temperatura del agua), de vez en cuando o más frecuentemente en las últimas semanas.*	5 meses
6c		Incapacidad en el manejo de la mecánica del WC (p.ej. olvida tirar de la cadena, no se limpia correctamente o no deposita adecuadamente el papel higiénico), de vez en cuando o más frecuentemente en las últimas semanas.*	5 meses
6d		Incontinencia urinaria (de vez en cuando o más frecuentemente en las últimas semanas).	4 meses
6e	Incontinencia fecal (de vez en cuando o más frecuentemente en las últimas semanas).	10 meses	
7	DTA grave	Pérdida del habla y de la capacidad motora. <i>Se especifican seis subestadios:</i>	
7a		Capacidad de habla limitada aproximadamente a media docena de palabras diferentes o menos , en el curso de un día	12 meses
7b		Capacidad de habla limitada a una sola palabra inteligible en un día promedio o en el curso de una entrevista detenida (la persona puede repetir la palabra continuamente).	18 meses
7c		Pérdida de la habilidad para caminar (no puede andar sin ayuda personal).	12 meses
7d		Pérdida de la habilidad para estar sentado sin ayuda (p. ej. el individuo caerá si no hay apoyos [brazos] en la silla).	12 meses
7e		Pérdida de la capacidad de sonreír.	18 meses
7f	Pérdida de la capacidad para mantener la cabeza erecta independientemente.	12 meses o más	

(*) Valorado principalmente por la información aportada por un informador y/o cuidador fiable. (**) La duración estimada se establece en pacientes con demencia tipo Alzheimer no complicada que progresan al estadio siguiente.

PROYECTO NEURONORMA.ES	
Brief Cognitive Rating Scale (BCRS) (Reisberg et al., 1983)	1/1
Eje I: Concentración	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Sin evidencias objetivas o subjetivas de un déficit de concentración. 2. Deterioro subjetivo en la capacidad de concentración. 3. Manifestaciones menores de mala concentración (p. ej., restar desde 100 de 7 en 7). 4. Déficit manifiesto de concentración en comparación con personas de su nivel sociocultural (p. ej., déficit importante en series de 7 a menudo también déficit en la resta de 4 en 4 desde 40). 5. Déficit importante de concentración (p. ej., decir los meses hacia atrás o restar de 2 en 2 desde 20). 6. Olvida la tarea de concentración a realizar. Muchas veces empieza a contar hacia adelante cuando se le pide que cuente hacia atrás, de uno en uno, desde 10. 7. Dificultad marcada para contar hacia adelante, de uno en uno, hasta 10. 	
Eje II: Memoria reciente	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Sin evidencias objetivas o subjetivas de un déficit de memoria reciente. 2. Sólo deterioro subjetivo (p. ej., olvida los nombres más que antes). 3. Déficit en el recuerdo de sucesos específicos evidentes en una entrevista detallada (p. ej., sobre comidas recientes, su lectura actual, citas recientes, etc.). Sin déficit en el recuerdo de los sucesos importantes recientes. 4. No puede recordar los sucesos importantes del pasado fin de semana o de la semana pasada. Escaso conocimiento (sin detallar) de los sucesos actuales, de los programas de TV favoritos, etc. Puede no saber su número de teléfono y/o su código telefónico de provincia y/o el código postal. 5. Indeciso sobre el momento actual, y/o puede no saber quién es el presidente actual y/o su dirección actual. 6. En ocasiones, conocimiento de algunos sucesos recientes. Poca o ninguna idea sobre su dirección actual, el momento, etc. En general, no recuerda espontáneamente el nombre del Presidente, pero si se le dice el nombre, puede recordar el apellido. 7. No tiene conocimiento de ningún acontecimiento reciente. 	
Eje III: Memoria remota	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Sin deterioro subjetivo u objetivo de la memoria remota. 2. Sólo deterioro subjetivo. Por ejemplo, puede recordar dos o más profesores de su colegio de educación primaria. 3. Algunas lagunas en la memoria remota durante un interrogatorio detallado. Puede recordar al menos a un profesor o a un amigo de su infancia. 4. Déficit definido. Por ejemplo, en esta fase, el cónyuge recordará más datos del pasado del paciente que el propio paciente. En general no puede recordar a amigos o a profesores de la infancia, pero conoce los nombres de los colegios a los que asistió. Confunde la cronología al relatar la historia personal. 5. En ocasiones no recuerda los acontecimientos importantes del pasado (p. ej., los nombres de los colegios a los que asistió). En esta etapa es habitual que los pacientes recuerden algunos de los colegios a los que acudieron, pero no otros. 6. Queda alguna memoria residual del pasado (p. ej., puede recordar el país de nacimiento o una ocupación anterior, puede recordar o no el nombre de su madre o de su padre). Habitualmente, los pacientes no recuerdan ninguno de los colegios a los que acudieron. 7. Sin memoria de su pasado (no puede recordar su país, estado o ciudad de origen, el nombre de sus padres, etc.). 	
Eje IV: Orientación	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Sin déficit en la orientación en tiempo, lugar o personal, de sí mismo o de los demás. 2. Sólo deterioro subjetivo. Sabe la hora con una hora de aproximación. Sabe donde se encuentra. 3. Cualquier error en la hora de dos horas o más, de dos días o más en los días de la semana, o tres días o más en la fecha. 4. Errores en la fecha de diez días o más. 5. Indeciso sobre el mes (por más de 30 días), el año o la estación. 6. No sabe la fecha. Identifica a su cónyuge pero puede no recordar el nombre. Sabe su propio nombre. 7. No puede nombrar o identificar a su cónyuge. Puede estar indeciso sobre su identidad personal. 	
Eje V: Actividades de la vida diaria y estado funcional	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Sin dificultad, ni subjetiva ni objetiva. 2. Olvida dónde ha dejado objetos. Dificultades subjetivas en el trabajo. 3. Decremento en el rendimiento laboral evidenciado por los compañeros. Dificultad para ir a sitios nuevos. 4. Capacidad disminuida para realizar tareas complejas (p.e. hacer la comida para unos invitados, economía,...). 5. Necesita ayuda para escoger su ropa. 6. Necesita ayuda en alguna de las actividades básicas de la vida diaria (comer, higiene, baño...). 7. Necesita ayuda constante en todas las actividades de la vida diaria. 	

**ANEXO 2. Hoja de información para el participante en el estudio.
Consentimiento informado (Voluntario). Consentimiento informado
(Representante)**

PROYECTO NEURONORMA.ES	
Información para el participante en el estudio	1/2
<p>Título del estudio: Estudio Multicéntrico de Normalización, Validación de Instrumentos Neurocognitivos y Funcionales, Correlación Genética y utilización de Técnicas de Neuroimagen para la Detección, Pronóstico y Seguimiento Evolutivo del Deterioro Cognitivo y su Relación con la Calidad de Vida en el Envejecimiento y la Demencia (NEURONORMA.ES).</p> <p>Explicación general del estudio: El servicio de Neurología de este Hospital está llevando a cabo un estudio de investigación clínica para la normalización y validación de tests y escalas neuropsicológicas que se vienen utilizando en nuestro país y en otros países desde hace tiempo y de las que no se disponen datos sistemáticos en nuestro medio. Estos tests y escalas serán utilizadas para el diagnóstico de enfermedades que afectan a la memoria y al conjunto de capacidades mentales. Sin estos tests no es posible realizar diagnósticos adecuados ni evaluar la evolución de estas enfermedades, e incluso el efecto de los tratamientos. Por todos estos hechos se solicita la colaboración de voluntarios sanos y de pacientes con trastornos de memoria y con enfermedad de Alzheimer.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Además, para disponer de datos sobre la estabilidad y/o evolución de los rendimientos de las personas estudiadas, se ha planeado repetir las pruebas un año más tarde. Este aspecto es muy importante, ya que disponer de datos al cabo de un año es fundamental para poder reconocer los síntomas precoces del envejecimiento y de las enfermedades cerebrales. - Por ultimo, es también importante conocer las características de las personas estudiadas en relación con ciertos factores genéticos de riesgo de padecer enfermedades que provocan un deterioro progresivo de la memoria y del conjunto de las capacidades mentales. Por este motivo se le solicita la donación de unas muestras de sangre para realizar estos estudios. - Los estudios genéticos concretos a realizar son los siguientes: Genotipo Apo-E, genotipo GG del gen de la Cistatina, polimorfismos I/D e Ile1000Val del gen de la A2M. Todos estos factores genéticos pueden indicar riesgos de sufrir problemas de memoria. - En algunos casos se desea, también, realizar un estudio de zonas concretas del cerebro relacionadas con la memoria. Para este objetivo se le solicitará la realización de una Resonancia Magnética cerebral. <p>El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de este Hospital</p> <p>Si desea participar en este estudio debe comunicárselo al Dr.</p> <p>Procedimientos: Se estudiará un total de 780 personas (voluntarios sanos, personas con leves pérdidas de memoria y pacientes afectos de enfermedad de Alzheimer).</p> <p>El proyecto se divide en dos fases:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Una primera fase en la que se le realizará una entrevista y preguntas sobre su historial personal (edad, profesión, etc.) y médico. A continuación se le pasarán una serie de tests neuropsicológicos (lenguaje, memoria, atención, concentración, etc.) y escalas para estudio de sus estado de salud. Si usted lo acepta se tomarían muestras de sangre y, si es el caso y usted lo acepta, se le practicaría una Resonancia Magnética Cerebral. ■ Una segunda evaluación al año en la que se la preguntará sobre posibles enfermedades acontecidas durante este tiempo. También se la pasarán de nuevo los tests y escalas. Esta valoración se realizará en todos los pacientes y solamente en 180 personas del grupo de “voluntarios sanos”. ■ En el caso de precisar cualquier tratamiento, se seguirá la práctica habitual del centro. 	

