

Avaluació neuropsicològica i detecció precoç dels canvis cognitius en l'envelliment, el deteriorament cognitiu lleu i la malaltia d'Alzheimer

Marta Molins Sauri

<http://hdl.handle.net/10803/672048>

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

TESI DOCTORAL

Títol	Avaluació neuropsicològica i detecció precoç dels canvis cognitius en l'envelliment, el deteriorament cognitiu lleu i la malaltia d'Alzheimer
Realitzada per	Marta Molins Sauri
en el Centre	Facultat de Psicologia, Ciències de l'Educació i l'Esport Blanquerna
i en el Departament	Psicologia
Dirigida per	Dra. Olga Bruna Rabassa i Dra. Carmen García Sánchez

Als que cada dia estan al meu costat i als que tot
i no ser-hi, estan a prop i m'han fet ser qui sóc ara

*Escriurem que tot no va ser fàcil, cantarem la nostra vida en un paper
Marxarem caminant per les estrelles i amb el somriure dels que ja no hi puguin ser*

Miki Núñez

Agraïments

Hem arribat al final del camí, que més que una passejada ha estat una carrera de fons. Aquest és un moment molt esperat, el de tancar una etapa. Aquest viatge ha estat ple de moltes emocions, situacions i moltes persones. He passat per moments difícils i de llàgrimes on hauria volgut tirar la tovallola, però també he somrigut il·lusionada. Tot aquest temps no hauria estat possible sense moltes persones, que m'han ajudat aportant-me coneixements, ànims, companyia i afecte, i és per això que vull donar-vos les gràcies.

Gràcies a la Facultat de Psicologia, Ciències de l'Educació i l'Esport per haver-me format com a psicòloga i professional però també com a investigadora.

Gràcies a la Dra. Olga Bruna per haver estat al meu costat aquest temps i haver cregut en mi des del primer moment, quan em va conèixer i va veure que em començava a interessar tot l'apassionant món de la Neuropsicologia. Sense tu, Olga, no hauria arribat fins aquí, gràcies per haver confiat en mi i haver-me donat l'oportunitat d'aprendre de tu. Gràcies també a la Dra. Carmen García per haver estat al meu costat i haver fet créixer encara més la meva estima per la Neuropsicologia. Carmen, gràcies per haver-me deixat conèixer la teva manera de fer, sempre disposada a donar-me un cop de mà i a il·lusionar-me i embrancar-me en nous projectes. Gràcies a les dues per haver-me volgut acompanyar en aquest camí i haver-lo fet més fàcil.

També vull donar les gràcies a tots els companys del Grup de Recerca en Comunicació i Salut. Especialment al Dr. Jordi Segura que ha sabut transmetre'm la tranquil·litat necessària per tirar endavant i donar llum als moments més foscos. Gràcies Jordi per haver estat un referent aquests anys a la Facultat, gràcies per haver-me donat l'oportunitat de ser la becària BRB del grup i per haver-me recolzat i comprès en uns anys que no han estat fàcils. També vull donar les gràcies a la Dra. Sara Signo, ja que sense ella

probablement no seria on sóc avui. Gràcies per haver-me acollit al Laboratori fa sis anys, quan encara no sabia on volia encaminar-me, per haver confiat en mi i il·lusionar-me, aquell 25 de gener jo vaig decidir que també volia ser doctora algun dia, i sembla que aquest dia ja arriba!

A tots els meus companys del Màster en Diagnòstic i Rehabilitació Neuropsicològica de Sant Pau amb els qui he compartit dos anys dins d'aquest procés. A tots ells, vinguts des d'arreu del món, per fer de les tardes dels dijous i els divendres una il·lusió, per ajudar-me en la recollida de dades, per estar sempre a punt per fer broma i ajudar-nos els uns als altres. Especialment al Nick. *Thank you for all the language corrections with my paper, but especially for all your support and kindness.* Als companys i metges de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau així com de l'Hospital Universitari Dexeus. Gràcies per haver-me fet sentir una més. Als usuaris del Grup de Suport Neuropsicològic, per tots els moments compartits, el que aprenc d'ells cada setmana i pel seu interès genuí.

Gràcies a tots els participants en aquesta investigació que, de forma totalment desinteressada, han volgut aportar el seu granet de sorra. És per i gràcies a vosaltres que seguim investigant.

Als companys del Parc Sanitari Pere Virgili, que han estat presents sobretot en el tram final d'aquesta tesi doctoral i han format part d'una època trepidant però plena de bons moments i bona companyia.

Gràcies als meus amics, per ser una part imprescindible a la meva vida, però també en la realització d'aquesta tesi. Laia, tu i jo sabem que ets la millor *supercompi* que he pogut trobar. Gràcies per haver estat al meu costat tot aquest temps, animant-me i fent-me ser millor professional. Cami i Mònica, gràcies a vosaltres per tots aquests mesos encoratjant-me dia rere dia, dient-me que ja arribava el final i que ja quedava poc, per fer-me veure

una mica més la llum en els dies més grisos. Àlex, gràcies per haver estat al meu costat i demostrar-me que els amics estan sempre, en els bons i en els mals moments. Marc, que ets el “següent PhD”, perquè tot i la distància que ens separa sé que et tinc a prop, gràcies per encoratjar-me i animar-me. Nacho, Andrea i Àngel, gràcies per ser-hi, per interessar-vos i donar-me ànims, per tot el que hem compartit aquests anys i ens queda per davant.

I finalment, l'agraïment més especial a la meva família, que és i ha estat indispensable en la meva vida i sense els quals no estaria on sóc avui, que m'han estimat, m'han fet créixer i m'han ajudat a ser qui sóc. Els meus pares, que m'han ensenyat que amb esforç i constància es poden aconseguir les metes que un es proposa, que m'han recolzat en totes i cada una de les meves boges idees i ganes d'estudiar. A la meva tieta Susan, que ha estat present en tots els moments de la meva vida, al meu costat donant-me suport i m'ha ensenyat la importància de ser i estar pels altres, sense esperar res a canvi. A la meva iaia Mary Be que, amb les seves trucades i els nostres dinars, ha donat llum i esperança en els temps més difícils, amb una mirada o una abraçada. A tots els tiets i cosins, que m'heu encoratjat tot aquest temps, m'heu animat i que formeu part de la meva vida. I vull tenir un record especial per l'avi Jordi i la Riri, que segur somriuen des del cel en veure que, després de prometre-us-ho, ho he aconseguit, perquè sempre heu pensat que podria i heu cregut en mi, molt més que jo mateixa. Sense vosaltres res no hauria estat igual.

Al Bernat, per ser el meu amic i company de vida, el meu recolzament, per suportar els meus mals dies, que no han estat pocs, i per treure'm un somriure cada dia. Gràcies per acompanyar-me en aquesta aventura, ara en començarem una altra!

A tots vosaltres, gràcies no només per estar en aquest viatge sinó per ser aquí sempre. Sense vosaltres no hauria arribat fins aquí. Gràcies!

Eso que tú me das, es mucho más de lo que pido [...]. Así que gracias por estar, por tu amistad y tu compañía, eres lo, lo mejor que me ha dado la vida (Pau Donés).

Publicacions i ajudes rebudes

Publicacions

Bruna, O., Signo, S., & Molins, M. (2018). *Intervención neuropsicológica en trastornos neurodegenerativos*. Madrid: Editorial Síntesis.

Participació en congressos

XI Congreso Nacional de Neuropsicología (FANPSE). Març 2019

Pòster

Molins Sauri, M., García-Sánchez, C., Bruna Rabassa, O., Signo Miguel, S.

Relación entre el control atencional y el rendimiento cognitivo en el proceso de envejecimiento

Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología (SEN). Novembre 2019

Pòster

García Sánchez, C., Molins Sauri, M., Grunden, N., Bruna Rabassa, O., Pascual Sedano, B., Estévez González, A.

El test de los cuadrados: Reducción de la velocidad de procesamiento visoespacial como marcador del deterioro cognitivo muy leve

Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología (SEN). Novembre 2019

Comunicació

Molins Sauri, M., Bruna Rabassa, O., Grunden, N., Casellas Pujol, E., García Sánchez, C.

Un nuevo test de denominación como prueba alternativa al Boston Naming Test

Ajudes rebudes

Beca pre-doctoral de Recerca Blanquerna (BRB) 2016-2020.

Índex

Índex de taules	16
Índex de figures	20
Llistat d'abreviatures, acrònims i sigles	24
Resum / resumen / abstract	28

I. Marc Conceptual

1. CONCEPTUALITZACIÓ DEL PROCÉS D'ENVELLIMENT	36
1.1. Perspectiva sociodemogràfica	38
1.2. Conceptualització de l'envelliment satisfactori	40
1.3. Canvis físics en l'envelliment	42
1.4. Canvis neurobiològics en el procés d'envelliment	43
1.4.1. Neuroimatge estructural i funcional	44
1.4.2. Canvis en la substància blanca	47
1.4.3. Canvis en la substància gris	47
1.4.4. Canvis bioquímics i metabòlics	49
1.4.5. Models explicatius dels canvis en l'activitat cerebral i el rendiment cognitiu	51
1.5. Canvis neuropsicològics en el procés d'envelliment	53
1.5.1. Memòria	53
1.5.2. Atenció	56
1.5.3. Velocitat de processament de la informació	58
1.5.4. Funcions executives	59
1.5.5. Llenguatge	60
1.5.6. Praxis i habilitats visuconstructives	61
1.5.7. Funcions visuoespacials i visuoperceptives	62
1.6. Canvis emocionals i de conducta	63
1.7. Concepte de Reserva Cognitiva i prevenció del deteriorament cognitiu en l'envelliment	64

2. CONCEPTUALITZACIÓ DEL DETERIORAMENT COGNITIU LLEU ...	68
2.1. Criteris Diagnòstics del Deteriorament Cognitiu Lleu	71
2.1.1. Subtipus de Deteriorament Cognitiu Lleu	73
2.2. Epidemiologia del Deteriorament Cognitiu Lleu	75
2.3. Factors de risc	78
2.4. Neuropatologia del Deteriorament Cognitiu Lleu	79
2.5. Perfil neuropsicològic del Deteriorament Cognitiu Lleu	80
2.5.1. Memòria i atenció	81
2.5.2. Funcions executives	82
2.5.3. Llenguatge	83
2.6. Canvis emocionals i de conducta en el Deteriorament Cognitiu Lleu	83
2.7. Predictors de progressió de Deteriorament Cognitiu Lleu a demència	85
2.7.1. Neuroanatomia i neuroimatge	85
2.7.2. Biomarcadors	87
2.7.3. Marcadors neuropsicològics	87
3. TRASTORNS NEURODEGENERATIUS I MALALTIA D'ALZHEIMER..	90
3.1. Conceptualització dels Trastorns Neurodegeneratius: de la demència al Trastorn Neurocognitiu	92
3.1.1. Prevalença de la demència	93
3.1.2. Criteris diagnòstics	94
3.1.3. Tipus de demència i etiopatogènia	98
3.1.4. Evolució del deteriorament cognitiu	100
3.2. Conceptualització de la malaltia d'Alzheimer	103
3.2.1. Concepte i criteris diagnòstics	103
3.2.2. Prevalença i factors de risc de la malaltia d'Alzheimer	108
3.2.3. Neuropatologia de la malaltia d'Alzheimer	111
3.2.4. Marcadors diagnòstics en la malaltia d'Alzheimer	112
3.2.5. Perfil neuropsicològic de la malaltia d'Alzheimer	116
3.2.6. Canvis emocionals i de conducta en la malaltia d'Alzheimer	119
4. AVALUACIÓ NEUROPSICOLÒGICA, DIAGNÒSTIC I SEGUIMENT DEL DETERIORAMENT COGNITIU	124
4.1. Breu història de l'avaluació neuropsicològica	126

4.2. Objectius principals de l'avaluació neuropsicològica	128
4.3. Mètodes de valoració en neuropsicologia	130
4.4. Proves d'Screening cognitiu per al Deteriorament Cognitiu Lleu i la malaltia d'Alzheimer	131
4.4.1. Mini-Mental State Examination	131
4.4.2. Mini-Examen Cognoscitiu	133
4.4.3. Montreal Cognitive Assessment	134
4.4.4. Parkinson Disease – Cognitive Rating Scale	136
4.4.5. Test del Rellotge	136
4.4.6. Mini-Cog	137
4.4.7. Test d'alteració de Memòria	137
4.5. Proves específiques per a l'avaluació i la detecció de dèficits en el DCL i la malaltia d'Alzheimer	138
4.5.1. Orientació	138
4.5.2. Memòria	138
4.5.3. Atenció	140
4.5.4. Velocitat de processament	141
4.5.5. Funcions executives	141
4.5.6. Llenguatge	142
4.5.7. Funcions visuoespacials, visuoperceptives i visuoconstructives	143
4.6. Seguiment evolutiu del deteriorament cognitiu	145

II. Marc Empíric

5. PLANTEJAMENT	150
5.1. Justificació de l'estudi	152
5.2. Objectius i hipòtesis	154
6. MÈTODE	156
6.1. Estudi 1. Comparació de la sensibilitat i especificitat de tres proves d'screening cognitiu per a la detecció precoç del deteriorament cognitiu i la malaltia d'Alzheimer	159
6.1.1. Disseny	159

6.1.2. Marc de recollida de dades i participants	159
6.1.3. Variables i instruments	161
6.1.4. Procediment	166
6.1.5. Anàlisi de dades	167
6.2. Estudi 2. Seguiment del deteriorament cognitiu en el procés d'envelliment	168
6.2.1. Disseny	168
6.2.2. Marc de recollida de dades i participants	169
6.2.3. Variables i instruments	170
6.2.4. Procediment	171
6.2.5. Anàlisi de dades	172
6.3. Estudi 3. Disseny de proves d'avaluació neuropsicològica per al seguiment del deteriorament cognitiu en l'envelliment	174
6.3.1. Disseny	174
6.3.2. Marc de recollida de dades i participants	174
6.3.3. Variables i instruments	174
6.3.4. Procediment	178
6.3.5. Anàlisi de dades	179
6.4. Consideracions ètiques	181
7. RESULTATS	184
7.1. Estudi 1. Comparació de la sensibilitat i especificitat de tres proves d'screening cognitiu per a la detecció precoç del deteriorament cognitiu i la malaltia d'Alzheimer	186
7.1.1. Dades descriptives	186
7.1.2. Diferències entre les proves d'screening	196
7.1.3. Anàlisi Discriminant de pertinença a un grup diagnòstic	203
7.1.4. Sensibilitat i especificitat de les tres proves d'screening	204
7.2. Estudi 2. Seguiment del deteriorament cognitiu en el procés d'envelliment .	208
7.2.1. Dades descriptives	208
7.2.2. Seguiment del rendiment atencional i la velocitat de processament en l'envelliment	210
7.2.3. Normalització de la versió 8.1. del Montreal Cognitive Assessment (MoCA)	217

7.3. Estudi 3. Disseny de proves d'avaluació neuropsicològica per al seguiment del deteriorament cognitiu en l'envelliment	229
7.3.1. Test de Denominació de Sant Pau	229
7.3.2. Fluència alternant i d'acció	238
7.3.3. Test dels Quadrats	245
8. DISCUSSIÓ	250
8.1. Estudi 1. Comparació de la sensibilitat i especificitat de tres proves d'screening cognitiu per a la detecció precoç del deteriorament cognitiu i la malaltia d'Alzheimer	253
8.1.1. Característiques clíniques de la mostra	253
8.1.2. Comparació entre les proves d'screening cognitiu	255
8.1.3. Punts de tall per al deteriorament cognitiu i la demència	256
8.2. Estudi 2. Seguiment del deteriorament cognitiu en el procés d'envelliment .	259
8.2.1. Característiques clíniques de la mostra	259
8.2.2. L'atenció i la velocitat de processament al llarg del procés d'envelliment	260
8.2.3. La reserva cognitiva com a element protector davant el deteriorament cognitiu associat a l'edat	262
8.2.4. Montreal Cognitive Assessment (versió 8.1)	263
8.3. Estudi 3. Disseny de proves d'avaluació neuropsicològica per al seguiment del deteriorament cognitiu en l'envelliment	266
8.3.1. Test de Denominació de Sant Pau	266
8.3.2. Fluència alternant i d'acció	268
8.3.3. Test dels Quadrats	270
8.4. Limitacions de l'estudi i futures línies d'investigació	271
9. CONCLUSIONS	274
III. REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES	278
IV. ANNEXOS	330

Índex de Taules

Marc Conceptual

Taula 1. Criteris diagnòstics del DCL i evolució del concepte	73
Taula 2. Comparativa dels criteris diagnòstics de la demència	96
Taula 3. Estadis de deteriorament cognitiu de la Global Deterioration Scale	102
Taula 4. Comparativa dels criteris diagnòstics de la malaltia d'Alzheimer	107
Taula 5. Quadre resum de les funcions cognitives i proposta de les principals proves d'avaluació	144

Marc Empíric

Taula 6. Taula resum dels participants i instruments de cada estudi	158
Taula 7. Criteris d'inclusió i exclusió per al grup sense deteriorament cognitiu	160
Taula 8. Criteris d'inclusió i exclusió per al grup amb deteriorament cognitiu	161
Taula 9. Descripció del <i>Mini-Mental State Examination</i>	163
Taula 10. Descripció del <i>Montreal Cognitive Assessment</i>	164
Taula 11. Descripció de la <i>Parkinson-Disease Cognitive Rating Scale</i>	165
Taula 12. Criteris d'inclusió i exclusió per al grup de persones cognitivament sanes	169
Taula 13. Ítems del BNT i del TDSP que es relacionen per categoria semàntica i freqüència d'ús	178
Taula 14. Característiques demogràfiques de la mostra global de l'estudi	187
Taula 15. Característiques clíniques de la mostra global de l'estudi	189
Taula 16. Dades descriptives dels totals de les proves d'screening	189
Taula 17. Dades descriptives dels ítems de les proves d'screening	190
Taula 18. Característiques clíniques i demogràfiques de la mostra dividida per subgrups diagnòstics	192

Taula 19. Comparacions post-hoc de les proves d'screening entre grups d'edat amb la correcció de Bonferroni per a comparacions múltiples	197
Taula 20. Comparacions post-hoc de les proves d'screening entre grups segons escolarització amb la correcció de Bonferroni per a comparacions múltiples	198
Taula 21. Dades descriptives dels totals per subgrups diagnòstics de les proves d'screening	199
Taula 22. Comparacions post-hoc amb la correcció de Bonferroni per a comparacions múltiples	201
Taula 23. Característiques demogràfiques de la mostra de l'estudi 2	208
Taula 24. Característiques clíniques i demogràfiques de la mostra dividida per subgrups d'edat	210
Taula 25. Dades descriptives dels totals en atenció i velocitat de processament per subgrups d'edat	211
Taula 26. Comparacions post-hoc amb la correcció de Bonferroni per a comparacions múltiples	212
Taula 27. Mitjana ajustada i no ajustada de l'atenció i la VP associada als grups d'edat controlant la reserva cognitiva com a covariable	217
Taula 28. Correlacions (r) i coeficients de determinació (R^2) de tots els subíndexs del MoCA v8.1 i de la puntuació total amb l'edat, l'escolaritat i el gènere	219
Taula 29. Dades descriptives del totals de la prova MoCA versió 8.1	223
Taula 30. Comparacions post-hoc de Tukey segons els grups d'edat	224
Taula 31. Resultats de l'Anova de Welch amb les comparacions de Games-Howell per als subíndexs del MoCA	225
Taula 32. MoCA v. 8.1. Interpretació de les puntuacions directes en puntuacions escalars i percentils segons els rangs d'edat	227
Taula 33. Puntuacions ajustades per anys d'escolarització seguint la fórmula: $PE_{EE} = PEE - (\beta * [Educació - 12])$ on $\beta = .269$	228
Taula 34. Comparació ítem per ítem segons la prova estadística de McNemar	231

Taula 35. Correlacions (r) i coeficients de determinació (R ²) del Test de Denominació de Sant Pau amb l'edat, l'escolaritat i el gènere	233
Taula 36. Dades descriptives del Test de Denominació de Sant Pau	235
Taula 37. Test de Denominació de Sant Pau. Interpretació de les puntuacions directes en puntuacions escalars i percentils segons els rangs d'edat	236
Taula 38. Puntuacions ajustades per anys d'escolarització seguint la fórmula: $PE_{EE} = PEE - (\beta * [Educació - 12])$ on $\beta = .280$	237
Taula 39. Mitjanes, desviacions estàndard i correlacions entre les fluències verbals	240
Taula 40. Correlacions (r) i coeficients de determinació (R ²) de la FAI i la FAc amb l'edat, l'escolaritat i el gènere	241
Taula 41. Fluència alternant. Conversió de puntuacions directes en puntuacions escalars segons els rangs d'edat	241
Taula 42. Fluència d'acció. Conversió de puntuacions directes en puntuacions escalars segons els rangs d'edat	242
Taula 43. Fluència alternant. Puntuacions ajustades per anys d'escolarització seguint la fórmula: $PE_{EE} = PEE - (\beta * [Educació - 12])$ on $\beta = .303$	243
Taula 44. Fluència d'acció. Puntuacions ajustades per anys d'escolarització seguint la fórmula: $PE_{EE} = PEE - (\beta * [Educació - 12])$ on $\beta = .494$	244
Taula 45. Correlacions (r) i coeficients de determinació (R ²) de la puntuació total, el nombre d'encerts i errors del Test dels Quadrats amb l'edat, l'escolaritat i el gènere	246
Taula 46. Dades descriptives de l'edat, l'escolarització, el MMSE, el MoCA i el Test dels Quadrats entre els grups dividits segons la puntuació obtinguda en el MoCA	247
Taula 47. Test dels Quadrats. Conversió de puntuacions directes en puntuacions escalars segons els rangs d'edat	248
Taula 48. Test dels Quadrats. Puntuacions ajustades per anys d'escolarització seguint la fórmula: $PE_{EE} = PEE - (\beta * [Educació - 12])$ on $\beta = .440$	249

Índex de Figures

Marc Conceptual

Figura 1. Model d'envelliment satisfactori	40
Figura 2. Classificació dels sistemes de memòria	54
Figura 3. Diagrama de flux per al diagnòstic del subtipus de Deteriorament Cognitiu Lleu	75
Figura 4. Diagrama dels subtipus de demència segons l'etiologia	99
Figura 5. Gràfic de la prevalença de la malaltia d'Alzheimer ajustada segons l'edat i el gènere a Europa	108

Marc Empíric

Figura 6. Esquema procedimental	167
Figura 7. Diferències entre la versió 7.1 i la 8.1 del <i>Montreal Cognitive Assessment</i>	171
Figura 8. Exemple de dos ítems comparatius entre el BNT i el TDSP	177
Figura 9. Exemple del Test dels Quadrats	177
Figura 10. Distribució de les edats dels participants i freqüència que representen del total	186
Figura 11. Piràmide poblacional de la mostra global de l'estudi	187
Figura 12. Gràfic percentual dels antecedents de deteriorament cognitiu, personals i tractaments farmacològics de la mostra	188
Figura 13. Gràfic de les tendències de puntuació mitjana global de les proves d'screening	190
Figura 14. Factors de risc del grup format per 43 persones amb Deteriorament Cognitiu Lleu subtipus amnèsic únic domini	193
Figura 15. Factors de risc del grup format per 32 persones amb Deteriorament Cognitiu Lleu subtipus amnèsic múltiple domini	194

Figura 16. Factors de risc del grup format per 23 persones amb malaltia d'Alzheimer	194
Figura 17. Factors de risc del grup format per 27 persones cognitivament sanes	195
Figura 18. Factors de risc cardiovascular de la mostra	195
Figura 19. Gràfic de barres agrupades de la relació entre el nivell d'atròfia cerebral i el diagnòstic clínic	196
Figura 20. Conjunt de figures que mostren les diferències en les proves d'screening entre grups diagnòstics	202
Figura 21. Gràfic de dispersió segons les puntuacions totals del MoCA i la PD-CRS distribuïdes segons els grups diagnòstics	204
Figura 22. Gràfic de la corba ROC mostrant la precisió diagnòstica de les proves d'screening entre DCL i MA	205
Figura 23. Gràfic de la corba ROC mostrant la precisió diagnòstica de les proves d'screening entre CS i DCL	206
Figura 24. Gràfic de la corba ROC mostrant la precisió diagnòstica de les proves d'screening per distingir entre subgrups de Deteriorament Cognitiu Lleu	207
Figura 25. Percentatge d'antecedents i subtipus de Deteriorament Cognitiu	209
Figura 26. Perfil atencional i de velocitat de processament durant l'envelliment	212
Figura 27. Recta de regressió de l'atenció sobre l'edat	214
Figura 28. Recta de regressió de la velocitat de processament sobre l'edat	215
Figura 29. Gràfic piramidal de la puntuació del MoCA en funció del gènere	220
Figura 30. Perfil de la puntuació total del MoCA en relació al nivell educatiu	221
Figura 31. Perfil de la puntuació total del MoCA associat a l'edat	224
Figura 32. Perfil dels subíndexs del MoCA associats a l'edat	226
Figura 33. Gràfic de correlació entre el Test de Denominació de Boston i el Test de Denominació de Sant Pau	230

Figura 34. Gràfic piramidal de la puntuació del Test de Denominació de Sant Pau en funció del gènere	233
Figura 35. Perfil de la puntuació total del Test de Denominació de Sant Pau en relació al nivell educatiu	234
Figura 36. Perfil de la puntuació total del Test de Denominació de Sant Pau associat a l'edat	235
Figura 37. Gràfic de dispersió de la puntuació de les fluències verbals (alternant i d'acció) en relació amb l'edat	238
Figura 38. Perfil de les fluències verbals al llarg de l'envelliment	239

Llistat d'abreviatures, acrònims i sigles

18F-FDG-PET	Tomografia per emissió de positrons amb fluorodesoxiglucosa	DM	Diabetis Mellitus
a-DCL	Deteriorament cognitiu lleu amnèsic	DS	Desviació estàndard
a-DCL DM	a-DCL domini múltiple	DSM	Manual Diagnòstic i Estadístic dels Trastorns Mentals (<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>)
a-DCL DU	a-DCL domini únic	DTI	Tensor de difusió (<i>diffusion tensor imaging</i>)
AVD	Activitats de la vida diària	DW	Durbin-Watson
ANCOVA	Anàlisi de la covariància	EEG	Electroencefalograma
ANOVA	Anàlisi de la variància	ES	Error estàndard
APA	Associació Americana de Psiquiatria	ELSA	Model de transició neural (<i>Early-to-Late Shift in Aging</i>)
Apoε4	Apolipoproteïna E4	esp	Especificitat
APP	Proteïna precursora de l'amiloide (<i>amyloid precursor protein</i>)	FAc	Fluència d'acció
ASC	Àrea sota la corba	FAI	Fluència alternant
AVC	Accident vascular cerebral	FFEE	Funcions executives
BNT	Test de Denominació de Boston (<i>Boston Naming Test</i>)	GDS	<i>Global Deterioration Scale</i>
CCI	Coefficient de correlació intraclasse	HAROLD	Model de reducció de l'asimetria hemisfèrica (<i>Hemispheric Asymmetry Reduction in Older adults</i>)
CDR	<i>Classical Dementia Rating</i>	HTA	Hipertensió arterial
CI	Coefficient Intel·lectual	IC	Interval de confiança
CIE	Classificació Internacional de Malalties	ID	Idees delirants
CS	Cognitivament sanes	IMC	Índex de Massa Corporal
CRUNCH	Model de compensació basat en circuits neurals (<i>Compensation Related Utilization of Neural Circuits Hypothesis</i>)	LCR	Líquid cefaloraquídi
DCL	Deteriorament Cognitiu Lleu	MA	Malaltia d'Alzheimer
DCLewy	Demència per cossos de Lewy	MCT	Memòria a curt termini
DE	Desviació estàndard	Mdn	Mediana
DFT	Demència Frontotemporal	MEC	Mini-Examen Cognoscitiu

MIS	<i>Memory Index Score</i>	sen	Sensibilitat
MLT	Memòria a llarg termini	SG	Substància gris
MMSE	<i>Mini-Mental State Examination</i>	SNC	Sistema Nervios Central
MoCA	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>	SPC	Símptomes psicològics i conductuals
na-DCL	Deteriorament cognitiu lleu no amnèsic	SPECT	Tomografia computeritzada per emissió d'un sol fotó (<i>Single-photon emission computed tomography</i>)
NIA-AA	<i>National Institute on Aging and the Alzheimer's Association</i>	SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
NINCDS-ADRA	<i>National Insitute of Neurological and Communicative Disorders i Alzheimer's Disease and Related Disorders Association</i>	T@M	Test d'alteració de Memòria
OMS	Organització Mundial de la Salut	TAC	Tomografia axial computeritzada
PASA	Model d'activació anterior-posterior (<i>Posterior-Anterior Shift in Aging</i>)	TAG	Trastorn d'ansietat generalitzada
PD-CRS	<i>Parkinson Disease – Cognitive Rating Scale</i>	TCE	Traumatisme cranioencefàlic
PE	Puntuacions escalars	TDSP	Test de Denominació de Sant Pau
PE_E	Puntuació escalar ajustada per edat	TEP (o PET)	Tomografia per Emissió de Positrons (<i>Positron Emission Tomography</i>)
PE_{EE}	Puntuacions escalars ajustades per edat i nivell d'escolarització	TMT	<i>Trail Making Test</i>
P-tau	Proteïna tau fosforilada	T-tau	Proteïna tau total
P-tau₁₈₁	P-tau en treonina 181	VP	Velocitat de processament
RC	Reserva cognitiva	VPI	Velocitat de processament de la informació
RMN	Ressonància Mangètica Nuclear	WAIS	Escala Wechsler d'Intel·ligència per a Adults (<i>Wechsler Adult Intelligence Scale</i>)
RMnf (o fMRI)	Ressonància Magnètica Funcional (<i>functional magnetic resonance imaging</i>)	WCST	<i>Wisconsin Card Sorting Test</i>
ROC	Característica Operativa del Receptor (<i>Receiver Operating Characteristic</i>)	βA	Proteïna β-amiloide
SB	Substància blanca	βA₄₂	Proteïna β-amiloide 1-42

Resum / resumen / abstract

Resum

Introducció: L'envelliment està associat a canvis cognitius globals, que en ocasions progressen al deteriorament cognitiu lleu o a la demència, sent la malaltia d'Alzheimer la més prevalent. És fonamental fer una detecció precoç dels canvis cognitius associats a l'envelliment per discriminar alteracions que puguin fer sospitar l'inici d'una demència per tal d'alentir el procés neurodegeneratiu. Les proves d'screening cognitiu són eines útils i ràpides amb aquesta finalitat però cal aprofundir en l'estudi de la seva sensibilitat i especificitat per tal d'orientar correctament el diagnòstic. Progressivament cal anar fent el seguiment del rendiment cognitiu per identificar possibles involucions. L'efecte de la pràctica i l'aprenentatge de les proves neuropsicològiques utilitzades habitualment dificulta poder fer un seguiment adequat del deteriorament cognitiu.

Objectiu: Estudiar la contribució de diferents proves neuropsicològiques en la detecció dels canvis involutius del procés d'envelliment, així com en l'estudi de l'evolució a nivell clínic del deteriorament cognitiu lleu i la malaltia d'Alzheimer.

Mètode: S'han dissenyat tres estudis que es fonamenten en la detecció precoç i el seguiment evolutiu del deteriorament cognitiu. En el primer estudi s'han comparat tres proves d'screening (MMSE, MoCA i PD-CRS). Els participants han estat 126 persones d'entre 42 i 89 anys de diferents Serveis de Neurologia que s'han dividit en quatre grups diagnòstics. En el segon estudi han participat 250 persones cognitivament sanes d'entre 40 i 89 anys. S'ha analitzat l'evolució de l'atenció i la velocitat de processament al llarg de l'envelliment i s'ha estandarditzat la versió més actual del MoCA. En el tercer estudi s'han creat, validat i normalitzat noves proves d'avaluació neuropsicològica comptant amb la participació de 250 persones cognitivament sanes d'edats compreses entre 40 i 89 anys.

Resultats: Del primer estudi s'extreu que la PD-CRS és l'eina amb major sensibilitat i especificitat per detectar el DCL i la malaltia d'Alzheimer. En el segon estudi s'ha observat que la reserva cognitiva té un clar efecte sobre el rendiment en la capacitat atencional i la velocitat de processament. Així mateix, s'ha obtingut una bona fiabilitat en la mostra en el MoCA 8.1 amb una interferència de l'edat i del nivell educatiu sobre els resultats. Les noves proves d'avaluació cognitiva creades, validades i normalitzades en el tercer estudi ofereixen resultats consistents com a alternatives clíniques a l'ús dels instruments d'avaluació neuropsicològica més habituals en el diagnòstic i seguiment del deteriorament cognitiu.

Conclusió: Per fer una detecció precoç del deteriorament cognitiu cal disposar de major diversitat de proves d'avaluació neuropsicològica amb una alta sensibilitat i especificitat. Aquestes han de comptar amb validesa tant psicomètrica com clínica per contribuir a un millor seguiment evolutiu del procés d'envelliment i del deteriorament cognitiu.

Paraules clau: Envelliment; Deteriorament Cognitiu Lleu; Malaltia d'Alzheimer; Avaluació neuropsicològica; Screening cognitiu; Detecció precoç; Declivi cognitiu; Rendiment cognitiu.

Resumen

Introducción: El envejecimiento está asociado a cambios cognitivos globales, que en ocasiones progresan al deterioro cognitivo leve o a la demencia, siendo la enfermedad de Alzheimer la más prevalente. Es fundamental hacer una detección precoz de los cambios cognitivos asociados al envejecimiento para discriminar alteraciones que puedan hacer sospechar el inicio de una demencia con el fin de ralentizar el proceso neurodegenerativo. Las pruebas de screening cognitivo son herramientas útiles y rápidas con este fin pero es necesario profundizar en el estudio de su sensibilidad y especificidad para orientar correctamente el diagnóstico. Progresivamente hay que ir haciendo el seguimiento del rendimiento cognitivo para identificar posibles involuciones. El efecto de la práctica y el aprendizaje de las pruebas neuropsicológicas utilizadas habitualmente dificulta poder hacer un seguimiento adecuado del deterioro cognitivo.

Objetivo: Estudiar la contribución de diferentes pruebas neuropsicológicas en la detección de los cambios involutivos del proceso de envejecimiento, así como en el estudio de la evolución a nivel clínico del deterioro cognitivo leve y la enfermedad de Alzheimer.

Método: Se han diseñado tres estudios que se fundamentan en la detección precoz y el seguimiento evolutivo del deterioro cognitivo. En el primer estudio se han comparado tres pruebas de screening (MMSE, MoCA y PD-CRS). Los participantes han sido 126 personas de entre 42 y 89 años de diferentes Servicios de Neurología que se han dividido en cuatro grupos diagnósticos. En el segundo estudio han participado 250 personas cognitivamente sanas de entre 40 y 89 años. Se ha analizado la evolución de la atención y la velocidad de procesamiento a lo largo del envejecimiento y se ha estandarizado la versión más actual del MoCA. En el tercer estudio se han creado, validado y normalizado

nuevas pruebas de evaluación neuropsicológica contando con la participación de 250 personas cognitivamente sanas de edades comprendidas entre 40 y 89 años.

Resultados: Del primer estudio se extrae que la PD-CRS es la herramienta con mayor sensibilidad y especificidad para detectar el DCL y la enfermedad de Alzheimer. En el segundo estudio se ha observado que la reserva cognitiva tiene un claro efecto sobre el rendimiento en la capacidad atencional y la velocidad de procesamiento. Así mismo, se ha obtenido una buena fiabilidad en la muestra en el MoCA 8.1 con una interferencia de la edad y del nivel educativo sobre los resultados. Las nuevas pruebas de evaluación cognitiva creadas, validadas y normalizadas en el tercer estudio ofrecen resultados consistentes como alternativas clínicas al uso de los instrumentos de evaluación neuropsicológica más habituales en el diagnóstico y seguimiento del deterioro cognitivo.

Conclusión: Para hacer una detección precoz del deterioro cognitivo es necesario disponer de mayor diversidad de pruebas de evaluación neuropsicológica con una alta sensibilidad y especificidad. Estas deben contar con validez tanto psicométrica como clínica para contribuir a un mejor seguimiento evolutivo del proceso de envejecimiento y del deterioro cognitivo.

Palabras clave: Envejecimiento; Deterioro Cognitivo Leve; Enfermedad de Alzheimer; Evaluación neuropsicológica; Screening cognitivo; Detección precoz; Declive cognitivo; Rendimiento cognitivo.

Abstract

Introduction: Aging is associated with global cognitive changes, which sometimes progress to mild cognitive impairment or dementia, with Alzheimer's disease being the most prevalent. It is essential to make early detection of the cognitive changes associated with aging to discriminate alterations that may suggest the onset of dementia to slow down the neurodegenerative process. Cognitive screening tests are useful and quick tools for this purpose, but it is necessary to deepen the study of their sensitivity and specificity in order to correctly guide the diagnosis. Gradually, cognitive performance needs to be monitored to identify possible involutions. The effect of the practice and learning of commonly used neuropsychological tests makes it difficult to follow up cognitive decline properly.

Objective: To study the contribution of different neuropsychological tests in the detection of the involutive changes of the aging process, as well as in the study of the clinical evolution of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease.

Method: Three studies have been designed based on the early detection and follow up of cognitive impairment. In the first study, three screening tests (MMSE, MoCA, and PD-CRS) were compared. The participants were 126 people between 42 and 89 years old from different Neurology Services who have been divided into four diagnostic groups. The second study involved 250 cognitively intact people between 40 and 89 years old. The evolution of attention and processing speed throughout aging has been analyzed and the most current version of the MoCA has been standardized. In the third study, new neuropsychological assessment tests were created, validated, and standardized with the participation of 250 cognitively intact people between 40 and 89 years old.

Results: From the first study, we conclude that the PD-CRS is the tool with greater sensitivity and specificity to detect MCI and Alzheimer's disease. In the second study it has been observed that cognitive reserve has a clear effect on performance on attentional capacity and processing speed. Likewise, good reliability was obtained in the sample in MoCA 8.1 with an impact on age and educational level on the results. The new cognitive tests created, validated and standardized in the third study offer consistent results as clinical alternatives to the use of the most common neuropsychological assessment instruments in the diagnosis and follow-up of cognitive impairment.

Conclusion: In order to make an early detection of cognitive impairment, it is necessary to have a greater diversity of neuropsychological evaluation tests with a high sensitivity and specificity. These must have both psychometric and clinical validity to contribute to a better follow-up of the aging process and cognitive impairment.

Keywords: Aging; Mild Cognitive Impairment; Alzheimer's disease; Neuropsychological assessment; Screening tests; Early detection; Cognitive decline; Cognitive performance.

I. MARC CONCEPTUAL

1. CONCEPTUALITZACIÓ DEL PROCÉS D'ENVELLIMENT

- 1.1. Perspectiva sociodemogràfica
- 1.2. Conceptualització de l'envelliment satisfactori
- 1.3. Canvis físics en l'envelliment
- 1.4. Canvis neurobiològics en el procés d'envelliment
 - 1.4.1. Neuroimatge estructural i funcional
 - 1.4.2. Canvis en la substància blanca
 - 1.4.3. Canvis en la substància gris
 - 1.4.4. Canvis bioquímics i metabòlics
 - 1.4.5. Models explicatius dels canvis en l'activitat cerebral i el rendiment cognitiu
- 1.5. Canvis neuropsicològics en el procés d'envelliment
 - 1.5.1. Memòria
 - 1.5.2. Atenció
 - 1.5.3. Velocitat de processament de la informació
 - 1.5.4. Funcions executives
 - 1.5.5. Llenguatge
 - 1.5.6. Praxis i habilitats visuoconstructives
 - 1.5.7. Funcions visuoespacials i visuoperceptives
- 1.6. Canvis emocionals i de conducta
- 1.7. Concepte de Reserva Cognitiva i prevenció del deteriorament cognitiu en l'envelliment

1. CONCEPTUALITZACIÓ DEL PROCÉS D'ENVELLIMENT

1.1. Perspectiva sociodemogràfica

El progressiu envelliment de la societat actual, està augmentant la proporció de gent gran a la població. S'estima que en els propers anys fins i tot es podria arribar a duplicar la seva dimensió actual (Díez-Nicolás & Fernández-Ballesteros, 2001; INE, 2009). Aquesta accentuació, unida a un increment de l'esperança de vida tindrà un important impacte tant en l'àmbit social com en el de la salut.

Segons dades de l'Organització Mundial de la Salut (WHO, 2015) el món estaria experimentant una transformació demogràfica sense precedents, estimant que d'aquí al 2050 el nombre de persones de més de 60 anys podria augmentar des dels 600 milions fins a gairebé 2.000 milions de persones, quasi duplicant els seu percentatge des d'un 12 a un 22% (Grande, Qiu, & Fratiglioni, 2020; Wahl et al., 2019).

La piràmide poblacional està canviant i progressivament s'anirà invertint, mostrant finalment una major concentració de persones grans, amb una reducció de joves i nens, la qual cosa tindrà importants repercussions a nivell sanitari i social. Aquest increment de la proporció de persones grans està directament relacionat amb l'augment de l'esperança de vida. A més a més, s'afegeixen d'altres factors com poden ser els avenços sanitaris i les millores en l'alimentació (Ribera Casado, 2011).

D'aquesta manera, és important proposar i establir estratègies socials i sanitàries que permetin que les persones puguin tenir un procés d'envelliment més satisfactori tenint en compte la importància de plantejar l'envelliment com un procés que s'estén al llarg de tota la vida. Aquest augment poblacional està produint paral·lelament un increment de les patologies associades a l'edat i les persones afectades per demència, factors que poden incidir greument en la qualitat de vida de les persones afectades i de les seves famílies.

Per aquest motiu es fa necessari emfatitzar la importància de la prevenció, així com la detecció i el diagnòstic precoç (Bruna, Pelegrín, et al., 2011).

El procés d'envelliment comporta canvis a nivell físic, cognitiu, emocional i de comportament en la pròpia persona, però alhora tots aquests canvis tenen la seva repercussió tant en l'àmbit familiar com social. És fonamental fomentar la prevenció del deteriorament, tenint en compte la importància de controlar els factors de risc cardiovascular, realitzar activitat física, tenir una bona alimentació i dormir bé. Estudis recents plantegen els efectes beneficiosos de l'activitat cognitiva general, ja que contribueixen en el desenvolupament de la reserva cognitiva, la qual pot mitigar els efectes dels canvis cognitius associats a l'edat, afavorint, paral·lelament, certa protecció contra l'inici d'un procés neurodegeneratiu (Apóstolo et al., 2019; Brem & Sensi, 2018; La Rue, 2010).