<p style="text-align: center;">PROYECTO NEURONORMA.ES</p> <p style="text-align: center;">Información para el participante en el estudio</p>	<p style="text-align: center;">2/2</p>
<p>Molestias: La evaluación con tests no supone ninguna molestia ni ningún riesgo potencial. La donación de sangre implica únicamente las molestias propias de la punción. La realización de una Resonancia Magnética Cerebral no comporta ninguna molestia, aunque algunas personas muy sensibles no se sienten cómodas si han de estar en una camilla en un aparato.</p> <p>Beneficios: Los beneficios que le brinda la participación en este proyecto incluyen el conocer mejor su forma de pensar, su capacidad verbal, memoria, atención, concentración, razonamiento y rapidez mental. Su contribución ayudará a que estos tests se puedan aplicar con criterios claros y sin ambigüedades a pacientes. También ayudará a que estos datos puedan ser aplicados en estudios con nuevos medicamentos para los problemas de memoria, conducta, ansiedad, depresión, etc. Por último, el disponer en nuestro hospital de datos sobre sus capacidades mentales actuales, tiene un interés especial para usted ya que sirve como una “fotografía” de su estado actual que se podría comparar con tests que se le puedan realizar dentro de varios años si su estado de salud lo requiriera.</p> <p>Confidencialidad: Todos los registros se mantendrán de forma que su participación en este proyecto sea confidencial, de tal manera que si los resultados del estudio se hacen públicos, su nombre o datos confidenciales no aparecerán en ningún momento. Los datos obtenidos en este estudio podrán ser revisados por un monitor designado por el equipo de investigadores y serán usados exclusivamente para extraer conclusiones científicas. Su identidad sólo será conocida por el responsable del proyecto en el centro y sus colaboradores. Los datos sobre el análisis genético se mantendrán mediante un código y además, las muestras de sangre únicamente se usarán para el estudio de aspectos relacionados con las capacidades mentales y sus factores de riesgo. Si usted lo desea la sangre sobrante será destruida.</p> <p>Discontinuación del estudio: Su participación en este proyecto es totalmente voluntaria y usted puede abandonar el mismo en el momento que lo desee y sin que ello repercuta en su asistencia sanitaria futura.</p> <p>En caso de tener alguna pregunta, por favor diríjase al responsable del estudio en el centro o a sus colaboradores. Se le entregará una copia de este documento.</p>	

PROYECTO NEURONORMA.ES Consentimiento informado: Voluntario	1/1
<p>Título del proyecto: Estudio Multicéntrico de Normalización, Validación de Instrumentos Neurocognitivos y Funcionales, Correlación Genética y utilización de Técnicas de Neuroimagen para la Detección, Pronóstico y Seguimiento Evolutivo del Deterioro Cognitivo y su Relación con la Calidad de Vida en el Envejecimiento y la Demencia (NEURONORMA.ES)</p> <p>Yo, (nombre del voluntario).....</p> <p>He leído la hoja de información que se me ha entregado. He podido hacer preguntas sobre el estudio He recibido suficiente información sobre el estudio He recibido respuesta satisfactoria a mis preguntas He hablado con (nombre del investigador).....</p> <p>Comprendo que mi participación es voluntaria Comprendo que puedo retirarme del estudio:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Cuando quiera 2. Sin tener que dar explicaciones 3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos <p>Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio</p> <p>Firma:</p> <p>Nombre del voluntario:</p> <p>Lugar:</p> <p>Fecha: Investigador</p> <p>Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio, aceptando la donación de muestras de sangre para el estudio genético especificado en la hoja de información</p> <p>Firma:</p> <p>Nombre del voluntario:</p> <p>Fecha: Investigador</p> <p>Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio, aceptando la realización de una Resonancia Magnética Cerebral</p> <p>Firma:</p> <p>Nombre del voluntario:</p> <p>Fecha: Investigador</p>	

PROYECTO NEURONORMA.ES	
Consentimiento informado: Representante	1/1
<p>Título del proyecto: Estudio Multicéntrico de Normalización, Validación de Instrumentos Neurocognitivos y Funcionales, Correlación Genética y utilización de Técnicas de Neuroimagen para la Detección, Pronóstico y Seguimiento Evolutivo del Deterioro Cognitivo y su Relación con la Calidad de Vida en el Envejecimiento y la Demencia (NEURONORMA.ES)</p>	
<p>Yo, (nombre del representante)</p> <p>En calidad de (relación con el paciente).....</p> <p>de (nombre del paciente)</p>	
<p>He leído la hoja de información que se me ha entregado.</p> <p>He podido hacer preguntas sobre el estudio</p> <p>He recibido suficiente información sobre el estudio</p> <p>He recibido respuesta satisfactoria a mis preguntas</p> <p>He hablado con (nombre del investigador)</p> <p>Comprendo que la participación es voluntaria</p> <p>Comprendo que se puede retirar del estudio:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Cuando quiera 2. Sin tener que dar explicaciones 3. Sin que esto repercute en los cuidados médicos <p>En mi presencia se ha dado a (nombre del voluntario - paciente) toda la información pertinente adaptada a su capacidad de entendimiento y está de acuerdo en participar.</p>	
<p>Presto libremente mi conformidad para que (nombre del paciente) participe en el estudio</p> <p>Firma:</p> <p>Nombre del representante:</p> <p>Lugar:</p> <p>Fecha: Investigador</p>	
<p>Presto libremente mi conformidad para que (nombre del paciente) participe en el estudio, aceptando la donación de muestras de sangre para el estudio genético especificado en la hoja de información</p> <p>Firma:</p> <p>Nombre del representante:</p> <p>Fecha: Investigador</p>	
<p>Presto libremente mi conformidad para que (nombre del paciente) participe en el estudio, aceptando la realización de una Resonancia Magnética Cerebral</p> <p>Firma:</p> <p>Nombre del representante:</p> <p>Fecha: Investigador</p>	