És a partir dels 50 anys que comença a créixer la prevalença de nombrosos factors de risc i trastorns crònics, com també les comorbiditats (Barnett et al., 2012). A mesura que avança l'edat, augmenten els problemes de salut que cursen amb dependència, com les malalties neurològiques (fonamentalment l'ictus i la demència), l'artrosi, les deficiències sensorials de vista i oïda, i les caigudes o la fragilitat (Ministerio de Sanidad y Consumo, 2007).

En les últimes dècades s'han proposat diversos models d'envelliment, destacant l'envelliment saludable, l'envelliment actiu i l'envelliment satisfactori o amb èxit (Rowe & Kahn, 1997). L'envelliment saludable va ser proposat i definit per l'OMS al 1998 com el procés de fomentar i mantenir la capacitat funcional que permet el benestar en la vellesa. Aquesta capacitat funcional comprèn els atributs relacionats amb la salut, i es compon d'una capacitat intrínseca (física i mental) i de l'entorn i de la interacció entre totes dues (World Health Organization, 2015). L'any 2002, l'OMS descrivia el concepte

d'envelliment actiu, enunciat com el procés d'optimització de les oportunitats de salut, participació i seguretat, que té com a finalitat millorar la qualitat de vida de les persones a mesura que es fan grans. Aquest terme fa referència, doncs, a una participació continua en aspectes socials, culturals i cívics entre altres, no només en la capacitat física (World Health Organization, 2015).

1.2. Conceptualització de l'envelliment satisfactori

El concepte d'envelliment satisfactori (*successful aging*) el devem a Rowe & Kahn (1997), que el van definir com aquell que té tres components principals. En primer lloc, una baixa probabilitat de patir malalties i discapacitat associada a malalties, seguit d'una alta capacitat funcional tant a nivell cognitiu com físic que permeti realitzar de forma autònoma les activitats de la vida diària, i finalment un compromís actiu amb la vida que implica poder mantenir relacions interpersonals de forma satisfactòria en una xarxa social que sigui un recolzament en la vida autònoma (Triadó Tur, 2018). Aquests tres termes, com es veu a la Figura 1 tenen una relació que es podria dir relativa i jeràrquica. Com podem observar, envellir amb èxit és més que l'absència de la malaltia o el manteniment a nivell funcional. Aquests són dos components bàsics i essencials, però és necessària la seva combinació amb el compromís actiu amb la vida per poder parlar definitivament d'envelliment satisfactori.

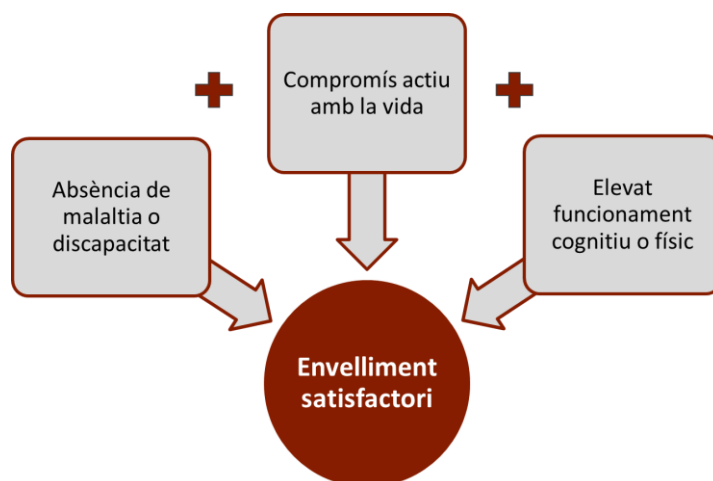


Figura 1. Model d'envelliment satisfactori. Adaptat de Rowe & Kahn (1997)

En aquest sentint, l'envelliment satisfactori també consisteix en aplicar tres tipus de processos i estratègies adaptatives (Baltes & Baltes, 1990; Triadó Tur, 2018):

- *Selecció*. Prendre decisions sobre allò que interessa aconseguir.
- *Optimització*. Un cop escollits els objectius, cal aprofitar al màxim els recursos dels quals es disposa.
- *Compensació*. Es tracta de compensar les pèrdues amb camins alternatius per aconseguir els objectius proposats, o bé substituir els objectius per d'altres més accessibles.

Per tant, les condicions de salut, el funcionament físic i cognitiu i la participació a nivell social són criteris generalment acceptats a l'hora d'identificar aquesta forma d'envellir. Els estudis de prevalença que es basen en la funcionalitat situen la proporció mitjana de persones que envelleixen de forma satisfactòria en un 27,2%, mentre que en aquells que inclouen competències a nivell físic i cognitiu, la prevalença oscil·la de forma molt àmplia entre un 3 i un 95% (Fernández-Ballesteros et al., 2010). Altres autors tenen presents l'edat com a factor clau a per interpretar l'envelliment satisfactori, indicant una prevalença del 47,2% en persones majors de 86 anys (Ferrer, Formiga, Sanz, Monserrate, & Verges, 2014).

Tenint en compte les variables explicatives i predictores, les més comuns són: una edat menor, la presència de condicions mèdiques, l'audició i l'absència de depressió, entre d'altres. La revisió feta per Fernández-Ballesteros et al., (2010) posa de manifest que hi ha una àmplia disparitat en la proporció de persones que envelleixen amb èxit o satisfactòriament, a part d'un ampli nombre de predictors entre els quals trobem variables psicològiques, intel·lectuals, de personalitat i motivacionals.

En definitiva, podríem dir que l'envelliment satisfactori és la condició de salut que permet a les persones grans satisfer les seves perspectives personals i superar les exigències diàries del medi en què viuen.

1.3. Canvis físics en l'envelliment

Durant el procés d'envelliment es produeixen múltiples canvis a nivell físic que, al llarg del temps, es relacionen amb el funcionament en la vida diària de les persones grans. A continuació es descriuen aquests canvis:

- *Aparença física.* Els canvis físics són els més evidents visualment, com el canvi en el color del cabell, degut a la pèrdua de pigmentació, i la presència d'arrugues a la pell, ja que la producció de col·lagen i elastina disminueix amb l'edat (Alvarado García & Salazar Maya, 2014). A més a més, la pell es torna més fina i pàl·lida degut a la disminució de la vascularització, més seca i amb taques fosques (De la Serna de Pedro, 2000a).
- *Sistema cardiovascular.* Es pot detectar una reducció de la propietat contràctil del cor, així com un augment del gruix de les parets ventriculars. També cal destacar la disminució de la freqüència cardíaca com una de les conseqüències més importants del procés d'envelliment. Si bé l'edat és un dels factors de risc per al desenvolupament de malalties cardiovasculars, no hem d'oblidar els altres factors de risc que, associats a l'edat, poden augmentar el risc de patir una patologia cardiovascular com són la hipertensió, el tabac i la dislipèmia (De la Serna de Pedro, 2000a; Howlet, 2017; Seki & Fishbein, 2016). Tant la hipertensió com la dislipèmia s'han considerat els dos factors de risc cardiovascular més freqüents en la població general (Bloch, 2016; Chockalingam, Campbell, & Fodor, 2006; Mattiuzzi, Sanchis-Gomar, & Lippi, 2020; Mills, Stefanescu, & He, 2020).

- *Sistema respiratori*. L'edat redueix l'eficiència respiratòria, ja que disminueix la capacitat vital i el reflex tussigen. Es produeix un augment de la dificultat respiratòria degut a la disminució del flux de l'aire i de l'afebliment del diafragma (Davies & Bolton, 2017; De la Serna de Pedro, 2000a).
- *Sistema sensorial*. Un dels elements més importants a destacar és la modificació de l'àmbit sensorial. Pel que fa al camp *ocular*, es produeix una dificultat en l'acomodació visual, provocant l'aparició de la presbícia i la disminució de l'agudesia visual. Les dificultats visuals poden arribar a ser totals degut a l'aparició de cataractes, glaucoma o degeneració retiniana. A nivell *auditiu*, trobem una tendència a la presbiacusia i a la pèrdua auditiva sobretot en les freqüències altes de so, que contribueix a que les persones grans s'aïllin amb més facilitat i puguin aparèixer idees delirants i quadres paranoïdes. En l'*olfacte* es poden donar canvis en els receptors olfactoris que produeixen una pèrdua de la capacitat a partir dels 50 anys, sent més prevalent en els homes, elements bastant semblants al que succeeix amb el *gust*, on es perd de forma progressiva la discriminació de diferents sabors. Així doncs, el que succeeix a nivell sensorial és una pèrdua generalitzada de l'agudesia dels sentits (De la Serna de Pedro, 2000a; Minaker, 2011).
- *Sistema musculoesquelètic*. La pèrdua de massa òssia o el desgast dels cartílags que recobreixen les articulacions i que produeixen osteoporosi i artritis sovint són conseqüència del procés d'envelliment i poden generar canvis en la vida quotidiana, al provocar dificultats en el desplaçament, en la sedestació... (Novotny, Warren, & Hamrick, 2015).

1.4. Canvis neurobiològics en el procés d'envelliment

El Sistema Nerviós Central (SNC), la medul·la espinal i el cervell estan dividits en substància gris (SG) i blanca (SB). Mentre que en la gris trobem el cos cel·lular de les

neurones, la substància blanca consisteix en els axons mielinitzats (Ihle-Hansen & Ihle-Hansen, 2018).

S'assumeix que l'envelliment satisfactori s'associa a nombrosos canvis estructurals, funcionals i bioquímics.

1.4.1. Neuroimatge estructural i funcional

A nivell *estructural* s'ha descrit que el volum i el pes del cervell va disminuint amb l'edat, juntament amb l'augment dels ventricles cerebrals; trobem una pèrdua d'un 5% a cada dècada a partir dels 40 anys, que augmenta a partir dels 70 anys (Bozzetto Ambrosi, Barbosa da Silva, & Bozzetto Ambrosi, 2017; Shankar, 2010). Tant la substància gris com blanca disminueixen amb l'edat. Mentre que la disminució del volum, l'atròfia, és relativament difusa i uniforme en la substància blanca, algunes regions són especialment susceptibles a perdre substància gris, com el lòbul frontal i parietal i l'estriat. Aquesta pèrdua no està conduïda per la mort neuronal sinó per la pèrdua de densitat de la medul·la i les alteracions sinàptiques (Ihle-Hansen & Ihle-Hansen, 2018).

En canvi, el lòbul temporal, la vermis del cerebel i l'hipocamp tenen menys tendència a la pèrdua de volum en l'envelliment, sent el lòbul occipital el que es troba menys afectat (Mrak, Griffin, & Graham, 1997). El fet que el lòbul frontal estigui més afectat que l'occipital es correspon amb els canvis cognitius observats en l'envelliment (Anderton, 2002; Peters, 2006). Estudis longitudinals més recents, indiquen un encongiment especialment pronunciat del cerebel, la circumvolució fusiforme i el còrtex temporal inferior, destacant que en el cas de l'hipocamp i el còrtex entorrinal, aquesta disminució en el volum està estretament lligada a l'edat (Raz et al., 2005).

Estudis més recents posen de manifest que es consideraria dins del rang de la normalitat, una pèrdua de volum d'entre el 0,4 i el 0,5 % per any, si bé quan aquesta sigui superior a

l'1% seria patològica. Aquest mateix estudi, a diferència d'altres estudis anteriors, detecta que l'hipocamp té més tendència a la pèrdua de volum, sent considerada normal una disminució de l'1,6% a l'any en població general (Vernooij & Smits, 2012).

En referència a la *neuroimatge funcional*, normalment s'utilitza la tomografia per emissió de positrons (TEP o PET per les seves sigles en anglès) i la ressonància magnètica funcional (RMNf o fMRI per la referència a l'anglès), tècniques basades en la modulació de la funció hemodinàmica, ja sigui el rec sanguini o l'oxigenació, durant una tasca. Així doncs, els canvis vasculars vinculats a l'edat influeixen la relació entre l'activitat neuronal i la funció hemodinàmica. Tal com ja s'ha mencionat anteriorment, en l'envelliment es donen canvis estructurals, com una lleugera atrofia i una lleugera pèrdua de la integritat de la SB, la qual cosa podria provocar interferències en les mesures funcionals independentment dels canvis en l'activitat neuronal (Grady, 2013).

De forma més concreta s'ha estudiat l'activitat neuronal en tasques de memòria i de funcionament executiu.

En relació a la memòria, l'activitat cerebral més reduïda sovint es troba en casos d'*aprenentatge* i *codificació* de nova informació, siguin aquests estímuls de tipus verbal, visual, auditiu... S'ha observat que els joves tenen major activitat en la zona prefrontal esquerra del còrtex, mentre que els més grans tindrien una activitat inferior en aquesta zona. Aquesta reducció millora utilitzant un processament més profund, de tipus semàntic. En canvi, quan les persones intenten *recordar* informació ja adquirida per evocar-la, s'ha observat major activitat frontal sobretot en l'hemisferi dret. Si bé l'activitat és semblant en tots els casos, s'ha vist que les persones grans quan han de recuperar la informació en condicions d'alta demanda sense pistes pel record hi ha una reducció de l'activació prefrontal. El mateix succeeix en tasques que inclouen la memòria de treball (Grady, 2013; Rajah & D'Esposito, 2005).

A part de les regions prefrontals, aquestes diferències s'han registrat en altres àrees importants per a la memòria com l'hipocamp, el parahipocamp i les àrees visuals. Pel que fa a les funcions executives, també corroboren una menor activació de la zona prefrontal que es fa palesa en tasques d'inhibició i flexibilitat cognitiva (Grady, 2013).

L'augment de l'activitat cerebral en les persones grans estaria estretament vinculat a les estratègies de compensació dels dèficits associats a l'edat, per la qual cosa es troben àrees cerebrals més activades, sobretot a nivell frontal, en tasques de memòria i de funcionament executiu (Grady & Craik, 2000).

Entre les mesures funcionals també s'ha estudiat la connectivitat, que és un altre tipus de plantejament multivariant que es focalitza en les xarxes cognitives, és a dir, en l'estudi de regions cerebrals que treballen de forma integrada durant les tasques cognitives. Aquests estudis se centren en detectar com l'activitat en una regió determinada correlaciona amb l'activitat d'altres regions durant una tasca. Les mesures de neuroimatge funcional poden donar diferents resultats si comparem adults joves amb persones grans i ens permetrien veure en quins casos l'activitat neuronal de les persones grans és menor i en quins casos superior (Grady, 2013).

Pel que fa als estudis que utilitzen tècniques de connectivitat neuronal, s'ha vist que les àrees connectades entre sí varien amb l'edat. Per exemple, en tasques d'aprenentatge i memòria visual, en els més joves les àrees connectades entre sí són l'hipocamp i l'àrea prefrontal ventral i la visual; en canvi, en les persones grans s'ha identificat una correlació entre l'activitat hipocampal i el còrtex prefrontal dorsolateral i el parietal (Grady, McIntosh, & Craik, 2003; Grady, 2013).

1.4.2. Canvis en la substància blanca

En relació als canvis de la substància blanca, la pèrdua de volum a mesura que avança l'edat és molt més pronunciada que la de la substància gris. S'ha observat un decrement d'entre el 16 i el 20% en la SB en població general major de 70 anys en comparació amb subjectes més joves. Aquesta disminució es dona sobretot a nivell de les circumvolucions precentral i recte i el cos callós. Alguns estudis han descrit que la pèrdua de substància blanca en el parahipocamp disminueix les connexions amb les estructures hipocampals, donant així una possible explicació a la pèrdua de memòria associada a l'edat (Rogalski et al., 2012).

Les lesions que es produeixen a la substància blanca, com la *leucoaraiosis*, augmenten amb l'edat. La leucoaraiosis és un tipus de troballa radiològica que consisteix en la pèrdua difusa de la densitat en diverses regions de la SB, sovint pròximes als ventricles cerebrals i l'escorça cerebral profunda. Els estudis fets amb ressonància magnètica nuclear (RMN) han mostrat la seva prevalença sobre el 90% dels individus de més de 65 anys. La prevalença augmenta amb l'edat i està associada a nombrosos factors de risc cardiovascular, destacant la diabetis i la hipertensió (Raz et al., 2005; Scheibel, 2013). Els resultats indiquen una important correlació entre la presència de leucoaraiosis amb el deteriorament cognitiu (Burke & Barnes, 2006; Fernando & Ince, 2004; Simpson et al., 2007).

1.4.3. Canvis en la substància gris

El volum de substància gris va decreixent a partir dels 20 anys, sent més prominent l'atròfia al còrtex prefrontal (Terry & Katzman, 2001).

Pel que fa als canvis que s'observen vinculats a la SG, formada pel cos cel·lular de les neurones, destaquem la presència de cabdells neurofibril·lars i plaques senils, elements

distintius de la malaltia d'Alzheimer, que en els darrers anys s'han descobert en cervells sans de persones grans. Tot i així, alguns estudis defensen que les plaques senils o amiloides, no s'haurien de trobar en un cervell sa i que, en canvi, els cabdells neurofibril·lars podrien trobar-se en algunes regions i ser part del procés d'envelliment normal, si bé han de ser pocs i es trobarien únicament a l'amígdala, el còrtex entorrinal, els nuclis olfactoris i el gir hipocampal (Ihle-Hansen & Ihle-Hansen, 2018).

Els cabdells neurofibril·lars són alteracions estructurals del citoplasma neuronal que són el resultat de la fosforilació anormal de la proteïna TAU, que és necessària per als mecanismes normals de polimerització i despolimerització de proteïnes associades als microtúbuls. Aquests microtúbuls formen la infraestructura que facilita el moviment dels neurotransmissors, les proteïnes estructurals i els enzims, entre d'altres. Per aquest motiu, els cabdells neurofibril·lars, acceleren la pèrdua neuronal. Si aquests cabdells es troben en el lòbul frontal es relacionen de forma directa amb la pèrdua cognitiva. Les plaques senils, produïdes per l'acumulació de proteïna β -amiloide, també podrien observar-se en cervells cognitivament sans. La densitat d'aquestes plaques correlaciona positivament amb el grau de deteriorament cognitiu en la demència (Scheibel, 2013). En adults sense patologia, entre un 20 i un 30% es troba la β -amiloide en el còrtex (Dickson et al., 1992; Yvette et al., 2009). Per tant, la β -amiloide es pot acumular al cervell de persones classificades com a cognitivament sanes, però podrien ser un senyal d'alt risc per desenvolupar deteriorament cognitiu amb el pas del temps. Alguns estudis en relació a la reserva cognitiva, de la qual parlarem més àmpliament al final d'aquest capítol, defensen que alguns individus tenen major habilitat per resistir els canvis patològics cerebrals, com l'acumulació de β -amiloide. Aquesta hipòtesi sosté que un major nivell educatiu, participació en certes activitats, més nivell socioeconòmic i major intel·ligència

premòrbida protegeixen contra les manifestacions clíniques de deteriorament cognitiu (Scarmeas & Stern, 2003; Stern, 2002).

Tots els canvis histopatològics esmentats estan presents de forma més intensa en el sistema límbic, destacant especialment l'hipocamp, si bé el volum del còrtex entorrinal no s'hauria de veure disminuït en el procés normal de l'envelliment (Harada, Natelson Love, & Triebel, 2013; Raz et al., 2005).

Tot i que s'ha dit que el declivi en la substància gris podria ser explicat per la mort neuronal, el que millor l'explica és la disminució de la mida de les neurones i de les connexions entre elles. Les neurones van canviant la seva morfologia amb l'envelliment, i la majoria d'elles mostren una progressiva disminució en la complexitat de l'arborització dendrítica, donada per la restricció i l'atròfia de les branques dendrítiques més perifèriques, però també s'ha documentat el potencial d'algunes neurones a créixer durant el procés d'envelliment, augmentant les extensions dendrítiques i incrementant l'àrea sinàptica (Dickstein et al., 2007; Scheibel, 2013).

Tot i tenir present els canvis morfològics de les neurones, no s'ha d'oblidar que la neurogènesi es manté activa durant tota la vida. Aquestes noves neurones han demostrat que tenen capacitat per inserir-se en circuits ja existents sent importants en els processos d'aprenentatge i memòria (Deng, Aimone, & Gage, 2010; Lazarov, Mattson, Peterson, Pimplikar, & van Praag, 2010).

1.4.4. Canvis bioquímics i metabòlics

Està descrit que un 90% de les neurones estan involucrades, de forma directa o indirecta, en els mecanismes colinèrgics, ja sigui sintetitzant, transportant o alliberant l'acetilcolina. El sistema colinèrgic és altament dependent de l'energia i està molt relacionat amb la pèrdua associada a l'edat. La concentració més important d'acetilcolina es troba en la

zona del cervell anterior, en el nucli basal de Meynert i en el nucli ventral pàl·lid. La major part dels estudis indiquen una pèrdua moderada associada a l'edat de cèl·lules en aquestes àrees, la qual cosa s'associa en el decrement de l'acetilcolina en diferents zones cerebrals (Scheibel, 2013).