**ANEXO 3. Criterios diagn3sticos para la Enfermedad de Alzheimer:
DSM-IV; NINCDS-ADRDA**

PROYECTO NEURONORMA.ES	
Selección Sujetos	
Criterios diagnósticos de demencia tipo Alzheimer DSM-IV	
E. Desarrollo de múltiples déficit cognoscitivos que se manifiestan por ambos:	
3. Deterioro de la memoria (deterioro de la capacidad para aprender nueva información o recordar información aprendida previamente)	0 ... 1
4. Una (o más) de las siguientes alteraciones cognoscitivas:	0 ... 1
(e) afasia (alteración del lenguaje)	0 ... 1
(f) apraxia (deterioro de la capacidad para realizar actividades motoras, estando intacta la función motora)	0 ... 1
(g) agnosia (fallo en el reconocimiento o identificación de objetos, estando intacta la función sensorial)	0 ... 1
(h) alteración de la ejecución (p. ej., planificación, organización, secuenciación y abstracción)	0 ... 1
F. Los déficit cognoscitivos en cada uno de los criterios A1 y A2 provocan	
(3) un deterioro significativo de la actividad laboral o social y	0 ... 1
(4) representan una merma importante del nivel previo de actividad.	0 ... 1
G. El curso se caracteriza por un inicio gradual y un deterioro cognoscitivo continuo.	0 ... 1
H. Los déficit cognoscitivos de los Criterios A1 y A2 no se deben a ninguno de los siguientes factores:	
(4) otras enfermedades del sistema nervioso central que provocan déficit de memoria y cognoscitivos (p. ej., enfermedad cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, hematoma subdural, hidrocefalia normotensiva, tumor cerebral)	0 ... 1
(5) enfermedades sistémicas que pueden provocar demencia (p. ej., hipotiroidismo, deficiencia de ácido fólico, vitamina B12 y niacina, hipercalcemia, neurosífilis, infección por VIH)	0 ... 1
(6) enfermedades inducidas por sustancia	0 ... 1
E. Los déficit no aparecen exclusivamente en el transcurso de un delirium.	0 ... 1
G. La alteración no se explica por la presencia de otro trastorno del Eje I del DSM IV (p.ej., trastorno depresivo mayor, esquizofrenia...).	0 ... 1
Criterios diagnósticos de enfermedad de Alzheimer NINCDS-ADRDA	
I. Criterios para el diagnóstico de enfermedad de ALZHEIMER PROBABLE	
7. Demencia establecida por examen clínico y documentada por el MMSE, la escala de Blessed o alguna prueba similar, y confirmada por tests neuropsicológicos	0 ... 1
8. Déficit en dos o más áreas de la cognición	0 ... 1
9. Empeoramiento progresivo de la memoria o de otras funciones cognitivas	0 ... 1
10. Ausencia de alteraciones de la conciencia	0 ... 1
11. Inicio entre los 40 y 90 años, más frecuentemente después de los 65 años de edad	0 ... 1
12. Ausencia de alteraciones sistémicas u otras enfermedades cerebrales que por ellas mismas pudieran dar cuenta de los trastornos progresivos en la memoria y la cognición.	0 ... 1
II. El diagnóstico de enfermedad de ALZHEIMER PROBABLE está apoyado por:	
5. Deterioro progresivo de funciones cognitivas específicas como el lenguaje (afasia), las habilidades motoras (apraxia), y la percepción (agnosia).	0 ... 1
6. Alteración de las actividades de la vida diaria y patrones de conducta alterados	0 ... 1
7. Historia familiar de trastornos similares, particularmente si están confirmados neuropatológicamente.	0 ... 1
8. Exploraciones de laboratorio que muestran: punción lumbar evaluada mediante técnicas estándar normal, patrón normal o incremento de actividad lenta en el EEG, evidencia de atrofia cerebral en la TAC o la RM y progresión documentada mediante observaciones seriadas.	0 ... 1
III. Otros rasgos clínicos consistentes con el diagnóstico de enfermedad de ALZHEIMER PROBABLE, tras la exclusión de otras causas de demencia distintas de la enfermedad de Alzheimer:	
4. Mesetas en el curso de progresión de la enfermedad	0 ... 1
5. Síntomas asociados de depresión, insomnio, incontinencia, delirios, ilusiones, alucinaciones, reacciones catastróficas verbales, emocionales o físicas, alteraciones sexuales y pérdida de peso.	0 ... 1
6. Otras alteraciones neurológicas en ciertos pacientes, especialmente en las fases más avanzadas de la enfermedad, incluyendo signos motores (incremento del tono muscular, mioclonias o trastornos marcha)	0 ... 1
IV. Rasgos que hacen incierto el diagnóstico de enfermedad de ALZHEIMER PROBABLE	
4. Inicio brusco, apopléctico	0 ... 1
5. Hallazgos neurológicos focales como hemiparesia, trastornos sensoriales, defectos de campos visuales e incoordinación en fases tempranas del curso de la enfermedad.	0 ... 1
6. Crisis o trastornos de la marcha en el inicio o muy al principio del curso de la enfermedad.	0 ... 1
V. Diagnóstico de enfermedad de ALZHEIMER POSIBLE	
4. Se puede realizar en base del síndrome demencia, en ausencia de otras alteraciones neurológicas, psiquiátricas o sistémicas suficientes para causar demencia, y en la presencia de variaciones en el inicio, la presentación y el curso clínico.	0 ... 1
5. Se puede realizar en presencia de una segunda enfermedad sistémica o enfermedad cerebral suficiente para producir demencia, que no se considera ser la causa de la demencia.	0 ... 1
6. Debería usarse en estudios de investigación cuando se identifica un único trastorno cognitivo grave en ausencia de otra causa identificable	0 ... 1

ANEXO 4. Autorización del autor para el uso del TRLSF con fines de investigación

**ALBERT EINSTEIN COLLEGE OF MEDICINE
OF YESHIVA UNIVERSITY**

*JACK and PEARL RESNICK CAMPUS
1300 MORRIS PARK AVENUE
BRONX, NY 10461*

John L. Harb
Assistant Dean
Scientific Operations
Office of Industrial Liaison

PHONE: 718/430-3357
FAX: 718/430-8938
email: harb@acom.yu.edu

BY EMAIL ATTACHMENT

April 5, 2001

Jordi Peña-Casanova, MD
Secció de Neuropsicologia, Servei de Neurologia
Hospital del Mar (IMAS)
Passeig Marítim, 25-29
08005 Barcelona
Spain

Re: **Dr. Herman Buschke's Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT)**

Dear Dr. Peña-Casanova:

We are pleased to provide you with this Test (Buschke, H. Cued recall in Amnesia. *Journal of Clinical Neuropsychology*, 6,433-440. 1984) for your research with the following provisions:

- 1) This Test is copyrighted by the Albert Einstein College of Medicine of Yeshiva University and is made available as a service to the research community. Nevertheless, the Test, in all forms and languages, remain the copyrighted property of the College
- 2) The Test will be used for teaching and academic research purposes only. It will not be used for commercial purposes.
- 3) The Test will not be further distributed to others without the College's written consent. You shall refer any request for the Test to the College. The College agrees to make the Test available to other scientists at nonprofit organizations who wish to replicate your research.
- 4) You agree to acknowledge the source of the Test and the reference cited above in any publications reporting use of the Test.
- 5) The Test delivered pursuant to this letter is understood to be experimental in nature. The College makes no representations and extends no warranties of any kind, either expressed or implied. There are no express or implied warranties of merchantability or fitness for a particular purpose, or that the use of the Test will not infringe any copyright or other proprietary rights. You will assume all liability for damages which may arise from your use

Jordi Peña-Casanova, MD
April 5, 2001
Page -2-

of the Test. The College will not be liable to you for any or demand made by you, or made against you by any other party, due to or arising from the use of the Test.

- 6) You agree to use the Test in compliance with all applicable statutes and regulations involving the use of human subjects.

Dr. Buschke would appreciate receiving copies of any manuscripts reporting the data you obtain from use of this Test.

Please sign the Letter Agreement, arrange for signature by an institutional representative and return a fully executed Agreement to me by fax at 718/430-8938. Upon receipt of a fully executed Letter Agreement, we will arrange for Dr. Buschke to provide you with the Test

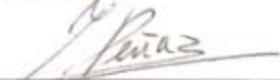
Sincerely,

John L. Harb
Assistant Dean
Scientific Operations

JLH/ic
Cc: Dr. Herman Buschke

READ AND ACCEPTED:

INVESTIGATOR



Signature
JORDI PEÑA-CASANOVA
Name
MD
Title
27-APR-2001
Date

INSTITUTIONAL OFFICIAL



Signature
JORDI CAMI MORELL
Name
MD, DIRECTOR
Title
27-APR-2001
Date

ANEXO 5. Hoja de registro de respuestas del TRLSF

PROYECTO NEURONORMA.ES Test de recuerdo libre y selectivamente facilitado (TRLSF)			1/1		Versión A (Buschke, 1984)						
Nota: Para la obtención de valores de primacia y de recencia es necesario anotar el orden en que el sujeto evoca las palabras en los distintos ensayos de Recuerdo libre. Para la correcta administración de la prueba refiérase a la ficha de administración correspondiente.											
I = Identificación / RD = Recuerdo diferido			I	Ensayo 1		Ensayo 2		Ensayo 3		Diferido	
	Categoría	Ítem		RL 1	RF 1	RL 2	RL 3	RL 3	RF 3	RD L	RDF
1	AVE	CUERVO									
2	MATERIAL LECTURA	ENCICLOPEDIA									
3	VERDURA	APIO									
4	CALZADO	ALPARGATAS									
5	REPTIL	CAIMÁN									
6	MATERIAL CONSTRUC.	MÁRMOL									
7	P. PRECIOSA	TURQUESA									
8	EDIFICIO	PISO									
9	MUEBLE	ESCRITORIO									
10	VEHÍCULO	AUTOCAR									
11	HERRAMIENTA	HOZ									
12	INST. MUSICAL	ARMÓNICA									
13	UTENSILIO DE COCINA	COLADOR									
14	DEPORTE	GIMNASIA									
15	PLANTA	JAZMIN									
16	TIPO BARCO	PESQUERO									
Total de Identificación (I)											
Recuerdo libre											
Recuerdo facilitado											

ANEXO 6. Partes del cuaderno del estudio *Neuronorma.es*. Opciones de orden de administración: Controles y pacientes

PARTE COMÚN

- Información para el participante + consentimiento informado.
- Registro y datos generales (datos sociodemográficos, antecedentes familiares, antecedentes personales, fármacos actuales, criterios de inclusión y exclusión, criterios diagnósticos).
- IDDD
- GDS-FAST-BCRS
- ADFACS
- **NPI (sólo en DCL y EA)**
- Hamilton Depresión
- EuroQuol
- **Quol-AD (sólo en EA)**
- MMSE
- MIS (versión A)
- TAP (versiones A y B)
- TB-A

ORDEN ADMINISTRACIÓN

CONTROLES (ORDEN A)	
Primera Sesión	Segunda Sesión
Parte Común FCSRT (inmediato) Torre de Londres Trail Making Test Símbolo-Dígito Token Test FCSRT(diferido)	CVLT II (recuerdo inmediato y corto plazo) Orientación de Líneas VOSP (selección de subtests) Figura Compleja de Rey (copia) Secuencia Letras-Números F. de Rey (inmediata) CVLT II (largo plazo) Evocación léxico semántica Boston Naming Test Test de Stroop Cubos de Corsi Figura Compleja de Rey (diferida)
CONTROLES (ORDEN B)	
Primera Sesión	Segunda Sesión
Parte Común CVLT II (recuerdo inmediato y corto plazo) VOSP (selección de subtests) Orientación de líneas Cubos de Corsi Test de Stroop CVLT II (largo plazo)	FCSRT (inmediato) Token Test Test Símbolo-Dígitos Trail Making Test Torre de Londres Figura Compleja de Rey (copia) Secuencia Letras-Números F. de Rey (inmediata) FCSRT (diferida) Boston Naming Test Evocación léxico semántica Figura Compleja de Rey (diferida + reconocimiento)

EA + DCL (ORDEN A) *		
Primera Sesión	Segunda Sesión	Tercera Sesión
Parte Común	Figura Compleja de Rey (copia) Secuencia Letras-Números F. de Rey (inmediata) Boston Naming Test Evocación léxico semántica Token Test Figura Compleja de Rey (diferida + reconocimiento)	FCSRT (inmediato) Torre de Londres Trail Making Test Test Símbolo-Dígitos Test de Stroop VOSP (selección de subtests) FCSRT (diferida) Orientación de líneas Cubos de Corsi
EA + DCL (ORDEN B)*		
Primera Sesión	Segunda Sesión	Tercera Sesión
Parte Común	Orientación de líneas VOSP (selección de subtests) FCSRT (inmediato) Token Test Test de Stroop Secuencias Letras-Números Trail Making Torre de Londres FCSRT (diferido)	Figura Compleja de Rey (copia) Secuencia Letras-Números Figura Compleja de Rey (inmediata) Boston Naming Test Evocación léxico semántica Cubos de Corsi Figura Compleja de Rey (diferida + reconocimiento)

* Contemplar la opción de realizar seguidas (en un mismo día, con un descanso si se precisa) la segunda y tercera sesión en caso de que el sujeto presente buena resistencia a la fatiga (valorado según criterio del profesional).

Segunda Evaluación (Re-test):

El **cuaderno 1**, será el mismo, con una mínima diferencia: NO incluye la “Información para el participante” + “Consentimiento informado” y el “Registro y datos generales” queda simplificado por no incluir alguna información que sería reiterativa, como los datos sociodemográficos o los antecedentes.

Los **cuadernos 2**, serán los mismos que los de la primera evaluación. Se tendrá que tomar la precaución de emplear el mismo orden de administración (A o B) que en la primera evaluación.

ANEXO 7. Ficha de instrucciones de administración del TRLSF

Test de recuerdo libre y selectivamente facilitado (FCSRT)
(Buschke, 1984)

Tiempo de administración: entre 10 y 15 minutos aproximadamente.

Notas sobre la administración:

Consigna: *Va a aprender 16 palabras. Cada palabra pertenece a una categoría diferente. Yo le daré el nombre de las categorías y quiero que me diga qué palabra va con cada categoría. Después de haber identificado todas las palabras, me dirá todas las que recuerde, en el orden que sea. Cuando haya dado el máximo de palabras que pueda, le daré la clave de la categoría para ayudarlo a recordar cualquier palabra que no lo haya hecho sin ayuda. Finalmente le recordaré cualquier palabra que le haya faltado antes de que intente de nuevo memorizarlas todas. Tendrá tres intentos para recordar las palabras.*

I: Identificación:

- Ponga la primera tarjeta con las primeras 4 palabras frente al sujeto y diga: *Cada tarjeta tiene escritas cuatro palabras en las esquinas. Por favor, lea estas cuatro palabras.*
- Cuando el sujeto haya leído las cuatro palabras en voz alta diga: *Cuando yo diga el nombre de la categoría, por favor, dígame cuál de las cuatro palabras pertenece a esa categoría.*
- Diga el nombre de la categoría al sujeto. Registre las respuestas correctas en la hoja de registro que recoge las categorías en el orden de presentación, debajo de la columna I. Repita este procedimiento de aprendizaje controlado para cada palabra en el orden de presentación preestablecido hasta que todas las palabras hayan sido identificadas mediante tal procedimiento. Vaya a un ritmo que le sea cómodo al sujeto.
- Este aprendizaje controlado se utiliza sólo una vez, antes del primer ensayo de recuerdo libre. A diferencia de otras versiones del FCSRT, ésta no utiliza el procedimiento de recuerdo inmediato inducido durante el aprendizaje controlado, ya que puede mermar la sensibilidad del test.

Tarea de interferencia antes del recuerdo libre:

- Se utiliza una tarea de series inversas. Esta tarea de interferencia es necesaria para prevenir la repetición subvocal del material aprendido y para asegurar que los ensayos de recuerdo midan el recuerdo de la memoria secundaria.

Es importante que la tarea de interferencia sea diferente cada vez que se aplique (antes de los ensayos de recuerdo libre).

- Inmediatamente después de acabar la tarea de adquisición, pídale al sujeto: *Reste de 3 en 3 a partir de 97.* El sujeto debe hacer esta tarea durante 20 segundos. No importa la exactitud de las respuesta.
- La tarea de interferencia se utiliza antes de cada uno de los tres ensayos de recuerdo libre.

Antes del segundo ensayo se le pide al sujeto que “Reste de 3 en 3 a partir de 95.”.

Antes del tercer ensayo pídale al sujeto que “Reste de 3 en 3 a partir de 93.”

RL 1, 2, y 3: Recuerdo libre, ensayos 1-3

- Inicie los ensayos de recuerdo libre diciendo: *Dígame todas las palabras que recuerde en cualquier orden.* El tiempo límite para el recuerdo libre es de 90 segundos. Se interrumpe la tarea si no hay respuesta durante 15 segundos. Las respuestas correctas se anotan en la columna respectiva (RL1, RL2, RL3) siguiendo el orden de evocación (1, 2, 3, ..).

No diga al sujeto si algunas de sus palabras están equivocadas (intrusiones) o si las dice varias veces

(repeticiones).

RF1, 2 y 3: Recuerdo selectivamente facilitado, ensayos 1-3

Inmediatamente después de cada ensayo de recuerdo libre se procede con el recuerdo selectivamente facilitado **sólo** para aquellos elementos que **no** se hayan recordado espontáneamente. Para cada palabra no evocada se da la clave de la categoría siguiendo el orden de la hoja de registro. Se permite un intervalo de **5 segundos** para el recuerdo facilitado.