El sistema catecolaminèrgic també experimenta una moderada alteració. Els nivells de síntesi tant de la dopamina com de la norepinefrina disminueixen igual que els receptors adrenèrgics i dopaminèrgics. També s'ha documentat una pèrdua neuronal significativa en el locus *coeruleus*, que és la font més important de norepinefrina en el parènquima cerebral. La substància *nigra* i l'àrea ventral tegmental, majors fonts de dopamina, també tenen alteracions histològiques (Scheibel, 2013). La dopamina mostra una disminució dels seus nivells totals en el SNC, sobretot en la *pars compacta* de la substància *nigra*, així com també disminueixen el nombre de receptors D1 i D2 en el tàlem, l'escorça frontal, la circumvolució cingulada anterior, l'escorça temporal i l'estriat (Kaasinen & Rinne, 2002). El glutamat és una molècula clau en el metabolisme cel·lular i el neurotransmissor excitador més abundant en el cervell i el principal neurotransmissor de les eferències corticals (Roalf et al., 2020). S'ha documentat una disminució de la transmissió sinàptica a l'escorça prefrontal que es manifesta com una freqüència significativament reduïda de l'alliberament independent de glutamat des dels terminals presinàptics (Dickstein et al., 2007). Altres autors sostenen que existeix un canvi associat a l'edat en la interacció del glutamat, la dopamina i el GABA (Mora, Segovia, & del Arco, 2008). Els estudis més recents indiquen que el canvi del metabolit del glutamat sembla ser un marcador robust del canvi neurològic relacionat amb l'envelliment, tot i que es fan necessaris estudis addicionals per definir les alteracions glutamaèrgiques i la seva relació amb fenotips cognitius (Roalf et al., 2020).

1.4.5. Models explicatius dels canvis en l'activitat cerebral i el rendiment cognitiu

Com s'ha anat explicant al llarg dels apartats anteriors, durant l'envelliment s'afecten les estructures cerebrals i els processos cognitius, degut a una pèrdua del teixit cerebral que afecta en major o menor mesura la funcionalitat d'algunes funcions cognitives (Cabeza, Nyberg, & Park, 2009; Raz et al., 2005). Diverses investigacions han conclòs que les persones grans activen més zones cerebrals, sobretot en el còrtex prefrontal dorsolateral, que les persones més joves realitzant tasques que posen en marxa diferents dominis, el que no vol dir necessàriament que s'obtingui un rendiment superior (Reuter-Lorenz & Cappell, 2008; Spreng, Wojtowicz, & Grady, 2010).

La revisió sistemàtica realitzada per Grandi i Tirapu Ustárroz (2017), exposa quatre models explicatius que comparen l'activació cerebral i l'execució entre adults joves i grans en diferents dominis neurocognitius.

El primer que destaquen és el model HAROLD (*Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults* o reducció de l'asimetria hemisfèrica), que planteja que l'activitat del còrtex prefrontal té un patró bilateral en el cas de les persones grans mentre que en el cas dels més joves ho fa de forma asimètrica (Cabeza, 2002). Aquesta reducció de l'asimetria hemisfèrica s'ha corroborat tant en memòria episòdica i de treball, com en tasques de percepció (Bäckman et al., 1997; Grady, Bernstein, Beig, & Siegenthaler, 2002; Grady et al., 1994). En resum, les persones grans posen en funcionament els dos hemisferis amb independència del tipus d'estímul i el nivell de complexitat de les tasques, probablement per compensar els dèficits que presenten associats a l'edat (Grandi & Tirapu Ustárroz, 2017).

En segon lloc defineixen el model d'activació anterior-posterior (PASA, *Posterior-Anterior Shift in Aging*) que parteix de la base que l'envelliment comporta canvis en l'activitat cerebral d'aquestes regions, disminuint l'activitat posterior, que sustenta les funcions cognitives més bàsiques, i la desplaça cap a regions més anteriors que impliquen activitats cognitives superiors (Davis, Dennis, Daselaar, Fleck, & Cabeza, 2008). S'ha demostrat que en el cas dels joves succeeix el patró invers (Payer et al., 2006). La conclusió que n'extreuen els autors de la revisió és que la relació entre l'activitat frontal i el rendiment cognitiu també suggereix una funció compensatòria (Grandi & Tirapu Ustárroz, 2017).

El tercer model rep el nom de CRUNCH (*Compensation Related Utilization of Neural Circuits Hypothesis* o model de compensació basat en circuits neurals), que estableix una correlació positiva entre la sobre activació cerebral i el grau de complexitat de les tasques cognitives (Cappell, Gmeindl, & Reuter-Lorenz, 2010). Aquest plantejament és coherent amb la idea que un excés d'activació reflectiria una compensació funcional dels recursos o estratègies limitades pels dèficits associats a l'edat en tasques que són d'alta exigència o cognitivament complexes (Grandi & Tirapu Ustárroz, 2017).

En darrer lloc, els autors proposen el model ELSA o de transició neural (*Early-to-Late Shift in Aging*) que es relaciona amb els processos de codificació, emmagatzematge i recuperació de la informació i remarca que els adults més grans desplacen les estratègies de control executiu d'inici primerenc a un inici tardà (Dew, Buchler, Dobbins, & Cabeza, 2012).

Aquests patrons no són excloents entre sí, tot i que el més extès en el camp de la neurociència és el model HAROLD. Segons el que s'ha plantejat, i com refereixen Grandi i Tirapu Ustárroz (2017), les persones grans posen en marxa dos tipus de compensació, sent la primera més positiva i segons la qual l'activació cerebral és proporcional a l'èxit

del rendiment, i la segona lleugerament més infructuosa i que seria un signe de possible deteriorament cognitiu, ja que a major quantitat de neurones reclutades pitjor esdevé el rendiment en la tasca.

1.5. Canvis neuropsicològics en el procés d'envelliment

Els canvis neuropsicològics que acompanyen el procés d'envelliment cognitiu impliquen una disminució en l'eficiència de diverses funcions cognitives que s'encarreguen del processament de la informació, incloent la memòria, la velocitat de processament i les funcions executives, entre d'altres (Cohen, Marsiske, & Smith, 2019; Rog & Fink, 2013).

Si bé els canvis cognitiu són comuns i lleugers durant l'envelliment, s'observa un declivi més concret associat a l'edat pel que fa a la memòria de treball i les funcions executives (Wahl et al., 2019).

A continuació, es detallen les principals funcions cognitives i el seu funcionament com també els canvis que trobem a nivell neuropsicològic vinculats al procés d'envelliment.

1.5.1. Memòria

La memòria és una de les funcions més fonamentals i complexes a nivell cognitiu. Ens permet emmagatzemar la informació, codificar-la i recuperar-la, sent així el procés que ens permet aprendre (Campo, Maestú, Fernández, & Ortiz, 2008; González Rodríguez, Jodar Vicente, & Muñoz Marrón, 2014; González Rodríguez & Muñoz Marrón, 2008).

Les fases principals en el procés de memòria són la codificació, l'emmagatzematge o la consolidació i la recuperació. La *codificació* implica el processament de la informació, transformant els estímuls sensorials que es van rebent en diferents codis. És un procés imprescindible perquè la informació pugui ser emmagatzemada i produïda posteriorment.

L'*emmagatzematge* o consolidació permet crear i mantenir un registre temporal o permanent. Finalment, la *recuperació* fa referència a l'accés i evocació de la informació

que ha estat consolidada, de tal manera que es produeix una representació conscient o bé s'executa un comportament prèviament après (Bruna, Signo, & Molins, 2018; González Rodríguez et al., 2014; Muñoz Marrón & González Rodríguez, 2009).

La memòria s'ha classificat de múltiples maneres, destaquem una de les més utilitzades, la d'Atkinson i Shiffrin (1968), que distingeix entre la memòria a curt i a llarg termini (Figura 2).

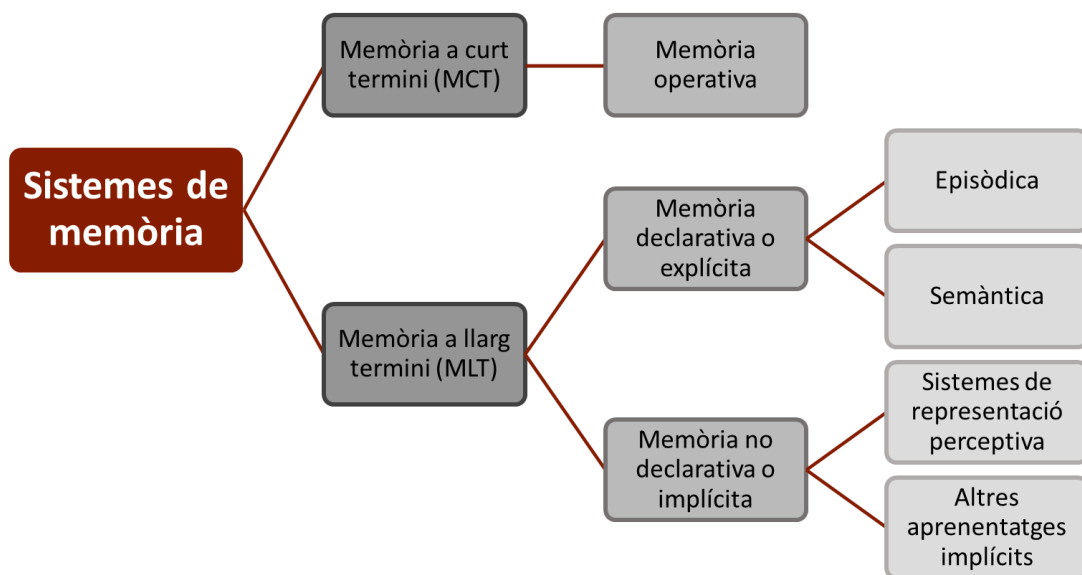


Figura 2. Classificació dels sistemes de memòria (Atkinson & Shiffrin, 1968; Baddeley & Hitch, 1974; Squire & Cohen, 1984; Tulving, 1987; adaptat de Bruna et al., 2018)

La *memòria a curt termini* (MCT) es refereix al magatzem provisional que manté una quantitat limitada d'informació en un període curt de temps, sent possible interpretar i organitzar aquesta informació per a un posterior emmagatzematge (Muñoz Marrón & González Rodríguez, 2013). Alguns autors han afegit dins d'aquest concepte el terme de *working memory* o memòria de treball o operativa, que ens permet mantenir una informació a la ment i manipular-la encara que aquesta ja no estigui present. És un tipus de memòria inclosa en processos cognitius superiors com el llenguatge i les funcions executives, més concretament el raonament (Baddeley & Hitch, 1974).

La *memòria a llarg termini* (MLT), en canvi, fa referència a una informació ja consolidada que en ocasions es torna permanent (Squire & Cohen, 1984). La seva capacitat d'emmagatzematge és il·limitada. Aquest tipus de memòria es dissocia entre la *declarativa* i la *no declarativa*. La primera es refereix al coneixement general i es forma a base de continguts adquirits de manera conscient, ja siguin de tipus semàntic (informació general sobre el món) o episòdic (informació subjecta a paràmetres espai-temporals concrets) (Tulving, 1987). La no declarativa o procedimental recull la informació relacionada amb procediments i habilitats de tipus motor i conductual (Muñoz Marrón & González Rodríguez, 2013).

Una de les principals queixes de la gent gran són els canvis en la memòria. Podríem afirmar que les persones grans no executen amb tanta eficiència com els joves una important varietat de proves d'aprenentatge i memòria. Els canvis en la memòria associats a l'edat podrien estar relacionats amb l'alentiment cognitiu, la reducció de l'habilitat per ignorar informació irrellevant i la disminució de l'ús d'estratègies per millorar l'aprenentatge i la memòria (Luszcz & Bryan, 1999). Durant el procés d'envelliment s'incrementa la taxa d'oblits a la vegada que disminueix la capacitat per adquirir nova informació, dificultats que s'inicien vora la cinquena dècada de la vida i van augmentant de forma progressiva (Flores Villavicencio, Rodríguez Díaz, González Pérez, Robles Bañuelos, & Valle Barbosa, 2020). També destaca la dificultat per recordar fets recents, podent descriure amb relativa facilitat esdeveniments antics, en particular aquells que es relacionen amb situacions emocionals (Cohen et al., 2019; Simón, Ruiz Gallego-Largo, & Suengas, 2009).

En relació a la memòria *explícita* o declarativa, distingim els canvis temporals que ocorren en la memòria semàntica i en l'episòdica. La memòria *episòdica* mostra un declivi al llarg de la vida, mentre que la *semàntica* és en les últimes etapes (Rönnlund,

Nyberg, Bäckman, & Nilsson, 2005). Respecte la memòria *implícita* o no declarativa observem que es manté estable al llarg del cicle vital.

La gent gran també rendeix pitjor que els adults joves en tasques que inclouen la *working memory* (Salthouse, Fristoe, Lineweaver, & Coon, 1995). Aquesta capacitat per processar informació mentre es manté a la memòria recent també va disminuint amb l'edat, així doncs l'habilitat per emmagatzemar i manipular informació de forma paral·lela es veu limitada (Ardila, 2007).

També podem referir-nos a les etapes de la memòria. Mentre que el procés d'adquisició va en declivi al llarg de la vida, la retenció de la informació correctament apresada es preserva en els adults cognitivament sans, però també pot haver una disminució en la recuperació de la memòria, que és l'habilitat per accedir a la informació (Economou, 2009).

1.5.2. Atenció

De tots els processos cognitius l'atenció és un dels més centrals ja que d'ella depenen la major part de les funcions neuropsicològiques, sent fonamental en la major part de les tasques de la vida diària. Es tracta d'un filtre per seleccionar, prioritzar i processar correctament la informació de l'entorn (Lubrini, Periañez Morales, & Ríos-Lago, 2013).

Es tracta d'un sistema funcional que permet filtrar la informació de forma jeràrquica, seleccionant i orientant els estímuls que són més rellevants per a la tasca que es duu a terme (Portellano Pérez & García Alba, 2014). Seguint el model proposat per aquests autors, es distingeix l'atenció passiva (inespecífica i inintencionada) de l'activa, on ja hi participen processos volitius.

Basant-nos en el model de Sohlberg & Mateer (1987), a continuació descrivim les modalitats atencionals:

- *Atenció sostinguda.* És la capacitat per mantenir una resposta durant una activitat contínua o repetitiva durant un període de temps prolongat.
- *Atenció selectiva.* És la capacitat per seleccionar, entre diferents opcions, la informació rellevant que cal processar, inhibint uns estímuls mentre s'atén a d'altres.
- *Atenció alternant.* Es tracta de la capacitat que permet canviar el focus d'atenció de forma successiva entre tasques que impliquen diferents requeriments. Està vinculada a la flexibilitat cognitiva, que permet canviar aquest focus atencional i desplaçar-lo a una altra tasca sense perdre cap d'elles. Requereix alta exigència i control atencional.
- *Atenció dividida.* Es definirà com la capacitat per atendre o respondre a dos o més estímuls al mateix temps. Requereix la presència i participació d'altres funcions cognitives vinculades al sistema executiu.

En l'envelliment, on trobem un efecte més important és en les tasques que requereixen una habilitat atencional complexa, com l'atenció dividida (Salthouse et al., 1995; Verhaeghen & Cerella, 2002). Els resultats dels estudis relacionats amb l'atenció dividida suggereixen que les persones grans es veuen més afectades a l'hora de dividir l'atenció, sobretot quan les dues tasques requereixen una alta demanda atencional. Aquestes dificultats es donen perquè es fa més complex reordenar els recursos de forma apropiada.

Pel que fa a l'atenció selectiva, que ens permet atendre uns estímuls tot inhibint d'altres, s'ha vist que les persones grans mostren una habilitat més reduïda per suprimir eficaçment el processament d'estímuls i pensaments irrelevantes. Això condueix a una desregulació atencional generalitzada (Cohen et al., 2019; Park & Reuter-Lorenz, 2009; Rog & Fink, 2013). Els darrers estudis, a més a més, sostenen que hi ha un declivi en l'atenció sostinguda, que implica que amb el pas dels anys es va perdent la capacitat per mantenir

l'atenció en activitats amb un mateix estímul, com podria ser la lectura (Flores Villavicencio et al., 2020).

1.5.3. Velocitat de processament de la informació

La velocitat de processament de la informació (VPI) és la velocitat amb la qual es realitzen les activitats cognitives, així com les respostes motores. Aquest concepte ha pres diversos noms i definicions al llarg del temps; s'ha parlat de velocitat de processament, eficiència cognitiva, velocitat mental i velocitat cognitiva entre d'altres. De forma general el concepte de velocitat de processament es podria descriure com el temps necessari, en igualtat de condicions ambientals, que una persona necessita per percebre un estímul simple i conegut, però no automatitzat, processar-lo i respondre-hi utilitzant els seus recursos (Subirana Mirete, 2016).

L'alentiment de les respostes és una de les característiques centrals en el procés d'envelliment. En general, en les persones grans es disminueix l'activitat motora i el temps de reacció, podent ser un signe prodròmic de deteriorament cognitiu (Andriuta, Diouf, Roussel, & Godefroy, 2019).

Aquesta funció comença a decreixer en la tercera dècada de la vida i continua fent-ho a mesura que avança el temps (Salthouse, 2013; Salthouse et al., 1995; Subirana-Mirete, Bruna, Virgili, Signo, & Palma, 2014). Molts dels canvis cognitius associats a l'edat en adults sans són el resultat de l'alentiment de la velocitat de processament, per exemple, en la fluència verbal (Ardila, 2007).

A més a més, la disminució de la VPI està vinculada a l'edat i hi ha una relació significativa amb la dificultat en tasques simples i duals (Bruna, Subirana, et al., 2011).

Aquestes dificultats en la velocitat de processament poden afectar tant a la qualitat com a la precisió del rendiment de les persones grans, ja que la quantitat d'informació per

realitzar les tasques també es veu reduïda. També es poden donar canvis en la memòria de treball, com la disminució de la quantitat d'informació a processar en un temps determinat, així com es poden presentar canvis en altres funcions cognitives d'ordre superior com pot ser l'abstracció (Gilsoul, Simon, Hogge, & Collette, 2019; Rog & Fink, 2013; Salthouse, 1996).

1.5.4. Funcions executives

Les funcions executives (FFEE) s'han descrit com els processos que associen idees, moviments i accions simples, orientant-los cap a la resolució de situacions complexes (Muñoz Céspedes & Tirapu Ustárrroz, 2004). Va ser Muriel Lezak (1982) qui va encunyar aquest terme, definint-les com les capacitats per dur a terme una conducta eficaç, creativa i socialment acceptada, sabent que també ens permeten l'anticipació, l'establiment de metes, la planificació i l'autorregulació entre d'altres, elements que ens ajuden a tenir uns resultats eficaços a l'hora de resoldre problemes. D'aquesta manera, doncs, les funcions executives fan referència a una constel·lació de capacitats cognitives que estan implicades en la resolució de situacions noves, imprevistes o canviants. Per aquest motiu és necessari tenir en compte que hi ha capacitats que es requereixen per formular metes, les facultats que estan implicades en la planificació i execució dels plans, i finalment la importància de reconèixer l'assoliment de la tasca per alterar el nivell d'activitat, detenir-la i generar nous plans d'acció (Tirapu Ustárrroz, 2013).

En tant que aquestes funcions estan mediades per l'escorça prefrontal acostumen a disminuir el seu funcionament durant l'envelliment (Yegla, Foster, & Kumar, 2019). L'estudi de les funcions frontals-executives en l'envelliment ha mostrat que la formació de conceptes, l'abstracció i la flexibilitat cognitiva van disminuint amb l'edat, especialment després dels 70 anys. Així doncs, la gent gran pensa de manera més concreta que els més joves. A més a més, també s'afecta de manera negativa la inhibició de resposta

(Salthouse, 2013; Wecker, Kramer, Hallam, & Delis, 2005). Tot i així, no totes les funcions cognitives associades a l'escorça prefrontal presenten disminucions relacionades amb l'edat, com ara l'aritmètica, la comprensió, la percepció de les emocions i el control emocional (Zanto & Gazzaley, 2019).

1.5.5. Llenguatge

Es tracta de la funció mental relacionada amb el reconeixement i l'ús de signes i símbols, i és una de les funcions més importants ja que ens permet comunicar-nos. Principalment, la transmissió de coneixements es fa a través del llenguatge oral i escrit (Sánchez Cubillo & Galparsoro Izagirre, 2013). La producció i la comprensió del llenguatge són capacitats cognitives altament especialitzades (Jodar Vicente & Redolar Ripoll, 2014).

El llenguatge està format per diferents processos. En primer lloc, la *comprensió oral*, que és l'anàlisi auditiu d'elements que representen significats que estan emmagatzemats en el lèxic auditiu i el sistema semàntic. Pel que fa a l'*expressió oral*, hi intervé el sistema semàntic i el lèxic fonològic, emmagatzemant les formes verbals dels conceptes i els fonemes on estan representats els sons individuals de la parla. La *lectura* és un procés més complex i engloba la part visual, ja sigui l'anàlisi, identificant les lletres i codificant-les, el lèxic visual i la conversió de grafema a fonema. Per últim, destaquem el procés de l'*escriptura*, que engloba el magatzem lèxic ortogràfic i de grafemes, fent aquí la conversió de fonemes a grafemes (Sánchez Cubillo & Galparsoro Izagirre, 2013).