Marque las palabras correctamente evocadas en el recuerdo facilitado en las casillas de las columnas correspondientes (RF1, RF2, RF3).

Este procedimiento se repite tras cada ensayo de Recuerdo Libre para las palabras no evocadas de forma espontánea. No olvide proceder a la tarea de interferencia antes de empezar con un nuevo ensayo de Recuerdo Libre

Recuerdo selectivo

Si un sujeto es incapaz de recordar una palabra en el recuerdo facilitado, se le recuerda la palabra no evocada. Por ejemplo, **“El ave era un CUERVO”**. Utilice este procedimiento de recuerdo selectivo cada vez que el sujeto sea incapaz de evocar una palabra en el recuerdo facilitado, antes de seguir con la siguiente palabra. No dé el recuerdo selectivo si el sujeto ha evocado la palabra en el recuerdo libre o el recuerdo facilitado.

El recuerdo selectivo **sólo** se da en los **dos primeros ensayos**. **NO** se procede al recuerdo selectivo en el **último ensayo**.

Recuerdo diferido

Después de un intervalo de aproximadamente 30 minutos se procede a un último ensayo de recuerdo libre y selectivamente facilitado.

No diga al sujeto que se va a repetir esta tarea después del tercer ensayo de recuerdo libre y no utilice la tarea de interferencia antes de iniciar el recuerdo diferido.

Tampoco es preciso proporcionar el recuerdo selectivo para las palabras no evocadas en recuerdo diferido selectivamente facilitado.

Puntuación:

1. **Identificación:** respuestas correctas registradas en esta columna.
2. Puntuación total de **Recuerdo libre:** número total de respuestas correctas bajo "RL1", "RL2" y "RL3" (total de palabras correctamente recordadas en los tres ensayos de recuerdo libre). **Máximo = 48.**
3. Puntuación total de **Recuerdo facilitado:** número total de respuestas correctas bajo “RF1”, “RF2” y “RF3” (total de palabras correctamente evocadas tras la indicación de su categoría semántica, en los ensayos de recuerdo selectivamente facilitado). **Máximo = 48**
4. Puntuación de **Recuerdo total:** número total de respuestas correctas bajo "RL1", "RL2", "RL3", "RF1", "RF2" y "RF3" (total de palabras correctamente recordadas en los tres ensayos de recuerdo libre y recuerdo selectivamente facilitado). **Máximo = 48**
5. **Recuerdo Libre / Recuerdo Total:** Esta proporción es la medida de la eficacia del recuerdo libre. Para cada uno de los ensayos divida el recuerdo libre entre el recuerdo total de este ensayo. Lo mismo con los totales de recuerdo libre y recuerdo total para un índice global.
6. **Recuerdo Total / Recuerdo Máximo Posible:** Esta proporción es la medida de la eficacia del recuerdo total. También se puede considerar como una medida de la eficacia del recuerdo selectivamente facilitado, si se asume que las palabras evocadas en el recuerdo libre también se hubieran evocado en el recuerdo selectivamente facilitado. Para cada uno de los ensayos divida el recuerdo total entre 16. Para el recuerdo total de los tres ensayos divida el Recuerdo Total entre 48.
7. **Recuerdo diferido libre:** Número total de respuestas correctas en este ensayo.
8. **Recuerdo diferido facilitado:** Número total de respuestas correctas en este ensayo.

ANEXO 8. Tablas completas con los valores psicométricos para todos los puntos de corte para la variable RT, según las distintas comparaciones entre grupos diagnósticos

- Controles *vs* DCL+EA
- Controles + DCL *vs* EA
- Controles *vs* EA
- Controles *vs* DCL

**Sens., espec., concordancia, RVP, RVN, VPP y VPN – Variable RT
GDS 12 vs. GDS345**

Punto de corte	Sens	Espec	K	RVP	RVN	VPP 5%	VPP 10%	VPP 15%	VPP 20%	VPP 30,6%*	VPN 5%	VPN 10%	VPN 15%	VPN 20%	VPN 30,6%*
0	0,047	1,000	0,0647	-	0,95	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,95	0,90	0,86	0,81	0,70
1	0,061	1,000	0,0828	-	0,94	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,95	0,91	0,86	0,81	0,71
2	0,115	1,000	0,1531	-	0,89	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,96	0,91	0,86	0,82	0,72
3	0,149	1,000	0,1957	-	0,85	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,96	0,91	0,87	0,82	0,73
4	0,189	1,000	0,2454	-	0,81	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,96	0,92	0,87	0,83	0,74
5	0,223	1,000	0,2856	-	0,78	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,96	0,92	0,88	0,84	0,74
6	0,277	1,000	0,3481	-	0,72	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,96	0,93	0,89	0,85	0,76
7	0,291	1,000	0,3633	-	0,71	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,96	0,93	0,89	0,85	0,76
8	0,311	1,000	0,3859	-	0,69	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,97	0,93	0,89	0,85	0,77
9	0,331	1,000	0,4082	-	0,67	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,97	0,93	0,89	0,86	0,77
10	0,365	1,000	0,4446	-	0,64	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,97	0,93	0,90	0,86	0,78
11	0,392	1,000	0,4731	-	0,61	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,97	0,94	0,90	0,87	0,79
12	0,446	1,000	0,5286	-	0,55	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,97	0,94	0,91	0,88	0,80
13	0,473	0,997	0,5510	157,67	0,53	0,89	0,95	0,97	0,98	0,99	0,97	0,94	0,91	0,88	0,81
14	0,527	0,997	0,6035	175,67	0,47	0,90	0,95	0,97	0,98	0,99	0,98	0,95	0,92	0,89	0,83
15	0,541	0,997	0,6164	180,33	0,46	0,90	0,95	0,97	0,98	0,99	0,98	0,95	0,92	0,90	0,83
16	0,561	0,997	0,6355	187,00	0,44	0,91	0,95	0,97	0,98	0,99	0,98	0,95	0,93	0,90	0,84
17	0,581	0,997	0,6543	193,67	0,42	0,91	0,96	0,97	0,98	0,99	0,98	0,96	0,93	0,90	0,84
18	0,595	0,997	0,6667	198,33	0,41	0,91	0,96	0,97	0,98	0,99	0,98	0,96	0,93	0,91	0,85
19	0,615	0,994	0,6804	102,50	0,39	0,84	0,92	0,95	0,96	0,98	0,98	0,96	0,94	0,91	0,85
20	0,655	0,994	0,7165	109,17	0,35	0,85	0,92	0,95	0,96	0,98	0,98	0,96	0,94	0,92	0,87
21	0,682	0,991	0,7353	75,78	0,32	0,80	0,89	0,93	0,95	0,97	0,98	0,97	0,95	0,93	0,88
22	0,703	0,985	0,7433	46,87	0,30	0,71	0,84	0,89	0,92	0,95	0,98	0,97	0,95	0,93	0,88
23	0,716	0,982	0,7501	39,78	0,29	0,68	0,82	0,88	0,91	0,95	0,99	0,97	0,95	0,93	0,89
24	0,723	0,982	0,7558	40,17	0,28	0,68	0,82	0,88	0,91	0,95	0,99	0,97	0,95	0,93	0,89
25	0,736	0,976	0,7578	30,67	0,27	0,62	0,77	0,84	0,88	0,93	0,99	0,97	0,95	0,94	0,89
26	0,750	0,962	0,7459	19,74	0,26	0,51	0,69	0,78	0,83	0,90	0,99	0,97	0,96	0,94	0,90
27	0,777	0,953	0,7544	16,53	0,23	0,47	0,65	0,74	0,81	0,88	0,99	0,97	0,96	0,94	0,91
28	0,811	0,935	0,7547	12,48	0,20	0,40	0,58	0,69	0,76	0,85	0,99	0,98	0,97	0,95	0,92
29	0,818	0,915	0,7295	9,62	0,20	0,34	0,52	0,63	0,71	0,81	0,99	0,98	0,97	0,95	0,92
30	0,818	0,900	0,7081	8,18	0,20	0,30	0,48	0,59	0,67	0,78	0,99	0,98	0,97	0,95	0,92
31	0,838	0,894	0,7156	7,91	0,18	0,29	0,47	0,58	0,66	0,78	0,99	0,98	0,97	0,96	0,93
32	0,838	0,876	0,6906	6,76	0,18	0,26	0,43	0,54	0,63	0,75	0,99	0,98	0,97	0,96	0,92
33	0,858	0,835	0,6500	5,20	0,17	0,21	0,37	0,48	0,57	0,70	0,99	0,98	0,97	0,96	0,93
34	0,878	0,806	0,6269	4,53	0,15	0,19	0,33	0,44	0,53	0,67	0,99	0,98	0,97	0,96	0,94
35	0,885	0,768	0,5837	3,81	0,15	0,17	0,30	0,40	0,49	0,63	0,99	0,98	0,97	0,96	0,94
36	0,899	0,718	0,5338	3,19	0,14	0,14	0,26	0,36	0,44	0,58	0,99	0,98	0,98	0,97	0,94
37	0,926	0,676	0,5065	2,86	0,11	0,13	0,24	0,34	0,42	0,56	0,99	0,99	0,98	0,97	0,95
38	0,939	0,632	0,4680	2,55	0,10	0,12	0,22	0,31	0,39	0,53	0,99	0,99	0,98	0,98	0,96
39	0,959	0,588	0,4362	2,33	0,07	0,11	0,21	0,29	0,37	0,51	1,00	0,99	0,99	0,98	0,97
40	0,966	0,526	0,3797	2,04	0,06	0,10	0,18	0,26	0,34	0,47	1,00	0,99	0,99	0,98	0,97
41	0,966	0,479	0,3355	1,85	0,07	0,09	0,17	0,25	0,32	0,45	1,00	0,99	0,99	0,98	0,97
42	0,973	0,415	0,2826	1,66	0,07	0,08	0,16	0,23	0,29	0,42	1,00	0,99	0,99	0,98	0,97
43	0,993	0,321	0,2181	1,46	0,02	0,07	0,14	0,21	0,27	0,39	1,00	1,00	1,00	0,99	0,99
44	0,993	0,262	0,1727	1,35	0,03	0,07	0,13	0,19	0,25	0,37	1,00	1,00	1,00	0,99	0,99
45	0,993	0,179	0,1128	1,21	0,04	0,06	0,12	0,18	0,23	0,35	1,00	1,00	0,99	0,99	0,98
46	0,993	0,100	0,0589	1,10	0,07	0,05	0,11	0,16	0,22	0,33	1,00	0,99	0,99	0,98	0,97
47	1,000	0,050	0,0309	1,05	0,00	0,05	0,10	0,16	0,21	0,32	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
48	1,000	0,000	-	1,00	-	0,05	0,10	0,15	0,20	0,31	-	-	-	-	-