De forma general, el llenguatge es manté estable en l'envelliment (Cohen et al., 2019). El vocabulari pot, fins i tot, millorar amb el temps (Salthouse, 2009). Si bé alguns estudis mostren que la denominació sembla mantenir-se estable fins als 70 anys, per anar disminuint a partir d'aquesta edat, altres autors afirmen que la disminució comença una dècada abans (Verhaegen & Poncelet, 2013), i d'altres diuen que el rendiment de la

denominació per confrontació visual disminueix durant tot el cicle vital, d'igual manera que la fluïdesa verbal (Au et al., 1995; Lezak, Howieson, Bigler, & Tranel, 2012; Randolph et al., 1999).

Un dels canvis més habituals que s'observen en la funció del llenguatge vinculats amb l'edat és la major ineficiència en la recuperació fonològica, que provoca dificultat per trobar paraules que sovint s'anomenen el fenomen de la "punta de la llengua" (Shafto, Burke, Stamatakis, Tam, & Tyler, 2007).

La fluïdesa verbal, que la podem emmarcar en el llenguatge i les funcions executives, també pateix canvis al llarg del procés d'envelliment, ja sigui en la fluència semàntica, que és la capacitat de recuperar paraules associades a una determinada categoria, com en la fonètica, que és la capacitat per recuperar paraules de la memòria declarativa que comencen amb una lletra o un so en particular (Kempler, Teng, Dick, Taussig, & Davis, 1998).

1.5.6. Praxis i habilitats visuoconstructives

Els moviments que realitza el cos, com fer un gest, poden descompondre's en tres etapes: la planificació, la programació i l'execució motora, sent aquest última l'única directament observable. Per aquest motiu és necessari saber el pla d'acció en funció d'un objectiu que expressi així les intencions de l'individu, per poder posar en joc totes les estructures neuronals que intervenen tant en la planificació com en el control motor. Ja al 1900 Liepmann va determinar tres etapes per a la realització d'un moviment intencional. Suposava que es requeria un projecte ideatori amb la seva representació mental, la transmissió d'aquest projecte a la zona motora i finalment les activitats musculars elementals que constituïran el moviment. Dins de les praxis destaquem les habilitats visuoconstructives que impliquen la capacitat per planificar els gests que permeten obtenir un resultat final a partir d'elements de diferent naturalesa, com pot ser dibuixar

un objecte, fer construccions, trencaclosques o modelar amb plastilina o fang (Blázquez Alisente & Zulaica Cardoso, 2013a).

Com a resultat de l'envelliment podem trobar cert deteriorament en les habilitats visuoconstructives (Roldán-Tapia, Cánovas, León, & García-García, 2017). Les tasques que tenen a veure amb l'acoblament de cubs o bé els dibuixos de figures tridimensionals i complexes representen una dificultat per a les persones d'edat avançada. Si a més a més, s'afegeix el factor del temps, les diferències entre joves i persones grans encara són majors (de Bruin, Bryant, MacLean, & Gonzalez, 2016).

1.5.7. Funcions visuoespaials i visuoperceptives

La percepció és la manera com s'interpreta i es comprèn la informació que s'ha captat a través dels sentits i consta de tres processos. En primer lloc, és important destacar com rebem la informació, és a dir, des de quin sentit es percep (vista, oïda, tacte, gust, olfacte o sentit cenestèsic) (Blázquez Alisente & Zulaica Cardoso, 2013b). Dins de l'àmbit que ens ocupa, destaquem sobretot la informació que prové del sistema visual, sent el primer en afectar-se en l'envelliment i el deteriorament cognitiu i les demències. El segon procés és el que inclou l'agrupació de la informació per determinar el que representa. Per últim, es combina tota aquesta informació en la base del coneixement previ per tal que resulti comprensible. Les habilitats visuoespaials estan relacionades amb la localització visual dels objectes i en la capacitat de cerca i rastreig visual, entre d'altres.

Durant l'envelliment es produeixen canvis a nivell sensorial i perceptiu, com hem comentat anteriorment. Les persones grans presenten dificultats en l'exploració visual, els moviments de seguiment s'alteren lleument, la qual cosa pot provocar errades en el procés perceptiu. Per exemple, pot disminuir la discriminació de la tridimensionalitat i

del reconeixement figura-fons (Ardila, 2007) o bé provocar dificultats en les habilitats motrius (Lingo VanGilder, Walter, Hengge, & Schaefer, 2020).

1.6. Canvis emocionals i de conducta

Algunes teories sobre els canvis emocionals en el procés d'envelliment suggereixen que, en contrast amb els canvis i declivi generalitzat tant a nivell físic com cognitiu, la majoria de les persones grans gaudeixen d'uns bons nivells de benestar afectiu i estabilitat emocional entre els 70 i els 80 anys (Gurera & Isaacowitz, 2019; Scheibe & Carstensen, 2010; Zinchenko et al., 2017). Altres teories més recents afirmen que els efectes de l'edat en les emocions varien entre diferents dominis afectius (Isaacowitz, Livingstone, & Castro, 2017). Mentre que les persones grans presenten menys episodis d'ira o ràbia, tenen més moments de tristesa (Kunzmann & Thomas, 2014).

La intensitat de les emocions va disminuint de forma progressiva. Encara que durant el procés d'envelliment poden aparèixer pors, és un període en què majoritàriament es dona preferència a la vivència de les emocions positives, buscant així la satisfacció i el benestar (Carstensen & Mikels, 2005; Pallarés, Peris, Santas, Suller, & Pastor, 2015). Tal com expliquen els mateixos autors és en aquesta etapa de la vida que s'observa que el temps vital és limitat i es tendeix a donar prioritat i major importància als aspectes emocionals més significatius de la vida.

Un altre dels canvis que apareixen associats a l'edat és el reconeixement de les emocions (Isaacowitz et al., 2017). A les persones grans els costa més identificar els matisos que, a nivell corporal, determinen les emocions dels altres (Spencer, Sekuler, Bennett, Giese, & Pilz, 2016).

Pel que fa a la personalitat, no en trobem una que sigui característica del procés d'envelliment, sinó més aviat l'accentuació dels trets previs de cadascú. És freqüent

detectar major tendència al retraïment per les limitacions en les activitats de la vida diària, podent tendir a l'augment de l'egocentrisme i la dependència cap als familiars més propers (De la Serna de Pedro, 2000a).

1.7. Concepte de Reserva Cognitiva i prevenció del deteriorament cognitiu en l'envelliment

El concepte de *reserva* és un terme heurístic que ajuda a explicar les diferències individuals en la cognició, la funció o l'estat clínic en relació amb l'envelliment i el dany cerebral (Stern et al., 2018).

Va ser al 1989 quan Katzman i col·laboradors van descriure 10 casos de persones grans cognitivament sanes a les quals els van trobar la patologia cerebral pròpia de la malaltia d'Alzheimer post-mortem. Ells van especular que aquestes persones no havien expressat manifestacions clíniques de la malaltia d'Alzheimer ja que els seus cervells eren més grans que els de la majoria.

Hi ha múltiples mecanismes implicats en aquest constructe tant complex, com és la *reserva*, depenent probablement de mecanismes cerebrals estructurals i funcionals. S'ha definit en termes de manteniment del cervell (*brain maintenance*), reserva neuronal o cerebral (*brain reserve*) i reserva cognitiva (*cognitive reserve*), sobre la qual en parlem a continuació.

Manteniment del cervell (*brain maintenance*).

El manteniment del cervell està relacionat amb els canvis cerebrals vinculats a l'edat i a la patologia basada en la genètica o l'estil de vida. A més a més, aquest concepte també reflecteix la noció fonamental que el cervell es pot modificar en funció de l'experiència, ja que la major part de les estructures cerebrals són mal·leables al llarg de la vida i influenciades per les experiències vitals (Stern et al., 2018).

Reserva cerebral (*brain reserve*).

La reserva cerebral és un exemple dels models més passius del terme, totalment vinculat a la part neurobiològica, ja que té en compte la mida del cervell, el nombre de neurones o sinapsis (Stern et al., 2018). La reserva es defineix com la quantitat de dany cerebral que es pot suportar abans d'assolir un llindar d'expressió clínica. Es mesuraria en termes anatòmics com el volum cerebral, la circumferència del crani o el recompte sinàptic (Stern, 2006).

La reserva cerebral implica una important variabilitat a nivell individual sobre les característiques estructurals del cervell, permetent així que algunes persones puguin afrontar millor l'envelliment i la patologia cerebral que d'altres abans que apareguin canvis clínics o cognitius (Stern et al., 2018). A més del llegat genètic, la reserva cerebral també té a veure amb la història de traumatismes cranioencefàlics, infeccions, ús i abús de drogues i alcohol, entre d'altres (Fein & Di Sclafani, 2004; Stern et al., 2018)

Reserva Cognitiva (*cognitive reserve*)

El model de *reserva cognitiva* (RC) suggereix que el cervell intenta activament fer front al dany cerebral utilitzant enfocaments de processament cognitiu preexistents o utilitzant estratègies compensatòries (Stern, 2002). Per tant, parlem d'un model actiu i dinàmic (Stern et al., 2018).

Les persones amb major RC tenen més èxit a l'hora de suportar el mateix grau de dany cerebral que les persones amb menor RC. Les variables descriptives del cicle vital són les més usades per mesurar la reserva cognitiva, com el nivell socioeconòmic, el nivell ocupacional i d'estudis i el coeficient intel·lectual (CI). Alguns estudis diuen que una estimació del CI, o bé un CI premòrbid, és l'eina més poderosa per predir el nivell de reserva cognitiva. El concepte de RC ofereix una explicació del perquè molts estudis han

demonstrat que nivells més alts d'intel·ligència i d'assoliment educatiu i ocupacional són bons predictors de quins individus poden suportar un major dany cerebral abans de demostrar dèficit funcional (Stern, 2002, 2006). Així mateix, les evidències epidemiològiques suggereixen que els individus amb un coeficient intel·lectual superior, major educació i nivell d'assoliment laboral i una alta participació en activitats d'oci i entreteniment tenen un menor risc de desenvolupar clínicament la malaltia d'Alzheimer (Marioni, Van Den Hout, Valenzuela, Brayne, & Matthews, 2012; Scarmeas & Stern, 2003; Stern, 2006). Altres estudis fets amb neuroimatge posen de manifest que les persones grans amb major RC presenten més tolerància als efectes de l'edat sobre la integritat de la substància blanca (Arenaza-Urquijo et al., 2011; Baker et al., 2017).

Es conclou així que la RC té efectes positius tant a nivell cognitiu com clínic en l'envelliment. Per tant, com major és la RC millor protegeix contra l'aparició del deteriorament i, amb això, es considera un mecanisme important per preservar la funció cognitiva durant l'envelliment. A més a més, les dades actuals suggereixen que les iniciatives que milloren les oportunitats de tipus econòmic, social i educatiu poden tenir conseqüències beneficioses per a la salut cognitiva i cerebral (Pettigrew & Soldan, 2019).

Aquests aspectes també es posen de manifest en el model STAC (*Scaffolding theory of aging and cognition*) proposat per Park i Reuter-Lorenz (2009). Aquesta teoria proporciona una visió integradora de l'envelliment cognitiu i suggereix que un cervell "adaptatiu" posa en marxa estratègies compensatòries en resposta als desafiaments que suposa la disminució associada a l'edat de les estructures neuronals i les funcions cognitives (Reuter-Lorenz & Park, 2014). D'aquesta manera, tal com s'ha comentat al llarg del capítol, tot i que l'envelliment s'associï a pèrdua del gruix cortical, de la integritat de la substància blanca o de reduccions de l'activitat dopaminèrgica, entre

altres, hi ha increments compensatoris de la participació funcional especialment frontal que es correlacionen amb un millor rendiment (Goh & Park, 2009).

Per aquest motiu, en el procés d'envelliment és fonamental tenir en compte la importància de la reserva cognitiva i la promoció de l'envelliment saludable i satisfactori, així com els canvis cognitius associats a l'edat per tal d'afavorir la detecció precoç del deteriorament cognitiu lleu.

2. CONCEPTUALITZACIÓ DEL DETERIORAMENT COGNITIU LLEU

2.1. Criteris Diagnòstics del Deteriorament Cognitiu Lleu

2.1.1. Subtipus de Deteriorament Cognitiu Lleu

2.2. Epidemiologia del Deteriorament Cognitiu Lleu

2.3. Factors de risc

2.4. Neuropatologia del Deteriorament Cognitiu Lleu

2.5. Perfil neuropsicològic del Deteriorament Cognitiu Lleu

2.5.1. Memòria i atenció

2.5.2. Funcions executives

2.5.3. Llenguatge

2.6. Canvis emocionals i de conducta en el Deteriorament Cognitiu Lleu

2.7. Predictors de progressió de Deteriorament Cognitiu Lleu a demència

2.7.1. Neuroanatomia i neuroimatge

2.7.2. Biomarcadors

2.7.3. Marcadors neuropsicològics

2. CONCEPTUALITZACIÓ DEL DETERIORAMENT COGNITIU LLEU

El deteriorament Cognitiu Lleu (DCL) (*Mild Cognitive Impairment, MCI*) es va descriure als anys 80 quan es van publicar dos sistemes independents d'estadiatge per a l'envelliment progressiu i la demència (concretament l'Alzheimer).

Una d'aquestes mesures va ser la *Classical Dementia Rating* (CDR; Hughes, Berg, Danziger, Coben, & Martin, 1982). L'escala CDR identifica cinc etapes en l'envelliment i la demència, incloent-hi un estadi CDR 0 anomenat "*saludable*"; una etapa CDR 0,5, "*demència qüestionable*"; i una etapa CDR 1, anomenada "*demència lleu*". L'etapa corresponent al CDR 0,5 s'aplica en els estudis de Deteriorament Cognitiu Lleu actuals. Per tant, hauríem de clarificar la definició que li correspon al CDR 0,5. Aquest estadi inclou el següent: oblits lleus però constants i record parcial d'esdeveniments, orientació conservada, un deteriorament lleu en les activitats que inclouen feina, compres, negocis, i a nivell social, que es poden fer de forma independent, manteniment de les activitats quotidianes, les aficions i els interessos intel·lectuals, i la capacitat conservada de tenir cura d'un mateix.

També al 1982 es va crear la *Global Deterioration Scale* (GDS; Reisberg, Ferris, De Leon, & Crook, 1982). Aquesta escala identifica set estadis que van des de la normalitat fins a la demència severa, associada a l'Alzheimer. D'aquests estadis, tres estarien inclosos entre el CDR 0 i el CDR 0,5 (Reisberg, Sclan, Franssen, Kluger, & Ferris, 1994). El primer estadi del GDS, s'anomena "absència d'alteracions cognitives" i es correspon a aquelles persones que no tenen queixes subjectives de dèficits de memòria i que tampoc s'evidencien en l'entrevista clínica. En el segon estadi del GDS, anomenat "disminució cognitiva molt lleu", les persones es queixen de problemes de memòria però no hi ha una evidència objectiva d'aquests dèficits en l'entrevista clínica. El tercer estadi, que inicialment es denominava "declivi cognitiu lleu" i que actualment anomenem

“Deteriorament Cognitiu Lleu”, és on apareixen els primers dèficits clínics clars, que es poden manifestar per manca de concentració, disminució de l’habilitat per recordar noms i també són observables en tasques d’alt rendiment a nivell laboral o social. El GDS 3 es distingeix del 4, el “defecte cognitiu moderat”, perquè en aquest darrer els dèficits són clars i es manifesten en moltes àrees, i es produeix de forma especial una interferència en el món personal, laboral i familiar.

Aquesta entitat ha anat guanyant força a mesura que han passat els anys i han anat augmentant el nombre de publicacions científiques en relació al deteriorament cognitiu.

2.1. Criteris diagnòstics del Deteriorament Cognitiu Lleu

Els primers criteris clínics per al DCL van ser proposats per un grup d’investigadors de la Clínica Mayo a finals dels anys 90. Els criteris establerts van sorgir de l’observació clínica dels pacients en un estudi longitudinal de l’envelliment i la demència. Tot i que l’estudi es va dissenyar per caracteritzar l’envelliment satisfactori i la demència, va resultar evident la presència d’un grup important de subjectes que es trobava entre els dos estats i es va introduir el concepte de DCL per poder descriure millor aquestes persones. Els criteris originals de la Clínica Mayo requerien la presència de queixes de memòria corroborades per dèficits objectius en proves de memòria, en individus que no presentaven una demència. Segons aquests autors, per classificar-se com a DCL cal que el funcionament cognitiu general estigui preservat, així com la capacitat per realitzar activitats de la vida diària de manera independent (Petersen et al., 2001; Petersen et al., 1999).

Aquesta primera definició del DCL es va centrar principalment en problemes de memòria que es consideraven signes prodròmics d’una malaltia d’Alzheimer incipient. Tot i així, quan altres investigadors van estudiar aquests criteris es va veure que no totes les formes

de DCL evolucionen cap a la malaltia d'Alzheimer i que a més a més, hi poden haver altres causes subjacents com al deteriorament cognitiu. És per aquest motiu que es va fer necessari realitzar una conceptualització més àmplia (Petersen et al., 2014).

Per arribar a un acord sobre la caracterització clínica del DCL, l'any 2003 es va celebrar una Conferència de Consens Internacional. La discussió en el primer Simposi clau sobre DCL va conduir a la formulació de criteris bàsics revisats per al diagnòstic d'aquesta entitat clínica sent aquests els següents: (1) la persona no compleix criteris ni de normalitat ni de demència; (2) hi ha evidència subjectiva i objectiva del deteriorament cognitiu en el temps; i (3) es conserven les activitats de la vida diària i les funcions instrumentals complexes queden intactes o amb una mínima disfunció (Winblad et al., 2004).

Més recentment, el *National Institute on Aging and the Alzheimer's Association* (NIA-AA) va crear un grup de treball amb la tasca de tornar a discutir els criteris del DCL (Albert et al., 2011). Els criteris clínics fonamentals es superposen als proposats pel Simposi Internacional de 2003: (1) Canvis en el rendiment cognitiu respecte el nivell premòrbid; (2) deteriorament en un o més dominis cognitius major de l'esperable pel nivell cultural; (3) preservació de la independència en les habilitats funcionals; i (4) sense demència.

En els darrers anys, l'Associació Americana de Psiquiatria (APA, 2013) ha publicat nous criteris per a la demència en la cinquena edició del Manual Diagnòstic i Estadístic dels Trastorns Mentals (DSM-5), que reconeixen l'estadi previ a la demència del deteriorament cognitiu. Aquest estadi, que té moltes característiques del DCL, s'ha denominat trastorn neurocognitiu lleu (TNL). El TNL reconeix trets del deteriorament cognitiu que són diferents a l'envelliment però que no representen una demència. Els criteris clínics són molt semblants als establerts pel DCL (queixes clíniques del pacient i

l'informador, deteriorament cognitiu, preservació de la independència funcional...), però es ressaltava la importància de les proves neuropsicològiques per tal de poder realitzar un diagnòstic acurat. A la taula 1 es pot observar l'evolució conceptual del terme DCL i els criteris diagnòstics que s'han anat remarcant amb el pas dels anys.

Taula 1. Criteris diagnòstics del DCL i evolució del concepte

Criteris	Clínica Mayo (1999)	Conferència de Consens Internacional (2004)		
		NIA-AA (2011)	DSM-5 (2013)	
Queixes de memòria (subjectives/informant)	x			
Queixes cognitives (subjectives/informant)		x	x	x
Deteriorament objectiu memòria	x			
Deteriorament cognitiu objectiu		x	x	x
Funcionament cognitiu essencialment preservat	x			
Independència funcional en les AVD	x	x	x	x
Sense demència	x	x	x	x

NIA-AA: National Institute on Aging and the Alzheimer's Association; DSM-5: Cinquena edició del Manual Diagnòstic i Estadístic dels Trastorns Mentals; x: criteris requerits

2.1.1. Subtipus de Deteriorament Cognitiu Lleu

Un cop identificada la presència d'un deteriorament cognitiu lleu, és necessari fer una correcta caracterització clínica, tenint present la seva heterogeneïtat en la presentació sindròmica (Anderson, 2019).

Degut a la gran variabilitat clínica, s'han proposat diferents subtipus i la seva forma d'evolució més probable cap a un tipus de demència primària o secundària. Els pacients amb DCL podrien classificar-se en una de les dues categories: DCL amnèsic (a-DCL) si el dèficit en la memòria fos el símptoma principal i definitori, i DCL no amnèsic (na-DCL) en el cas de baix rendiment en proves neuropsicològiques que avaluen dominis

cognitius diferents de la memòria, com ara funcions executives, llenguatge o habilitats visuoespacials (Petersen, Doody, et al., 2001; Petersen et al., 1999).