Sens: sensibilidad; Esp: especificidad; k: concordancia; RVP: razón de verosimilitud positiva; RVN: razón de verosimilitud negativa, VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo

*30,6% corresponde a la prevalencia de sujetos con GDS3, GDS4 y GDS5 de la muestra estudiada (Todos los sujetos, N=497).

**Sens., espec., concordancia, RVP, RVN, VPP y VPN – Variable RT
GDS 123 vs. GDS45**

Punto de corte	Sens	Espec	K	RVP	RVN	VPP 5%	VPP 10%	VPP 15%	VPP 20%	VPP 15,5%*	VPN 5%	VPN 10%	VPN 15%	VPN 20%	VPN 15,5%*
0	0,093	1,000	0,1484	-	0,91	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,95	0,91	0,86	0,82	0,86
1	0,120	1,000	0,1875	-	0,88	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,96	0,91	0,87	0,82	0,86
2	0,200	0,995	0,2855	40,00	0,80	0,68	0,82	0,88	0,91	0,88	0,96	0,92	0,88	0,83	0,87
3	0,267	0,995	0,3683	53,40	0,74	0,74	0,86	0,90	0,93	0,91	0,96	0,92	0,88	0,84	0,88
4	0,347	0,995	0,4597	69,40	0,66	0,79	0,89	0,92	0,95	0,93	0,97	0,93	0,90	0,86	0,89
5	0,400	0,993	0,5095	57,14	0,60	0,75	0,86	0,91	0,93	0,91	0,97	0,94	0,90	0,87	0,90
6	0,467	0,985	0,5551	31,13	0,54	0,62	0,78	0,85	0,89	0,85	0,97	0,94	0,91	0,88	0,91
7	0,493	0,985	0,5801	32,87	0,51	0,63	0,79	0,85	0,89	0,86	0,97	0,95	0,92	0,89	0,91
8	0,507	0,981	0,5789	26,68	0,50	0,58	0,75	0,82	0,87	0,83	0,97	0,95	0,92	0,89	0,92
9	0,520	0,976	0,5777	21,67	0,49	0,53	0,71	0,79	0,84	0,80	0,97	0,95	0,92	0,89	0,92
10	0,573	0,973	0,6174	21,22	0,44	0,53	0,70	0,79	0,84	0,80	0,98	0,95	0,93	0,90	0,93
11	0,613	0,971	0,6440	21,14	0,40	0,53	0,70	0,79	0,84	0,79	0,98	0,96	0,93	0,91	0,93
12	0,680	0,964	0,6769	18,89	0,33	0,50	0,68	0,77	0,83	0,78	0,98	0,96	0,94	0,92	0,94
13	0,693	0,954	0,6618	15,07	0,32	0,44	0,63	0,73	0,79	0,73	0,98	0,97	0,95	0,93	0,94
14	0,773	0,949	0,7071	15,16	0,24	0,44	0,63	0,73	0,79	0,74	0,99	0,97	0,96	0,94	0,96
15	0,787	0,947	0,7102	14,85	0,22	0,44	0,62	0,72	0,79	0,73	0,99	0,98	0,96	0,95	0,96
16	0,813	0,944	0,7222	14,52	0,20	0,43	0,62	0,72	0,78	0,73	0,99	0,98	0,97	0,95	0,96
17	0,827	0,939	0,7191	13,56	0,18	0,42	0,60	0,71	0,77	0,71	0,99	0,98	0,97	0,96	0,97
18	0,827	0,935	0,7073	12,72	0,19	0,40	0,59	0,69	0,76	0,70	0,99	0,98	0,97	0,96	0,97
19	0,840	0,927	0,6987	11,51	0,17	0,38	0,56	0,67	0,74	0,68	0,99	0,98	0,97	0,96	0,97
20	0,867	0,918	0,6935	10,57	0,14	0,36	0,54	0,65	0,73	0,66	0,99	0,98	0,98	0,97	0,97
21	0,907	0,913	0,7075	10,43	0,10	0,35	0,54	0,65	0,72	0,66	0,99	0,99	0,98	0,98	0,98
22	0,920	0,903	0,6943	9,48	0,09	0,33	0,51	0,63	0,70	0,64	1,00	0,99	0,98	0,98	0,98
23	0,920	0,896	0,6788	8,85	0,09	0,32	0,50	0,61	0,69	0,62	1,00	0,99	0,98	0,98	0,98
24	0,933	0,896	0,6868	8,97	0,07	0,32	0,50	0,61	0,69	0,62	1,00	0,99	0,99	0,98	0,99
25	0,933	0,886	0,6667	8,18	0,08	0,30	0,48	0,59	0,67	0,60	1,00	0,99	0,99	0,98	0,99
26	0,933	0,869	0,6333	7,12	0,08	0,27	0,44	0,56	0,64	0,57	1,00	0,99	0,99	0,98	0,99
27	0,933	0,852	0,6018	6,30	0,08	0,25	0,41	0,53	0,61	0,54	1,00	0,99	0,99	0,98	0,99
28	0,960	0,831	0,5789	5,68	0,05	0,23	0,39	0,50	0,59	0,51	1,00	0,99	0,99	0,99	0,99
29	0,960	0,811	0,5472	5,08	0,05	0,21	0,36	0,47	0,56	0,48	1,00	0,99	0,99	0,99	0,99
30	0,960	0,799	0,5284	4,78	0,05	0,20	0,35	0,46	0,54	0,47	1,00	0,99	0,99	0,99	0,99
31	0,960	0,787	0,5103	4,51	0,05	0,19	0,33	0,44	0,53	0,45	1,00	0,99	0,99	0,99	0,99
32	0,960	0,772	0,4894	4,21	0,05	0,18	0,32	0,43	0,51	0,44	1,00	0,99	0,99	0,99	0,99
33	0,973	0,734	0,4449	3,66	0,04	0,16	0,29	0,39	0,48	0,40	1,00	1,00	0,99	0,99	0,99
34	0,973	0,702	0,4069	3,27	0,04	0,15	0,27	0,37	0,45	0,37	1,00	1,00	0,99	0,99	0,99
35	0,987	0,671	0,3785	3,00	0,02	0,14	0,25	0,35	0,43	0,35	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
36	0,987	0,625	0,3322	2,63	0,02	0,12	0,23	0,32	0,40	0,33	1,00	1,00	1,00	0,99	1,00
37	0,987	0,581	0,2929	2,36	0,02	0,11	0,21	0,29	0,37	0,30	1,00	1,00	1,00	0,99	1,00
38	0,987	0,540	0,2593	2,15	0,02	0,10	0,19	0,27	0,35	0,28	1,00	1,00	1,00	0,99	1,00
39	1,000	0,499	0,2342	2,00	0,00	0,10	0,18	0,26	0,33	0,27	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
40	1,000	0,446	0,1981	1,81	0,00	0,09	0,17	0,24	0,31	0,25	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
41	1,000	0,407	0,1741	1,69	0,00	0,08	0,16	0,23	0,30	0,24	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
42	1,000	0,351	0,1426	1,54	0,00	0,08	0,15	0,21	0,28	0,22	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
43	1,000	0,266	0,1004	1,36	0,00	0,07	0,13	0,19	0,25	0,20	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
44	1,000	0,218	0,0789	1,28	0,00	0,06	0,12	0,18	0,24	0,19	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
45	1,000	0,150	0,0515	1,18	0,00	0,06	0,12	0,17	0,23	0,18	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
46	1,000	0,085	0,0277	1,09	0,00	0,05	0,11	0,16	0,21	0,17	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
47	1,000	0,041	0,0130	1,04	0,00	0,05	0,10	0,16	0,21	0,16	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
48	1,000	0,000	-	1,00	-	0,05	0,10	0,15	0,20	0,16	-	-	-	-	-