Després de múltiples classificacions, la més recent, feta per Petersen al 2016, sosté que el deteriorament podria restringir-se a un únic domini cognitiu o a diversos dominis, i així es podria classificar un pacient en un dels quatre subtipus clínics possibles: (1) a-DCL domini únic, (2) a-DCL domini múltiple, (3) na-DCL domini únic i (4) na-DCL domini múltiple (Figura 3) (Petersen, 2004b). D'aquesta manera, els pacients amb a-DCL de domini únic només tenen afectada la memòria, sense l'alteració d'altres funcions cognitives. Molts d'ells progressen a demència de tipus Alzheimer. Els segon subtipus, correspondria als pacients que a part de presentar un deteriorament en la memòria també presentarien altres dèficits neuropsicològics (llenguatge, funcions executives...) sense arribar a l'extrem de la demència, serien els a-DCL de domini múltiple. Si bé podrien tenir una evolució cap a la malaltia d'Alzheimer, també és el perfil característic dels pacients que presenten un tipus de demència secundària vascular. De forma similar, el tercer i el quart perfil de DCL (na-DCL) es caracteritzen per tenir una afectació de predomini no amnèsic que pot incloure dèficits en un únic domini o en varis. Aquests pacients si bé els podríem classificar finalment en la Malaltia d'Alzheimer tenen patrons més característics de la demència frontotemporal (DFT) i per cossos de Lewy (DCLewy). Per tant, la combinació de subtipus clínics i la presumpta etiologia pot ser útil per predir el tipus de demència cap a on probablement evolucionaran aquestes persones (Petersen, 2004b, 2016).

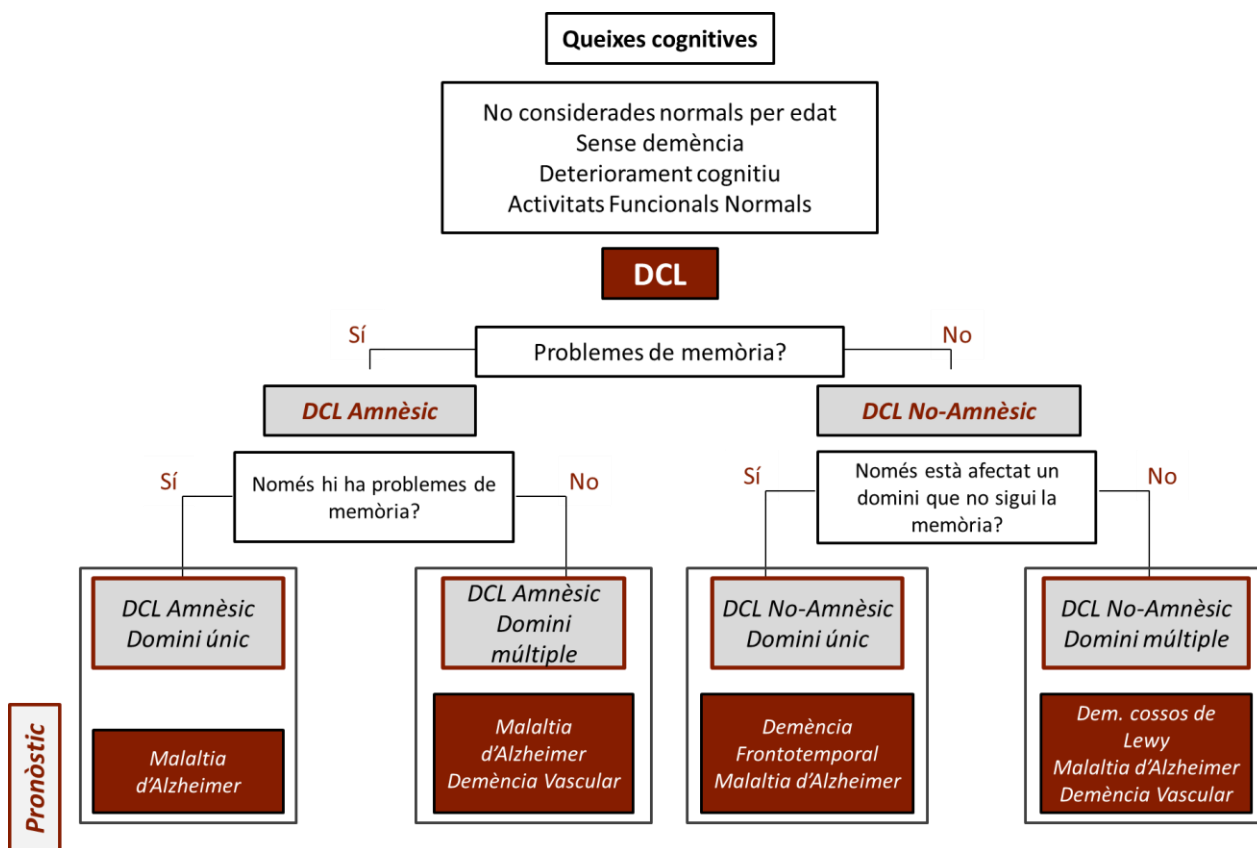


Figura 3. Diagrama de flux per al diagnòstic del subtipus de Deteriorament Cognitiu Lleu (adaptat de Petersen, 2004a).

2.2. Epidemiologia del Deteriorament Cognitiu Lleu

Durant l'última dècada, ha anat creixent el nombre d'estudis per intentar estimar la prevalença del Deteriorament Cognitiu Lleu en la població general.

Inicialment es va subestimar la freqüència del DCL en la població i la seva incidència en individus amb un funcionament cognitiu sa (Petersen et al., 2014). De fet, les primeres investigacions epidemiològiques van adoptar els criteris originals de la Clínica Mayo per al deteriorament cognitiu que es restringien a una única disfunció en la memòria.

Els estudis més recents han utilitzat els criteris de DCL ampliat, fent estimacions considerablement superiors. En termes generals, podríem dir que la prevalença del DCL se situa entre el 3 i el 53%, sent aproximadament el doble que la demència (Anderson, 2019; Sánchez-Rodríguez & Torrellas-Morales, 2011).

Entre l'any 2004 i el 2006, Ritchie i Gauthier van analitzar diferents estudis realitzats per altres autors i van determinar una prevalença del DCL d'entre el 3 i el 19% en la població general de persones grans, amb una incidència d'entre 8 i 58 per cada 1.000 persones a l'any (Gauthier et al., 2006; Ritchie, 2004).

Altres autors situen que la mediana de la prevalença del Deteriorament Cognitiu Lleu és d'un 26,4%, amb un interval d'entre el 3 i el 42 en una revisió sistemàtica d'estudis duts a terme a Europa (un 42,9% de les investigacions), Nord-Amèrica (31.4%), Àsia (17.1%), Austràlia (5,7%) i Àfrica (2,9%) (Ward, Arrighi, Michels, & Cedarbaum, 2012).

Petersen et al. (2014) fa una revisió dels diferents estudis establint una prevalença mitjana del 18,9%. Referent a aquesta investigació destaca que al 2002 un 22,2% de la població de més de 70 anys dels Estats Units tenia DCL (Plassman et al., 2008) mentre que a Suècia la prevalença era del 16,8% (Katie Palmer, Backman, Winblad, & Fratiglioni, 2008). Estudis epidemiològics més recents en aquest país destaquen un augment de la prevalença a un 19,6-25,9% sense objectivar diferències significatives per gènere (Overton, Pihlgård, & Elmståhl, 2019). Altres estudis varien entre el 14,8 i el 16,6% de la població afectada per DCL (Ganguli et al., 2010; Petersen et al., 2010). Més concretament, la prevalença del deteriorament cognitiu lleu va ser del 6,7% en edats compreses entre els 60 i els 64 anys, 8,4% entre els 65 i els 69 anys, 10,1% entre els 70 i els 74, 14,8% entre els 75 i els 79 i d'un 25,2% a partir d'aquesta edat (Petersen et al., 2018).

Els estudis més recents fets a l'estat espanyol situen una prevalença del 9,6% del total poblacional i un 12% en les persones de més de 65 anys i amb major incidència en el gènere femení (Lara et al., 2016).

En relació a l'**evolució clínica**, com que el DCL és una entitat associada a l'edat, és presumible que la seva evolució sigui cap a la malaltia d'Alzheimer (Petersen, 2016), si bé no és l'única possible demència, com hem vist a la Figura 3.

La taxa de conversió a demència dels pacients amb Deteriorament Cognitiu Lleu és superior a la població general, però varia de forma extraordinària entre estudis. Reunint els resultats de diferents investigacions es pot arribar a concloure que la proporció general de progressió a demència dels pacients que tenen un DCL és d'entre el 7,5 i el 16,5% per persona i any, i entre el 5 i el 12% durant els primers 5 anys després del diagnòstic de DCL (Cheng, Chen, & Chiu, 2017; Fischer et al., 2007; Petersen et al., 2018).

Com està referit anteriorment, la major part dels estudis fan referència al DCL de tipus amnèsic (a-DCL), ja que és el que millor s'identifica, i sobre el qual s'ha conclòs que en la majoria dels casos en què s'identifica una alteració inicial de la memòria evolucionen a un procés neurodegeneratiu primari com és la Malaltia d'Alzheimer (Yaffe, Petersen, Lindquist, Kramer, & Miller, 2006). El risc de conversió a demència i la seva rapidesa és superior quan es tracta d'un a-DCL de tipus multidomini per davant d'un d'únic domini, sobretot si es detecta disfunció executiva, i aquest risc és menor si es tracta d'un DCL de predomini no amnèsic (Jung et al., 2020). Altres investigacions, però, no han obtingut taxes més elevades de conversió a demència en el cas de l'a-DCL únic domini, mentre que sí es van associar amb el de múltiple domini (Aretouli, Tsilidis, & Brandt, 2013).

Alguns estudis afegeixen que d'entre un 43,8 i un 50% dels pacients amb un diagnòstic transversal de DCL amnèsic presenten un procés neurodegeneratiu en el seguiment del seu curs clínic als 4 o 5 anys posteriors al seu diagnòstic. Així mateix, també s'ha descrit que un 7,5% dels pacients mostren un dèficit cognitiu estable i que prop del 20% dels pacients reverteixen la seva afectació neuropsicològica o bé es consideren pròpies del procés d'envelliment satisfactori (Alberca Serrano, 2011; Yanhong, Chandra, &

Venkatesh, 2013). Una metaanàlisi realitzada al 2019 posa de manifest que algunes variables com l'edat (més joves), major nivell educatiu, sense presència de l'al·lel Apoε4 i el control de factors de risc cardiovascular com la hipertensió, poden ser factors predictius d'aquesta reversió (Xue et al., 2019). Estudis longitudinals demostren que tenir major activitat social i cognitiva també predisposaria aquest retorn a la cognició normal (Shimada, Doi, Lee, & Makizako, 2019).

Amb tot això, doncs, se suggereix que el deteriorament cognitiu lleu és una entitat de difícil diagnòstic i que és modificable, i que, a més a més, establir referències epidemiològiques és complex atès que la freqüència del DCL varia enormement d'uns estudis a d'altres, segons la mitjana d'edat, els criteris diagnòstics, els tests i els seus punts de tall (Alberca Serrano, 2011; Jurado, Mataró, & Pueyo, 2013).

2.3. Factors de risc

Els principals factors de risc associats al deteriorament cognitiu lleu i a la demència són l'edat avançada i un nivell educatiu inferior. Tot i això, no hi ha un ampli acord sobre aquesta associació, probablement ja que les proves neuropsicològiques que s'utilitzen de cara a l'avaluació del DCL generalment es corregeixen per edat i nivell educatiu (Petersen et al., 2014).

Tampoc no hi ha un consens en l'efecte del gènere sobre l'ocurrència del DCL. Alguns estudis situen que aquesta és major en homes (Petersen et al., 2010; Roberts et al., 2012), però d'altres més recents afirmen que no es troben diferències segons el gènere en relació a la proporció de deteriorament cognitiu lleu (Overton et al., 2019).

La presència de comorbiditats és una altra variable àmpliament estudiada, especialment les malalties vasculars i la diabetis, tot i que els resultats poden ser controvertits perquè a nivell transversal s'observa un efecte d'aquestes variables però no s'obtenen resultats

significatius a l'hora de realitzar estudis de tipus prospectiu (Roberts et al., 2008; Xu et al., 2010).

Altres estudis fan referència a altres factors de risc com podrien ser les malalties vasculars, la depressió i la presència del gen Apoε4 (Gerstenecker & Mast, 2015).

És important destacar que algunes investigacions han avaluat els factors protectors davant del deteriorament cognitiu lleu, evidenciant que les activitats mentals complexes, una major obertura a l'experiència i una reducció de la pressió arterial diastòlica promocionen una reversió del deteriorament cognitiu cap a un procés d'envelliment satisfactori (Sachdev et al., 2013).

2.4. Neuropatologia del Deteriorament Cognitiu Lleu

El perfil neuropatològic del Deteriorament Cognitiu Lleu és heterogeni, en alguns casos es presenten alteracions neuropatològiques en pacients que no tenen cap tipus de deteriorament cognitiu. Tal com indica Petersen et al. (2014), es podria explicar aquest fet perquè els estudis neuropatològics no han identificat cap perfil definitiu que caracteritzi l'estat del DCL. Els canvis patològics detectats en el DCL són similars als observats en la demència i en la gent gran cognitivament intacta. De fet, com s'ha apuntat anteriorment, no es preveuria un substrat neuropatològic únic perquè el DCL podria estar representat per diverses condicions. És difícil investigar la neuropatologia del deteriorament cognitiu lleu, tenint en compte que es tracta d'un estat transitori i que es presenta un estat continu de disminució de la cognició.

Pel que fa als canvis a nivell estructural, destaca sobretot una reducció del volum de l'hipocamp i del còrtex entorrinal, que són dos factors predictors a l'hora d'estudiar la progressió del DCL a demència, com es veurà més endavant (Yanhong et al., 2013). Les alteracions en la substància blanca són un nou focus d'interès des que ha emergit el tensor

de difusió (DTI per les seves sigles en anglès), que és una variació de la RMN convencional que forma imatges en color del recorregut de les nombroses fibres nervioses de substància blanca cerebral, mitjançant el moviment de les molècules d'aigua al llarg de les fibres. En aquests estudis s'han fet troballes significatives en regions de l'hipocamp, el tàlem, el cíngol posterior i els lòbuls temporal, frontal i parietal (Chandra, Dervenoulas, & Politis, 2019; Dimitra et al., 2013; Stebbins & Murphy, 2009; Yanhong et al., 2013).

En relació al estudis sobre consum de glucosa a nivell metabòlic cerebral fets amb 18F-FDG-PET (Tomografia per emissió de positrons amb fluorodesoxiglucosa), han trobat una reducció important del consum de glucosa en l'hipocamp i el sistema límbic, el tàlem i el cíngol posterior, troballes que es corresponen amb les obtingudes en RMN (Nestor, Fryer, Smielewski, & Hodges, 2003; Yanhong et al., 2013). Els estudis vinculats al flux sanguini cerebral, especialment els de tomografia computeritzada per emissió d'un sol fotó (SPECT) han revelat una disminució del flux sanguini en el còrtex parietal, el cíngol posterior i el precuneus (Huang et al., 2007; Yanhong et al., 2013).

2.5. Perfil neuropsicològic del Deteriorament Cognitiu Lleu

Els criteris per al diagnòstic del DCL han d'incloure necessàriament mesures objectives dels dèficits en el funcionament cognitiu amb la finalitat de confirmar la pèrdua de memòria i/o d'altres funcions cognitives i determinar que aquesta pèrdua no és deguda a una demència (Rog & Fink, 2013).

Si bé no s'ha establert un punt de tall exacte del que suposa un deteriorament cognitiu lleu, de forma general i de manera tradicional, s'accepta que el dèficit en les àrees cognitives concretes és compatible amb el DCL quan el resultat en els tests que avaluen aquestes àrees està entre 1 i 1,5 desviacions estàndard (DE) per sota la mitjana, seguint

les normes proposades per Petersen et al. (1999) o les actualitzades proposades per la NIA-AA (Albert et al., 2011), deixant palès que aquests rangs han de ser orientatius i que queda sota el judici del neuropsicòleg valorar els canvis. Per poder objectivar que es tracta d'un deteriorament també s'ha proposat una pèrdua de 0,5 DE respecte la puntuació basal o premòrbida, en cas de disposar d'ella (Alberca Serrano, 2011). Per aquest motiu es descriuen les principals característiques del perfil neuropsicològic dels pacients amb DCL.

2.5.1. Memòria i atenció

Els dèficits mnèsics són el problema central en el DCL de tipus amnèsic i un dels més comuns en el DCL en general. El problema més prevalent en l'a-DCL és la reducció de la *memòria episòdica*. Alguns autors han destacat fonamentalment el deteriorament de la capacitat d'adquisició, la memòria diferida i l'associativa, seguida per la memòria quotidiana (Chehrehnegar et al., 2020; Irish, Lawlor, Coen, & O'Mara, 2011).

La memòria prospectiva és la capacitat per recordar i realitzar una acció prevista en un moment adequat del futur. Així doncs, es tracta d'un altre domini cognitiu important, que pot servir com un indicador precoç del deteriorament mnèsic. Poder recordar fer una tasca designada en el futur, com prendre medicaments a l'hora que pertoca, o pagar factures o recordar la visita mèdica el dia corresponent, són exemples clarificadors de la memòria prospectiva. Per tant, és un element rellevant per al funcionament de la vida diària, sobretot pel que fa referència a les activitats instrumentals i a nivell social (Chasteen, Park, & Schwarz, 2001).

El procés d'*aprenentatge* és un altre domini que s'ha estudiat àmpliament en els pacients amb DCL, observant-se una menor capacitat per fer categorització i agrupaments de tipus semàntic, tot i que tenen un menor ús de les estratègies, els pacients es beneficien de

consignes i pistes semàntiques per recuperar elements emmagatzemats a la memòria. Els estudis mostren que les persones amb DCL presenten dificultats en totes les etapes del processament de la memòria verbal, incloent l'adquisició, la consolidació i el record (Ribeiro, Guerreiro, & De Mendonça, 2007). Aquest tipus de dèficits de memòria no es limiten al DCL de predomini amnèsic, sinó que també poden estar presents en el no amnèsic, tot i que amb una intensitat inferior (Yanhong et al., 2013).

Pel que fa referència a l'*atenció* com a domini trobem múltiples limitacions en el seu funcionament, destacant el deteriorament en l'*atenció sostinguda* i *dividida*, que podrien ser dos indicadors de l'evolució del DCL a la demència (Saunders & Summers, 2010, 2011).

2.5.2. Funcions executives

El deteriorament en les conductes regulades pel lòbul frontal és àmpliament prevalent en el DCL i els dèficits es poden detectar abans d'identificar qualsevol disminució en el funcionament en la vida diària (Chehrehnegar et al., 2020). Fonamentalment, l'avaluació d'aquestes funcions permet un millor coneixement del DCL i pot ajudar a discernir tant el diagnòstic com el tractament (Guarino, Forte, Giovannoli, & Casagrande, 2020). Tanmateix, es considera que la disfunció executiva és la segona característica més comuna en el DCL (Weissberger et al., 2019).

En un estudi dissenyat per descobrir els dèficits específics en les *funcions executives*, Brandt i col·laboradors (2009) van comprovar que els pacients amb deteriorament cognitiu lleu presentaven afectació de la planificació i la *memòria de treball*, dues de les FFEE bàsiques, mentre que les habilitats de judici no es veien compromeses. Van poder determinar que les persones amb DCL, amb afectació de múltiples dominis presenten

dèficits més significatius en la planificació, la resolució de problemes i en la memòria de treball que els que només tenen afectat un únic domini, la memòria.

Un altre estudi, dut a terme per l'equip investigador de Traykov (2007), va reportar dèficits en la capacitat d'*inhibició* de resposta i en la *flexibilitat cognitiva*, mesurades respectivament a través del test d'Stroop, amb un rendiment inferior, i el *Wisconsin Card Sorting Test*, amb major nombre de perseveracions. Altres estudis també confirmen aquests resultats, conclouent que tant les funcions executives en general com els seus components bàsics es troben significativament deteriorats en el DCL de tipus amnèsic (Borella et al., 2016; Zheng et al., 2012). Altres investigacions han vinculat la disfunció executiva amb un rendiment inferior a nivell de memòria verbal, suggerint així una relació complexa entre la memòria i les FFEE (Abulafia et al., 2019; Chang et al., 2010).

2.5.3. Llenguatge

Segons la revisió de Hoz, Garrido i García-Retamero (2021) els pacients amb DCL poden presentar dèficits en denominació, producció del discurs, comprensió oral i comprensió escrita.

Altres autors indiquen que trobem dificultats en tasques de denominació per confrontació visual, obtenint un rendiment pitjor les persones amb un DCL de tipus amnèsic que els no-amnèsic (Frutos-Alegría, Moltó-Jordà, Morera-Guitart, Sánchez-Pérez, & Ferrer-Navajas, 2007). Sorgeixen dificultats a per anomenar objectes, amb un llenguatge imprecís i vague. La sintaxi normalment està preservada si bé les frases que es construeixen poden ser menys complexes (De la Serna de Pedro, 2000b).

2.6. Canvis emocionals i de conducta en el Deteriorament Cognitiu Lleu

Els símptomes psicològics i conductuals (SPC) es presenten amb freqüència en el Deteriorament Cognitiu Lleu i poden servir com a indicadors diagnòstics i pronòstics

(Gallagher, Fischer, & Iaboni, 2017). Aquests es corresponen a alteracions en la conducta i en l'estat d'ànim, generalment amb agressivitat, disfòria, depressió, ansietat, apatia, indiferència i labilitat emocional, entre d'altres (Dillon et al., 2013). A més a més, aquests símptomes i la seva gravetat s'associen a un major grau de deteriorament cognitiu posterior (Dietlin et al., 2019; Martin & Velayudhan, 2020; Ruthirakuhan, Herrmann, Vieira, Gallagher, & Lanctôt, 2019).

A nivell conductual, és comú que els familiars refereixin canvis en la personalitat, pèrdua de l'empatia, augment de la desinhibició, de la inquietud o apatia, amb una tendència a l'exageració dels trets premòrbid (De la Serna de Pedro, 2000b).

Entre els canvis més freqüents de l'estat d'ànim destaquem la depressió i la irritabilitat, que diferents estudis situen en una prevalença d'entre el 35 i el 50% i d'entre el 34 i el 55% respectivament. L'ansietat i l'apatia, tot i tenir menor prevalença, es detecta entre un 20 i un 40%. No és comú observar al·lucinacions o desinhibició en el Deteriorament Cognitiu Lleu (Baquero et al., 2004; Demey, Zimmerman, Allegri, Serrano, & Taragano, 2007; Gallagher et al., 2017).

Altres estudis indiquen que els símptomes de *depressió* i *ansietat* es detecten entre el 40 i el 50% dels adults amb DCL (Apostolova & Cummings, 2008; Monastero, Mangialasche, Camarda, Ercolani, & Camarda, 2009). Hi ha diverses investigacions que relacionen la simptomatologia ansioso-depressiva amb el declivi cognitiu (Butters et al., 2008; Ma, 2020; Ruthirakuhan et al., 2019).

L'*apatia* és un dels altres símptomes més rellevant, i en el context del DCL s'ha associat també a un declivi cognitiu més accelerat i de forma independent a la depressió, tot i que ambdues patologies associades estan vinculades a conseqüències adverses com

disminució de l'activitat física i de la cura personal, aïllament social... (Gallagher et al., 2017).

És molt important detectar els canvis a nivell conductual i de personalitat atès que són elements clau en la progressió del DCL cap a una demència. Els pacients que pateixen ansietat poden tenir el doble de risc de desenvolupar una malaltia d'Alzheimer que els pacients amb el mateix grau de deteriorament però sense ansietat. També la depressió s'ha relacionat com a un factor de risc molt important segons diferents estudis (Dietlin et al., 2019; Dillon et al., 2013; Gallagher et al., 2011; Martin & Velayudhan, 2020; Modrego & Ferrández, 2004; Palmer et al., 2007; Teng, Lu, & Cummings, 2007).

2.7. Predictors de progressió de Deteriorament Cognitiu Lleu a demència

2.7.1. Neuroanatomia i neuroimatge

La neuroimatge, tant des de la modalitat estructural com des de la funcional, ha proporcionat evidències de canvis neurobiològics a través del contínuum entre l'envelliment satisfactori, el deteriorament cognitiu i la demència, en particular l'Alzheimer; i s'ha postulat com un element potencial a l'hora de revelar signes primerencs de neurodegeneració en el cervell, podent així ajudar en el diagnòstic i tractament de la malaltia d'Alzheimer (Eskildsen et al., 2013; Smith, 2010).

Els estudis estructurals, fets amb ressonància magnètica nuclear, han identificat les dues àrees clau de l'atrofia, sent aquestes el lòbul temporal medial, que reflecteix la pèrdua de volum entorrinal i hipocampal, i el còrtex cingulat posterior. A més a més, estudis longitudinals han demostrat que l'acceleració de l'atròfia hipocampal, cortical i l'expansió ventricular són uns bons predictors de la progressió a Alzheimer en els pacients diagnosticats amb deteriorament cognitiu lleu (Leung et al., 2013; Tapiola et al., 2008).

Altres investigacions que avaluen el poder discriminatiu d'aquests factors han determinat que el volum del còrtex entorrinal classificava amb un 66% d'encert els pacients entre controls sans i DCL. Però el que millor discrimina de forma global és l'hipocamp, que permet fer distincions entre controls i Alzheimer amb un 90.7% d'encert i entre DCL i Alzheimer amb un 82.3%. Aquests resultat suggereixen que l'atròfia del còrtex entorrinal precedeix la pèrdua de volum hipocampal i que és dominant en el deteriorament cognitiu lleu, mentre que l'atròfia de l'hipocamp serà molt més acusada a mesura que s'instaura el procés neurodegeneratiu com l'Alzheimer (Pennanen et al., 2004). En canvi, altres autors afirmen que el que millor permet distingir entre l'Alzheimer i el DCL és el volum del còrtex entorrinal, tot i que suggereixen que l'ús conjunt de les mesures hipocampals i entorrinal permeten discriminar i són considerats signes primerencs de la patologia de la Malaltia d'Alzheimer, que es poden mesurar a través de ressonància magnètica (Du et al., 2001).

Estudis més recents afirmen que la volumetria dels subcamps de l'hipocamp, com el subículum o el CA1 i el CA1-2, són millors mesures per al diagnòstic del DCL i l'Alzheimer precoç que la mesura de la pèrdua de volum total de l'hipocamp (Hata et al., 2019; Li et al., 2016; Mueller et al., 2010; Sheelakumari et al., 2018).

Les mesures de gruix cortical (*cortical thickness*) han demostrat una alta sensibilitat per detectar canvis en la substància gris cortical. Els canvis en el gressor cortical prediuen amb una precisió d'entre el 56 i el 82% la progressió de DCL a demència tipus Alzheimer (Eskildsen et al., 2013).

En relació a la neuroimatge funcional, els estudis fets amb PET-FDG han demostrat un deteriorament substancial del còrtex cingulat temporo-parietal i posterior en subjectes amb DCL que progressen ràpidament fins a la demència, podent servir així com un biomarcador per al diagnòstic prodròmic de l'Alzheimer (Herholz, 2010).

2.7.2. Biomarcadors

En els darrers anys s'han identificat diferents marcadors bioquímics i de neuroimatge per a diferents subtipus de DCL. La investigació s'ha centrat fonamentalment en detectar els biomarcadors que permetin predir quins pacients amb diagnòstic de DCL poden ser considerats en fase asimptomàtica o prodròmica de la malaltia d'Alzheimer (Petersen, 2016).

Els tres principals marcadors bioquímics estudiats en el líquid cefaloraquídi (LCR) són la proteïna β -amiloide (β A), el dany neuronal associat als nivells de la proteïna tau total (T-tau) i els nivells de tau fosforilada (P-tau). Més concretament, s'ha vist que els pacients que presenten en el LCR baixos nivells de proteïna β -amiloide 1-42 (β A₄₂), nivells alts de la p-tau en treonina 181 (P-tau₁₈₁) i nivells elevats de T-tau, rendeixen pitjor en un àmplia gamma de proves de memòria i en tasques d'atenció sostinguda, i a més a més, tenen convergeixen més tard en una demència de tipus Alzheimer (Cheng et al., 2017; Nathan et al., 2017). Tanmateix, els nivells de concentració dels biomarcadors de β A i de proteïna tau s'han relacionat amb un major dèficit del funcionament cognitiu, concretament del sistema mnèsic, especialment relacionat amb la memòria episòdica i amb una major reducció del volum hipocampal (Caillaud et al., 2019; Nathan et al., 2017). Durant molts anys també s'ha associat que els pacients amb DCL portadors de l'al·lel ϵ 4 del gen de la apolipoproteïna (Apo ϵ 4) tenen major probabilitat de patir un declivi neuropsicològic que progressi amb major rapidesa i que, per tant, pugui convertir-se en demència (Nathan et al., 2017; Petersen, 2016).

Pel que fa a la neuroimatge, es considera que el grau d'*atròfia* en el lòbul temporal medial, especialment l'hipocamp, objectivat a través de ressonància magnètica estructural (RM) i l'*hipometabolisme* de l'escorça mesurat en la tomografia per emissió de positrons (PET) o la tomografia d'emissió de monofotons (SPECT) són bons predictors d'un declivi

cognitiu més ràpid dels pacients amb diagnòstic de DCL i amb major risc per a desenvolupar demència (Cheng et al., 2017; Nathan et al., 2017; Petersen, 2016; Sanchez-Catasus et al., 2017; Valotassiou et al., 2018). Per últim, el PET-amiloide, que darrerament s'utilitza més en investigació i en assajos clínics, és la modalitat d'imatge que detecta el dipòsit d'amiloide en l'escorça cerebral i que seria indicatiu de la progressió a demència (Cabada Giadás & García de Eulate Ruiz de Galarreta, 2018; Chandra, Valkimadi, et al., 2019). Per als estudis actuals s'han creat unes recomanacions per a la correcta utilització d'aquesta tècnica; està indicada en el cas de deteriorament cognitiu persistent/progressiu, deteriorament cognitiu atípic o d'inici precoç i diagnòstic diferencial entre la MA i altres malalties neurodegeneratives que causen demència. Tanmateix aquesta tècnica s'empra en nous estudis d'investigació i desenvolupament de noves teràpies (Camacho et al., 2018; Johnson et al., 2013).

2.7.3. Marcadors neuropsicològics

Per establir uns marcadors neuropsicològics que permetin predir la possible conversió a demència és precís fer un seguiment longitudinal per objectivar els canvis en el perfil cognitiu de cada pacient. Alguns estudis longitudinals suggereixen que el declivi en el rendiment d'algunes proves poden ser útils com a marcadors neuropsicològics. Destaca la major alteració tant en la codificació com en l'emmagatzematge i la recuperació de la informació, la major afectació de la memòria declarativa (episòdica), el record lliure o espontani i el dèficit en la denominació, entre d'altres. Pel que fa a la funció executiva, destacar una major afectació en la capacitat de seqüenciació, menor flexibilitat cognitiva, alteració en el raonament abstracte i el pensament lògic i major alteració de la fluència verbal per consigna semàntica, que vincula l'alteració executiva i mnèsica (Langa & Levine, 2014). Altres estudis destaquen que les puntuacions en atenció dividida i les

habilitats de manipulació poden ser bons predictors de la progressió a demència (Kirova, Bays, & Lagalwar, 2015).

Diversos estudis han remarcat que el declivi progressiu en la retenció verbal a llarg termini i de la memòria episòdica i associativa es relaciona amb una major probabilitat de conversió de DCL a demència. El mateix succeeix amb la disminució del rendiment en proves executives que mesuren l'alternança, la seqüenciació i la flexibilitat cognitiva (Irish et al., 2011; Jung et al., 2020).

La metaanàlisi duta a terme per Prado, Watt, Treeby i Crowe (2019) posa de manifest que les persones que no progressen de DCL a MA tenen un rendiment significativament millor que els que progressen en l'atenció dividida, la funció executiva, el llenguatge expressiu, el record immediat, la velocitat de processament, el record retardat, la capacitat visuoespacial i constructiva, la memòria de treball i l'atenció sostinguda.

Cal remarcar que, en el cas del DCL, la repercussió funcional és mínima, de tal manera que les activitats de la vida diària (AVD) estan conservades. Això permet que el pacient pugui viure sol i atendre la seva vida social i laboral, adoptant sovint estratègies compensatòries (Lezak, 2012).

En aquest sentit, és fonamental detectar els marcadors, tant a nivell neuroanatòmic i de neuroimatge com els biomarcadors, destacant la importància dels marcadors neuropsicològics per tal de fer un diagnòstic precoç de la conversió del deteriorament cognitiu lleu a un trastorn neurodegeneratiu.

3. TRASTORNS NEURODEGENERATIUS I MALALTIA D'ALZHEIMER

3.1. Conceptualització dels Trastorns Neurodegeneratius: de la demència al Trastorn

Neurocognitiu

- 3.1.1. Prevalença de la demència
- 3.1.2. Criteris diagnòstics
- 3.1.3. Tipus de demència i etiopatogènia
- 3.1.4. Evolució del deteriorament cognitiu

3.2. Conceptualització de la malaltia d'Alzheimer

- 3.2.1. Concepte i criteris diagnòstics
- 3.2.2. Prevalença i factors de risc de la malaltia d'Alzheimer
- 3.2.3. Neuropatologia de la malaltia d'Alzheimer
- 3.2.4. Marcadors diagnòstics en la malaltia d'Alzheimer
- 3.2.5. Perfil neuropsicològic de la malaltia d'Alzheimer
- 3.2.6. Canvis emocionals i de conducta en la malaltia d'Alzheimer

3. TRASTORNS NEURODEGENERATIUS I MALALTIA D'ALZHEIMER

Els trastorns neurodegeneratius i, en concret, les demències, han esdevingut un problema important de salut, ja que la seva prevalença en els països desenvolupats ha anat augmentat progressivament durant els últims anys.

En general, la demència es diagnostica a una edat avançada, però els canvis cerebrals associats a ella habitualment comencen a desenvolupar-se anys abans que apareguin els símptomes. És per aquest motiu que cal abordar la prevenció d'una forma ampla que reflecteixi els factors de risc (Livingston et al., 2017).

3.1. Conceptualització dels Trastorns Neurodegeneratius: de la demència al Trastorn Neurocognitiu

La demència s'ha definit històricament com una síndrome adquirida produïda per una causa orgànica capaç de provocar un deteriorament persistent de les funcions mentals superiors, la qual cosa comporta finalment una incapacitat funcional tant en l'àmbit social com en el laboral i que cursa freqüentment amb símptomes conductuals i psicològics (López-Pousa & Garre-Olmo, 2010; Molinuevo & Peña-Casanova, 2009).

El terme prové del llatí *de* (privació), *mens* (intel·ligència o ment) i *ia* (estat de). A Grècia, 500 anys aC ja es van descriure pacients amb aquest trastorn, que es caracteritzaven per la impossibilitat d'administrar els seus propis béns fent èmfasi en la pèrdua de l'autonomia funcional i intel·lectual. Amb el pas dels segles, aquest terme ha passat per diverses etapes de transformació. Durant el segle XIX el terme es va anar conceptualitzant amb base a dues línies: la psicològica i la sindròmica. La primera feia referència al deteriorament de les funcions superiors per etiologies psicopatològiques diverses, mentre que la sindròmica es referia a la irreversibilitat del deteriorament produït per lesions anatomopatològiques descrites per metges il·lustres, com Huntington, Pick, Alzheimer,

Creutzfeldt i Jakob, els quals van donar nom a algunes de les principals malalties neurodegeneratives, ja que a principis del segle XX, la literatura mèdica en demència es va focalitzar principalment en recolzar l'organicitat, és a dir, validar que els símptomes psicopatològics en els trastorns mentals estaven associats a lesions cerebrals cròniques. D'aquesta manera, en la primera meitat del segle XX, el terme demència va quedar restringit a aquells pacients que mostraven un deteriorament neurocognitiu progressiu crònic secundari a lesions anatomopatològiques cerebrals (Cipriani, Dolciotti, Picchi, & Bonuccelli, 2011; George, Whitehouse, & Ballenger, 2011).

Les demències s'han intentat definir i classificar al llarg del temps en múltiples publicacions, però no va ser fins el 1987 quan l'Associació Americana de Psiquiatria (APA) va publicar la revisió de la 3a edició del DSM en què es van abordar de forma àmplia les demències, arribant a una primera definició i classificació. En aquell moment, l'OMS també va publicar la novena revisió de la Classificació Internacional de Malalties (CIE-9, per les sigles en castellà) per donar lloc a les malalties neurològiques (López-Pousa & Garre-Olmo, 2010). L'any 2011, la NIA-AA va revisar els criteris diagnòstics i finalment l'any 2013, el DSM-5, en la seva darrera edició, abandona el terme demència per parlar de trastorns neurocognitius majors, si bé a nivell clínic segueix sent un terme vigent (Assal, 2019).

3.1.1. Prevalença de la demència

La prevalença i la incidència de la demència és un dels àmbits més estudiats en l'envelliment, ja que suposa un important cost a nivell sociosanitari i es tracta d'un trastorn neurològic molt prevalent a la població.

L'any 2015 en el món hi havia vora 47 milions de persones amb demència, en el darrer informe del *World Alzheimer Report* s'ha conclòs que l'any 2019 hi havia més de 50

milions de persones afectades mundialment. Si aquesta tendència es manté constant, l'any 2050 hi haurà més de 150 milions de persones afectades a nivell mundial (Alzheimer's Disease International, 2019; Prince et al., 2015).

Els resultats de diferents estudis sobre prevalença disten molt entre ells, en gran part per l'ús de diferents criteris diagnòstics. Una metaanàlisi de més de 150 estudis epidemiològics realitzats entre el 1980 i el 2009 arreu del món, situava la prevalença entre el 5 i el 8% de les persones majors de 60 anys, mostrant un patró de creixement exponencial amb l'edat, doblant aquests valors cada cinc anys aproximadament (Prince et al., 2013). A nivell europeu, aquests valors se situen entre el 4,6 i el 6,4%, sent de més del 28,5% en la població major de 85 anys. A nivell espanyol, alguns estudis indiquen prevalences que es troben sobre el 6% en els majors de 65 anys, mentre que a partir dels 70 anys, aquesta oscil·la entre el 8,5 i el 9,4% (de Pedro-Cuesta et al., 2009; Gavrilina et al., 2009; Lopez & Kuller, 2019; Reñé et al., 2007).

3.1.2. Criteris diagnòstics

En les darreres dècades s'ha produït un avanç molt important en el coneixement dels diferents tipus de demència tant a nivell clínic com neuropatològic, coneixent el perfil neuropsicològic, funcional i psicopatològic, la genètica i la presència de biomarcadors. Tot i així, la majoria dels criteris s'han aplicat a la malaltia d'Alzheimer, ja que és la forma més prevalent de demència (Garre-Olmo, 2018).

La Classificació Internacional de Malalties en la seva darrera versió (CIE-10, 1992) va incloure la demència sota l'epígraf de *Trastorns mentals orgànics*, basant la seva etiologia en una patologia cerebral subjacent. Es tracta d'una classificació categorial, per la presència o absència de demència, ajustada únicament a un paradigma de dèficit a nivell cognitiu, sense contemplar l'evolució longitudinal dels casos. La CIE-10, defineix la

demència com una síndrome cerebral de curs crònic amb un deteriorament tant de la memòria com d'altres funcions cognitives sense alteració del nivell de consciència ni de les activitats personals de la vida diària. El quadre ha de tenir més de 6 mesos d'evolució i les dades s'obtenen tant del pacient com de l'anamnesi amb un tercer informador. Es destaca la poca rellevància que es dona de la presència d'alteracions neuroconductuals (López-Álvarez & Agüera-Ortiz, 2015).

Els criteris del nou DSM-5 (APA, 2013) inclouen un canvi important respecte les seves versions anteriors. Queda substituït l'apartat conceptual de *Trastorns mentals orgànics* per el de *Trastorn Neurocognitiu*, dividint-los en tres categories: delírium, trastorn neurocognitiu menor (o el DCL ja esmentat anteriorment) i el trastorn neurocognitiu major, equivalent a la demència. A més a més, s'afegeix que l'etiologia podria ser deguda a un dany cerebral adquirit o a un procés neurodegeneratiu.

El National Institute on Aging i la Alzheimer's Association, l'any 2011 va reformular i consensuar els criteris diagnòstics per a la demència i específicament per a la malaltia d'Alzheimer (MA). Defineixen la demència com una síndrome que es pot donar a qualsevol edat, amb la presència d'un deteriorament cognitiu i alteracions conductuals que repercuteixen a nivell funcional. Un cop està diagnosticada la demència es pot plantejar el diagnòstic etiològic de la MA.

En el quadre següent (taula 2), adaptat de Deus Yela et al., (2018), podem comparar les definicions i criteris de les classificacions esmentades i conèixer l'evolució del terme *demència*.

Taula 2. Comparativa dels criteris diagnòstics de la demència

	CIE-10 (1992)	DSM-5 (2013)	NIA-AA (2011)
Memòria	Alteració de la capacitat per registrar, emmagatzemar i evocar; pèrdua de continguts relatius a la família o al passat	Deteriorament de la memòria caracteritzada per un dèficit en la capacitat d'aprenentatge e nova informació o per recordar l'apresa prèviament	Deteriorament de la memòria centrada en un dèficit en adquirir i recordar nova informació
Síntomes cognitius	<ul style="list-style-type: none"> - Deteriorament del pensament i del raonament - Reducció del flux d'idees - Dificultat atenció dividida - Dificultat canvi focus atencional 	<p>Declivi en un o més:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Atenció complexa - Funció executiva - Aprenentatge i memòria - Llenguatge - Habilitat perceptual i motora - Cognició social 	<p>Presència d'almenys dos dels aspectes següents:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aprenentatge i memòria - Raonament o capacitat de judici - Habilitats perceptives i visuoespacials - Llenguatge - Canvis en la personalitat o conductuals
Nivell premòrbid	—	Declivi cognitiu significatiu comparat amb el nivell premòrbid	Deteriorament cognitiu i funcional respecte el nivell premòrbid
Detecció	—	Preocupació del propi pacient, d'un informant que el coneix i el clínic que ho detecta. Es documenta a través d'una exploració neuropsicològica estandaritzada o avaluació clínica quantitativa	Es diagnostica per la història clínica a través de l'entrevista i un informador Valoració objectiva de l'estat mental a través d'una avaluació neuropsicològica formal

Vida diària	Interferència en les activitats quotidianes	Interferència en l'autonomia de les activitats quotidianes, precisant assistència per a les instrumentals	Interferència en la capacitat per funcionar normalment en la feina o en les activitats habituals
Consciència	Clara, encara que es considera la possibilitat de la superposició d'un delírium	Els déficits cognitius no succeeixen exclusivament en el context d'un delírium	No s'expliquen els déficits per la presència d'un delírium
Trastorns mentals	—	Els déficits cognitius no s'expliquen millor per un altre trastorn mental	Els déficits cognitius no s'expliquen millor per un altre trastorn mental
Curs	Síntomes presents durant com a mínim 6 mesos	—	—

3.1.3. Tipus de demència i etiopatogènia

En funció del predomini topogràfic de la histopatologia cerebral es diferencien tres tipus principals de demència: cortical, subcortical i global.