Sens: sensibilidad; Esp: especificidad; k: concordancia; RVP: razón de verosimilitud positiva; RVN: razón de verosimilitud negativa, VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo

*15,5% corresponde a la prevalencia de sujetos con GDS4 y GDS5 de la muestra estudiada (Todos los sujetos, N=497).

Sens., espec., concordancia, RVP, RVN, VPP y VPN – Variable RT
GDS 12 vs. GDS45

Punto de corte	Sens	Espec	K	RVP	RVN	VPP 5%	VPP 10%	VPP 15%	VPP 20%	VPP 18,2%*	VPN 5%	VPN 10%	VPN 15%	VPN 20%	VPN 18,2%*
0	0,093	1,000	0,1443	-	0,91	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,95	0,91	0,86	0,82	0,83
1	0,120	1,000	0,1826	-	0,88	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,96	0,91	0,87	0,82	0,84
2	0,200	1,000	0,2906	-	0,80	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,96	0,92	0,88	0,83	0,85
3	0,267	1,000	0,3734	-	0,73	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,96	0,92	0,89	0,85	0,86
4	0,347	1,000	0,4651	-	0,65	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,97	0,93	0,90	0,86	0,87
5	0,400	1,000	0,5221	-	0,60	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,97	0,94	0,90	0,87	0,88
6	0,467	1,000	0,5891	-	0,53	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,97	0,94	0,91	0,88	0,89
7	0,493	1,000	0,6147	-	0,51	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,97	0,95	0,92	0,89	0,90
8	0,507	1,000	0,6273	-	0,49	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,97	0,95	0,92	0,89	0,90
9	0,520	1,000	0,6397	-	0,48	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,98	0,95	0,92	0,89	0,90
10	0,573	1,000	0,6877	-	0,43	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,98	0,95	0,93	0,90	0,91
11	0,613	1,000	0,7222	-	0,39	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,98	0,96	0,94	0,91	0,92
12	0,680	1,000	0,7769	-	0,32	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,98	0,97	0,95	0,93	0,93
13	0,693	0,997	0,7795	231,00	0,31	0,92	0,96	0,98	0,98	0,98	0,98	0,97	0,95	0,93	0,94
14	0,773	0,997	0,8402	257,67	0,23	0,93	0,97	0,98	0,98	0,98	0,99	0,98	0,96	0,95	0,95
15	0,787	0,997	0,8500	262,33	0,21	0,93	0,97	0,98	0,98	0,98	0,99	0,98	0,96	0,95	0,95
16	0,813	0,997	0,8691	271,00	0,19	0,93	0,97	0,98	0,99	0,98	0,99	0,98	0,97	0,96	0,96
17	0,827	0,997	0,8785	275,67	0,17	0,94	0,97	0,98	0,99	0,98	0,99	0,98	0,97	0,96	0,96
18	0,827	0,997	0,8785	275,67	0,17	0,94	0,97	0,98	0,99	0,98	0,99	0,98	0,97	0,96	0,96
19	0,840	0,994	0,8798	140,00	0,16	0,88	0,94	0,96	0,97	0,97	0,99	0,98	0,97	0,96	0,97
20	0,867	0,994	0,8981	144,50	0,13	0,88	0,94	0,96	0,97	0,97	0,99	0,99	0,98	0,97	0,97
21	0,907	0,991	0,9169	100,78	0,09	0,84	0,92	0,95	0,96	0,96	1,00	0,99	0,98	0,98	0,98
22	0,920	0,985	0,9100	61,33	0,08	0,76	0,87	0,92	0,94	0,93	1,00	0,99	0,99	0,98	0,98
23	0,920	0,982	0,9024	51,11	0,08	0,73	0,85	0,90	0,93	0,92	1,00	0,99	0,99	0,98	0,98
24	0,933	0,982	0,9110	51,83	0,07	0,73	0,85	0,90	0,93	0,92	1,00	0,99	0,99	0,98	0,99
25	0,933	0,976	0,8958	38,88	0,07	0,67	0,81	0,87	0,91	0,90	1,00	0,99	0,99	0,98	0,98
26	0,933	0,962	0,8594	24,55	0,07	0,56	0,73	0,81	0,86	0,85	1,00	0,99	0,99	0,98	0,98
27	0,933	0,953	0,8384	19,85	0,07	0,51	0,69	0,78	0,83	0,82	1,00	0,99	0,99	0,98	0,98
28	0,960	0,935	0,8148	14,77	0,04	0,44	0,62	0,72	0,79	0,77	1,00	1,00	0,99	0,99	0,99
29	0,960	0,915	0,7706	11,29	0,04	0,37	0,56	0,67	0,74	0,72	1,00	1,00	0,99	0,99	0,99
30	0,960	0,900	0,7407	9,60	0,04	0,34	0,52	0,63	0,71	0,68	1,00	1,00	0,99	0,99	0,99
31	0,960	0,894	0,7291	9,06	0,04	0,32	0,50	0,62	0,69	0,67	1,00	1,00	0,99	0,99	0,99
32	0,960	0,876	0,6955	7,74	0,05	0,29	0,46	0,58	0,66	0,63	1,00	0,99	0,99	0,99	0,99
33	0,973	0,835	0,6315	5,90	0,03	0,24	0,40	0,51	0,60	0,57	1,00	1,00	0,99	0,99	0,99
34	0,973	0,806	0,5848	5,02	0,03	0,21	0,36	0,47	0,56	0,53	1,00	1,00	0,99	0,99	0,99
35	0,987	0,768	0,5368	4,25	0,02	0,18	0,32	0,43	0,52	0,49	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
36	0,987	0,718	0,4715	3,50	0,02	0,16	0,28	0,38	0,47	0,44	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
37	0,987	0,676	0,4234	3,05	0,02	0,14	0,25	0,35	0,43	0,40	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
38	0,987	0,632	0,3765	2,68	0,02	0,12	0,23	0,32	0,40	0,37	1,00	1,00	1,00	0,99	1,00
39	1,000	0,588	0,3405	2,43	0,00	0,11	0,21	0,30	0,38	0,35	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
40	1,000	0,526	0,2867	2,11	0,00	0,10	0,19	0,27	0,35	0,32	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
41	1,000	0,479	0,2497	1,92	0,00	0,09	0,18	0,25	0,32	0,30	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
42	1,000	0,415	0,2039	1,71	0,00	0,08	0,16	0,23	0,30	0,28	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
43	1,000	0,321	0,1457	1,47	0,00	0,07	0,14	0,21	0,27	0,25	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
44	1,000	0,262	0,1136	1,36	0,00	0,07	0,13	0,19	0,25	0,23	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
45	1,000	0,179	0,0732	1,22	0,00	0,06	0,12	0,18	0,23	0,21	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
46	1,000	0,100	0,0386	1,11	0,00	0,06	0,11	0,16	0,22	0,20	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
47	1,000	0,050	0,0187	1,05	0,00	0,05	0,10	0,16	0,21	0,19	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
48	1,000	0,000	-	1,00	-	0,05	0,10	0,15	0,20	0,18	-	-	-	-	-

Sens: sensibilidad; Esp: especificidad; k: concordancia; RVP: razón de verosimilitud positiva; RVN: razón de verosimilitud negativa, VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo

*18,2% corresponde a la prevalencia de sujetos con GDS4 y GDS5 de la muestra estudiada (Controles+DTA, N=422).

**Sens., espec., concordancia, RVP, RVN, VPP y VPN – Variable RT
GDS 12 vs. GDS3**

Punto de corte	Sens	Espec	K	RVP	RVN	VPP 5%	VPP 10%	VPP 15%	VPP 20%	VPP 17,9%*	VPN 5%	VPN 10%	VPN 15%	VPN 20%	VPN 17,9%*
0	0	100	0,0000	-	1,00	-	-	-	-	-	0,95	0,90	0,85	0,80	0,82
1	0	100	0,0000	-	1,00	-	-	-	-	-	0,95	0,90	0,85	0,80	0,82
2	2,74	100	0,0443	-	0,97	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,95	0,90	0,85	0,80	0,83
3	2,74	100	0,0443	-	0,97	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,95	0,90	0,85	0,80	0,83
4	2,74	100	0,0443	-	0,97	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,95	0,90	0,85	0,80	0,83
5	4,11	100	0,0659	-	0,96	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,95	0,90	0,86	0,81	0,83
6	8,22	100	0,1285	-	0,92	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,95	0,91	0,86	0,81	0,83
7	8,22	100	0,1285	-	0,92	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,95	0,91	0,86	0,81	0,83
8	11	100	0,1685	-	0,89	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,96	0,91	0,86	0,82	0,84
9	13,7	100	0,2072	-	0,86	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,96	0,91	0,87	0,82	0,84
10	15,1	100	0,2261	-	0,85	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,96	0,91	0,87	0,82	0,84
11	16,4	100	0,2447	-	0,84	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,96	0,92	0,87	0,83	0,85
12	20,5	100	0,2986	-	0,80	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,96	0,92	0,88	0,83	0,85
13	24,7	99,7	0,3434	82,33	0,76	0,81	0,90	0,94	0,95	0,95	0,96	0,92	0,88	0,84	0,86
14	27,4	99,7	0,3763	91,33	0,73	0,83	0,91	0,94	0,96	0,95	0,96	0,93	0,89	0,85	0,86
15	28,8	99,7	0,3924	96,00	0,71	0,83	0,91	0,94	0,96	0,95	0,96	0,93	0,89	0,85	0,87
16	30,1	99,7	0,4082	100,33	0,70	0,84	0,92	0,95	0,96	0,96	0,96	0,93	0,89	0,85	0,87
17	32,9	99,7	0,4392	109,67	0,67	0,85	0,92	0,95	0,96	0,96	0,97	0,93	0,89	0,86	0,87
18	35,6	99,7	0,4694	118,67	0,65	0,86	0,93	0,95	0,97	0,96	0,97	0,93	0,90	0,86	0,88
19	38,4	99,4	0,4913	64,00	0,62	0,77	0,88	0,92	0,94	0,93	0,97	0,94	0,90	0,87	0,88
20	43,8	99,4	0,5473	73,00	0,57	0,79	0,89	0,93	0,95	0,94	0,97	0,94	0,91	0,88	0,89
21	45,2	99,1	0,5534	50,22	0,55	0,73	0,85	0,90	0,93	0,92	0,97	0,94	0,91	0,88	0,89
22	47,9	98,5	0,5650	31,93	0,53	0,63	0,78	0,85	0,89	0,87	0,97	0,94	0,91	0,88	0,90
23	50,7	98,2	0,5833	28,17	0,50	0,60	0,76	0,83	0,88	0,86	0,97	0,95	0,92	0,89	0,90
24	50,7	98,2	0,5833	28,17	0,50	0,60	0,76	0,83	0,88	0,86	0,97	0,95	0,92	0,89	0,90
25	53,4	97,6	0,5938	22,25	0,48	0,54	0,71	0,80	0,85	0,83	0,98	0,95	0,92	0,89	0,91
26	56,2	96,2	0,5830	14,79	0,46	0,44	0,62	0,72	0,79	0,76	0,98	0,95	0,93	0,90	0,91
27	61,6	95,3	0,6087	13,11	0,40	0,41	0,59	0,70	0,77	0,74	0,98	0,96	0,93	0,91	0,92
28	65,8	93,5	0,6026	10,12	0,37	0,35	0,53	0,64	0,72	0,69	0,98	0,96	0,94	0,92	0,93
29	67,1	91,5	0,5706	7,89	0,36	0,29	0,47	0,58	0,66	0,63	0,98	0,96	0,94	0,92	0,93
30	67,1	90	0,5421	6,71	0,37	0,26	0,43	0,54	0,63	0,59	0,98	0,96	0,94	0,92	0,93
31	71,2	89,4	0,5612	6,72	0,32	0,26	0,43	0,54	0,63	0,59	0,98	0,97	0,95	0,93	0,93
32	71,2	87,6	0,5290	5,74	0,33	0,23	0,39	0,50	0,59	0,56	0,98	0,96	0,95	0,92	0,93
33	74	83,5	0,4796	4,48	0,31	0,19	0,33	0,44	0,53	0,49	0,98	0,97	0,95	0,93	0,94
34	78,1	80,6	0,4624	4,03	0,27	0,17	0,31	0,42	0,50	0,47	0,99	0,97	0,95	0,94	0,94
35	78,1	76,8	0,4097	3,37	0,29	0,15	0,27	0,37	0,46	0,42	0,99	0,97	0,95	0,93	0,94
36	80,8	71,8	0,3649	2,87	0,27	0,13	0,24	0,34	0,42	0,38	0,99	0,97	0,95	0,94	0,94
37	86,3	67,6	0,3508	2,66	0,20	0,12	0,23	0,32	0,40	0,37	0,99	0,98	0,97	0,95	0,96
38	89	63,2	0,3208	2,42	0,17	0,11	0,21	0,30	0,38	0,35	0,99	0,98	0,97	0,96	0,96
39	91,8	58,8	0,2941	2,23	0,14	0,10	0,20	0,28	0,36	0,33	0,99	0,98	0,98	0,97	0,97
40	93,2	52,6	0,2490	1,97	0,13	0,09	0,18	0,26	0,33	0,30	0,99	0,99	0,98	0,97	0,97
41	93,2	47,9	0,2134	1,79	0,14	0,09	0,17	0,24	0,31	0,28	0,99	0,98	0,98	0,97	0,97
42	94,5	41,5	0,1757	1,62	0,13	0,08	0,15	0,22	0,29	0,26	0,99	0,99	0,98	0,97	0,97
43	98,6	32,1	0,1372	1,45	0,04	0,07	0,14	0,20	0,27	0,24	1,00	1,00	0,99	0,99	0,99
44	98,6	26,2	0,1058	1,34	0,05	0,07	0,13	0,19	0,25	0,23	1,00	0,99	0,99	0,99	0,99
45	98,6	17,9	0,0664	1,20	0,08	0,06	0,12	0,17	0,23	0,21	1,00	0,99	0,99	0,98	0,98
46	98,6	10	0,0327	1,10	0,14	0,05	0,11	0,16	0,22	0,19	0,99	0,98	0,98	0,97	0,97
47	100	5	0,0183	1,05	0,00	0,05	0,10	0,16	0,21	0,19	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
48	100	0	-	1,00	-	0,05	0,10	0,15	0,20	0,18	-	-	-	-	-

Sens: sensibilidad; Esp: especificidad; k: concordancia; RVP: razón de verosimilitud positiva; RVN: razón de verosimilitud negativa, VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo

*17,9% corresponde a la prevalencia de sujetos con GDS3 de la muestra estudiada (Controles+MCI, N=420).



Universitat Ramon Llull

Aquesta Tesi Doctoral ha estat defensada el dia ____ d _____ de 200

al Centre _____

de la Universitat Ramon Llull

davant el Tribunal format pels Doctors sotasignants, havent obtingut la qualificació:

President/a

Vocal

Vocal

Vocal

Secretari/ària

Doctorand/a

Nina Gramunt Fombuena