Les *demències corticals* es caracteritzen predominantment per un deteriorament de les funcions que depenen del processament neocortical associatiu. Els símptomes que es manifesten estan en relació amb les àrees cerebrals afectades, entre elles l'escorça sensorial (inatenció, agnòsies, al·lucinacions), l'escorça motora superior (apràxies), l'escorça lingüística (afàsies), l'escorça entorrino-hipocàmpica (amnèsies) o bé en l'escorça frontal i prefrontal (alteracions del comportament). Dins d'aquest grup destaquem la malaltia d'Alzheimer, de predomini cortical temporo-parietal i les demències frontotemporals de predomini cortical temporo-frontal (Pascual Millán, 2010).

La *demència subcortical* designa el deteriorament cognitiu que apareix en les malalties de les regions subcorticals, ja sigui per una alteració dels nuclis grisos (estriat, tàlem, cerebel...) com de la substància blanca subcortical. Els símptomes més característics inclouen la bradipsíquia, l'apatia, les alteracions frontals i els trastorns motors. Típicament no trobem signes corticals com l'afàsia, l'apràxia o l'agnòsia. Les alteracions mnèsiques apareixen de forma més tardana i mai són tan intenses com en el cas de les demències corticals. Les malalties que causen més comunament demència subcortical són la malaltia de Huntington i el Parkinson (Cummings, 1986; Pascual Millán, 2010).

El terme *demència global* fa referència a la presència d'alteracions corticals i subcorticals de forma generalitzada i intensa (Pascual Millán, 2010).

Una altra manera per caracteritzar les demències és en funció de la seva etiopatogènia. Els diferents subtipus de demència es defineixen en base a múltiples símptomes i signes predominantment clínics. Actualment s'accepten diferents possibles causes i malalties

que podrien ser l'origen d'una demència, entre elles les demències primàries, les secundàries i les demències combinades o d'etiologia múltiple (Figura 4).

Les *demències primàries o degeneratives* es produeixen per la hipofunció o pèrdua de sinapsis i neurones degut a alteracions intrínseques del metabolisme neuronal. En la majoria d'aquestes demències es detecta almenys una proteïna alterada que és el mecanisme fisiopatològic clau per la necrosi neuronal. Les *demències secundàries* també experimenten una disfunció o pèrdua neuronal però per causes externes al seu metabolisme (trastorns vasculars, lesions traumàtiques o expansives, infeccions...). Les *demències combinades* o d'etiologia múltiple es caracteritzen per tenir més d'una causa suficient per originar la síndrome. El cas més comú és la *demència mixta* on es troben lesions tipus Alzheimer i lesions vasculars insuficients per causar una demència per si sola, però que en produir-se de manera conjunta origina la demència (Pascual Millán, 2010).

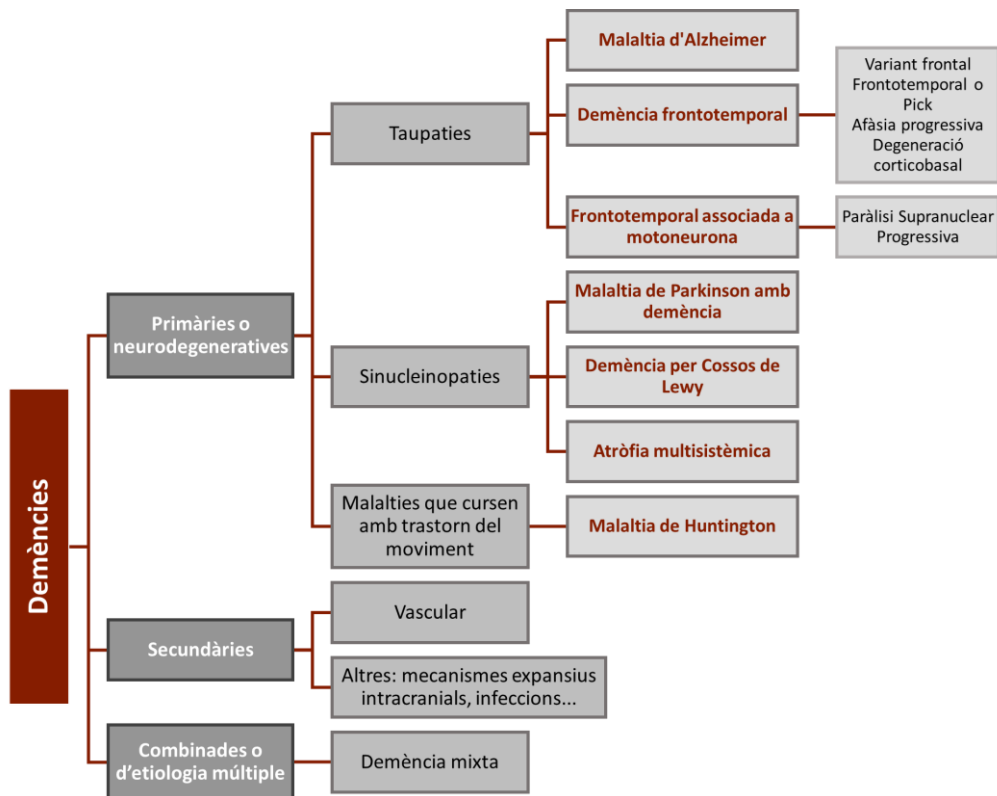


Figura 4. Diagrama dels subtipus de demència segons l'etiologia.
Adaptat de Pascual Millán (2010)

Les formes més comuns de demència són la malaltia d'Alzheimer, la demència vascular, la demència per Cossos de Lewy i la demència frontotemporal. La MA és el tipus de demència degenerativa primària més freqüent, representant aproximadament entre un 50 i un 70% de totes elles (Mahalingam & Chen, 2019). La demència vascular és la segona forma més freqüent, corresponent fins a un 27% del total, seguida de la demència per cossos de Lewy i la frontotemporal (Barragán Martínez, García Soldevilla, Parra Santiago, & Tejeiro Martínez, 2019; Wolters & Ikram, 2019).

3.1.4. Evolució del deteriorament cognitiu

Com s'ha explicat en el capítol 2, a l'any 1982 amb la creació de la *Global Deterioration Scale* (GDS; Reisberg, Ferris, De Leon, & Crook, 1982) es van identificar per caracteritzar l'evolució del deteriorament cognitiu. Entre l'estadi 1 i 3, inclosos, es detalla el procés d'envelliment i el deteriorament cognitiu lleu (taula 3).

A partir de l'estadi 4 comença el *deteriorament cognitiu moderat*. Es correspon amb una demència en estadi lleu, amb defectes clarament definits en una entrevista. A nivell clínic es detecta disminució del coneixement sobre esdeveniments actuals i recents, dèficit en el record de la pròpia història personal, reducció de la capacitat de concentració, dificultats en el maneig en activitats instrumentals com el control a niell econòmic. En la major part dels casos, en aquesta fase no hi ha dèficits en orientació en cap de les tres esferes, en el reconeixement de persones i cares familiars. A nivell conductual trobem que la negació és el mecanisme de defensa dominant.

L'estadi 5 s'anomena *deteriorament cognitiu moderadament sever*. Es correspon amb una demència en estadi moderat i és que el pacient ja comença a necessitar assistència per tal de poder sobreviure. En aquest cas, les persones afectades no recorden dades rellevants de la seva vida actual, com la seva adreça i telèfon o els noms de familiars

propers (com els nets), entre d'altres. És freqüent certa desorientació en temps o en espai. Tot i així, manté el coneixement de molts dels fets de major interès respecte a si mateix i els altres. Invariablement coneix el seu nom i de forma general el de la seva parella o fills. En aquest estadi no requereix assistència en la neteja ni en el menjar, però pot tenir certa dificultat en l'elecció de la roba adequada o la manera de vestir-la.

El sisè estadi és el *deteriorament cognitiu sever*. Es correspon amb una demència en estadi moderadament greu. Les persones que es troben en aquest estadi depenen totalment del cuidador. En aquest moment es desconeixen els esdeveniments i experiències recents de la vida, tot i que es manté un cert coneixement de la vida passada, però molt fragmentat. A nivell clínic es detecta desorientació temporo-espacial, amb moltes dificultats atencionals. El pacient requereix certa assistència en les activitats quotidianes. En aquest estadi es poden produir canvis emocionals i de personalitat, amb conductes delirants, símptomes obsessius, ansietat o agitació, abúlia...

El darrer estadi és el 7, el *deteriorament cognitiu molt sever*. Es correspon amb una demència en estadi greu en què es dona una pèrdua progressiva de les capacitats verbals, fins a la desaparició del llenguatge. Els pacients requereixen assistència total en la neteja i en l'alimentació. Progressivament es van perdent les habilitats psicomotores bàsiques, com la deambulació.

Taula 3. *Estadis de deteriorament cognitiu de la Global Deterioration Scale i correspondència amb la prova de cribratge Mini-Mental State Examination (Reisberg et al., 1982, 2010, 2008)*

Estadi	Dèficit cognitiu	MMSE	Característiques clíniques
3	Lleu	29-19	<p>Manifestacions en una o més d'aquestes àrees: desorientació espacial en llocs no familiars, disminució del rendiment, defectes corroborats en l'evocació de paraules i noms, disminució de l'habilitat per recordar...</p> <p>Alteracions en la memòria objectives en exploració</p> <p>Els símptomes s'acompanyen d'ansietat</p>
4	Moderat	19-14	<p>Disminució en el coneixement d'esdeveniments actuals i recents</p> <p>Dèficit en el record de la història personal</p> <p>Capacitat disminuïda per a viatges, finances.</p> <p>Sense alteracions en orientació, reconeixement de familiars i capacitat de desplaçar-se a llocs familiars</p>
5	Moderadament greu	13-5	<p>No pot sobreviure molt temps sense alguna assistència</p> <p>No recorda dades rellevants de la seva vida actual</p> <p>Certa desorientació en temps</p> <p>Manté el coneixement de fets d'interès personal</p> <p>No requereix assistència en la neteja ni en el menjar</p>
6	Greu	5-0	<p>Dependència total del cuidador</p> <p>Desconeix els esdeveniments i experiències recents</p> <p>Coneixement de la vida passada mantingut però fragmentat</p> <p>Desorientació temporo-espacial</p> <p>Assistència en les activitats quotidianes</p> <p>Canvis emocionals i de personalitat: conducta delirant, símptomes obsessius, ansietat o agitació</p>
7	Molt greu	0	<p>Pèrdua progressiva de les capacitats verbals</p> <p>Requereix assistència en la higiene i en l'alimentació</p> <p>Dèficit psicomotor bàsic</p>

3.2. Conceptualització de la malaltia d'Alzheimer

La malaltia d'Alzheimer (MA) va ser descrita per Alois Alzheimer l'any 1906, després de fer una descripció clínica i histològica d'una pacient que presentava una pèrdua gradual i progressiva de les capacitats intel·lectuals i funcionals. Alzheimer va descriure una massiva pèrdua neuronal, la presència de plaques d'amiloide i cabdells neurofibril·lars. No va ser però fins el 1910 que Kraepelin va introduir el terme *malaltia d'Alzheimer* i la va distingir del tipus de demència senil familiar (Cipriani et al., 2011).

Si bé inicialment la MA va ser considerada una demència presenil o d'inici primerenc, actualment és considerada el tipus de demència senil o d'inici tardà més freqüent, ja que suposa més de la meitat de tots els diagnòstics de demència. Clínicament es tracta d'un trastorn neurodegeneratiu d'inici insidiós i curs progressiu que es caracteritza per la pèrdua de memòria i altres funcions cognitives, així com per una sèrie de símptomes no cognitius (Alberca & López-Pousa, 2002; Barragán Martínez et al., 2019; Cipriani et al., 2011; López-Álvarez & Agüera-Ortiz, 2015).

3.2.1. Concepte i criteris diagnòstics

En el seu inici, la malaltia d'Alzheimer es manifesta amb alteracions de la memòria a curt termini i de la memòria semàntica, amb clara afectació de la capacitat per denominar. També es poden objectivar dificultats en l'aprenentatge de nova informació. L'afectació de la memòria és el símptoma cardinal de la MA, és el primer en aparèixer i el que esdevé el principal motiu de consulta de pacients i familiars. La malaltia d'Alzheimer cursa com una amnèsia anterògrada, amb incapacitat per recordar nova informació. A mesura que va avançant la malaltia es constata un deteriorament neurocognitiu progressiu i irreversible caracteritzat per una síndrome afaso-apraxo-agnòsica amb alteració de la memòria declarativa i de les funcions executives, amb dificultats atencionals i

inadequació social. Durant l'evolució de la MA sol aparèixer anosognòsia, és a dir, la pèrdua de consciència del dèficit (Barragán Martínez et al., 2019; Jurado, 2013).

Com ja hem comentat en l'apartat 3.1.2, el diagnòstic de la MA és eminentment clínic i es realitza utilitzant criteris establerts per diferents compendis diagnòstics, com el DSM-5 (2013), el CIE-10 (1992) o d'entitats com la NIA-AA (2011), entre d'altres.

Els primers criteris clínics per a la malaltia d'Alzheimer els van establir l'any 1984 el *National Institute of Neurological and Communicative Disorders* i la *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRA). Van definir la presència d'un deteriorament neurocognitiu progressiu que es constatava en almenys dos dominis cognitius específics (memòria, llenguatge, praxis o gnosis) que s'objectivava a través d'un examen clínic neurològic, proves de cribratge cognitiu i una exploració neuropsicològica. A més a més, no es podia explicar la presència del deteriorament per altres causes com l'alteració del nivell de consciència o altres malalties, per tant, els resultats en proves mèdiques, com la punció lumbar o l'EEG, s'havien de trobar dins de la normalitat. L'inici de la malaltia d'Alzheimer se situava entre els 40 i els 90 anys, sent més freqüent a partir dels 65 anys (McKhann et al., 1984).

Tal com fan referència altres autors, aquests criteris clínics, però, no donen importància als trastorns psicopatològics i conductuals que s'ha demostrat que succeeixen en aquesta malaltia, així com dels nous avenços clínics i neuropatològics que han fet possible millorar els criteris diagnòstics de la MA gràcies als biomarcadors. Actualment sabem de l'existència de pacients que tot i presentar plaques d'amiloide típiques de la MA no pateixen la demència i que la neuropatologia es genera anys abans dels primers símptomes a nivell clínic, sent la demència l'etapa final de la malaltia. Amb això es poden arribar a diferenciar dos estadis, un primer preclínic i asimptomàtic i un segon simptomàtic que va des que apareixen les primeres queixes cognitives fins les fases més

avançades de la malaltia (Dubois et al., 2016; Hanseeuw et al., 2019; López-Álvarez & Agüera-Ortiz, 2015).

L'equip de McKhann, a l'any 2011, conjuntament amb el *National Institute on Aging* i la *Alzheimer's Association* (NIA-AA), van reformular els criteris del 1984 de la NINCDS-ARDRA. Van fer una aproximació més clínica i van donar major importància a l'exploració neuropsicològica, psicopatològica i funcional. Els criteris de la NIA-AA permeten fer un diagnòstic de la MA a qualsevol edat, contempen la presència de símptomes neurocognitius i neuroconductuals, sense considerar imprescindible una alteració de la memòria. A més a més, reconeixen que la malaltia d'Alzheimer s'inicia abans que la demència i contempen el DCL com un pas previ a la MA. Segons la NIA-AA, el quadre té un inici insidiós amb una història d'empitjorament neuropsicològic progressiu. El dèficit inicial podria ser un patró amnèsic acompanyat d'almenys un altre domini cognitiu o bé, no amnèsic. Aquests criteris també afegeixen la classificació de la malaltia d'Alzheimer com a probable, possible o provada (McKhann et al., 2011).

L'any 2007 el grup de treball coordinat per Dubois va definir uns nous criteris diagnòstics específics per a la malaltia d'Alzheimer, per tal d'agrupar les dades conegudes tant a nivell clínic, bioquímic, neuroradiològic i anatomopatològic, amb l'objectiu de poder establir un diagnòstic d'alta probabilitat des de l'inici de les manifestacions clíniques del pacient. Per a ells, el criteri central és l'afectació gradual i progressiva de la funció mnèsica, específicament un dèficit de la memòria episòdica. Aquests dèficits han de ser objectivats a través d'una acurada avaluació neuropsicològica. Al perfil neuropsicològic cal sumar-li alguns biomarcadors, com la presència d'atròfia en el lòbul temporal medial, l'hipometabolisme bilateral temporo-parietal o l'alteració dels biomarcadors de la proteïna tau i amiloide en el líquid cefaloraquídi (LCR). De la mateixa manera, també estableixen l'exclusió del diagnòstic de MA en cas que el deteriorament neuropsicològic

s'hagi instaurat de forma ràpida o si es pot justificar per malalties psiquiàtriques o altres condicions mèdiques o farmacològiques (Dubois et al., 2007). Anys més tard van proposar i reformular els seus criteris diagnòstics i van assenyalar que els biomarcadors topogràfics, com la RM i el PET podrien servir per monitoritzar el curs de la malaltia (Dubois et al., 2014).

Com hem comentat amb anterioritat, el Manual Diagnòstic i Estadístic de les malalties mentals, en la seva cinquena edició (DSM-5, APA 2013), es refereix al trastorn neurocognitiu major per parlar de les demències. A nivell de dominis cognitius recomana estudiar l'atenció, les funcions executives, l'aprenentatge i la memòria, el llenguatge, les funcions visuoperceptives i visuoconstructives i la cognició social. Dins dels diferents subtipus etiològics, el DSM-5 inclou la malaltia d'Alzheimer. En la taula següent trobem els diferents criteris clínics per al diagnòstic de la Malaltia d'Alzheimer (taula 4).

Taula 4. Comparativa dels criteris diagnòstics de la malaltia d'Alzheimer

	CIE-10 (1992)	NIA-AA (2011)	DSM-5 (2013)
Diagnòstic	Es compleixen els criteris de demència	Es compleixen els criteris diagnòstics de demència	Es compleixen els criteris d'un trastorn neurocognitiu major
Curs	Inici insidiós i deteriorament lent	Inici insidiós amb clar empitjorament cognitiu progressiu	Inici insidiós i progressió gradual
Ítems	Dèficits cognitius de la memòria amb/sense deteriorament del pensament i raonament, reducció del flux mental, dificultats atencionals.	Patró de presentació amnèsic, amb un altre domini cognitiu afectat, o no amnèsic. Es detecta a la història o en avaluació neuropsicològica.	Probable o possible: - Evidències de mutació genètica en antecedents familiars - Declivi de la memòria i aprenentatge i almenys un altre domini cognitiu - Declivi progressiu i constant Sense etiologia mixta
Criteris d'exclusió	Presència d'accident vascular cerebral o de signes neurològics focals motors, sensorials o del camp visual a l'inici de la malaltia	Presència d'un accident cerebrovascular, altres malalties neurodegeneratives, efectes de substàncies tòxiques o altres trastorns mentals o neurològics comòrbids	No s'explica millor per una malaltia cerebrovascular, per altres malalties neurodegeneratives, pels efectes de substàncies o altres trastorns mentals o neurològics

CIE-10: 10a Edició de la 'Clasificación Internacional de las Enfermedades'; DSM-5: Cinquena edició del Manual Diagnòstic i Estadístic dels Trastorns Mentals; NIA-AA: *National Institute on Aging and the Alzheimer's Association*

3.2.2. Prevalença i factors de risc de la malaltia d'Alzheimer

Nombrosos estudis han analitzat la prevalença de la malaltia d'Alzheimer. A nivell europeu, tal com recull Garre-Olmo (2018), trobem una prevalença entre el 3 i el 5%, sent més freqüent en les dones. A Espanya, les estimacions sobre la prevalença de la demència és del 5,2-5,6%, sent d'aquestes entre un 54 i un 70% malaltia d'Alzheimer.

Existeixen molts estudis de prevalença sobre la malaltia d'Alzheimer que, tot i utilitzar els mateixos criteris diagnòstics, les taxes presenten grans variacions. No obstant això, la major part dels treballs assenyalen un increment exponencial de la prevalença vinculada a l'edat, que es dobla cada 4,5 anys a partir dels 65 anys. A Espanya un anàlisi sobre diferents estudis epidemiològics determina que la prevalença es va incrementant amb l'edat i pel gènere, sent significativament major en les dones (de Pedro-Cuesta et al., 2009; Virués-Ortega et al., 2011). Les diferències de gènere s'atribueixen a diversos factors, entre els quals hi destaca la taxa de mortalitat, corregida per l'esperança de vida, i per altra banda que les dones assoleixen estadis més avançats de la malaltia. Per exemple, segons l'estudi de Lobo et al., (2000), i tal i com es pot veure en la Figura 5, entre els 70 i els 74 anys trobem un 1,5% d'homes afectats per Alzheimer i un 2,3% de dones. Aquestes diferències s'exacerben a mesura que augmenta l'edat, diferenciant-se fins a un 6% quan les persones són més grans de 90 anys.

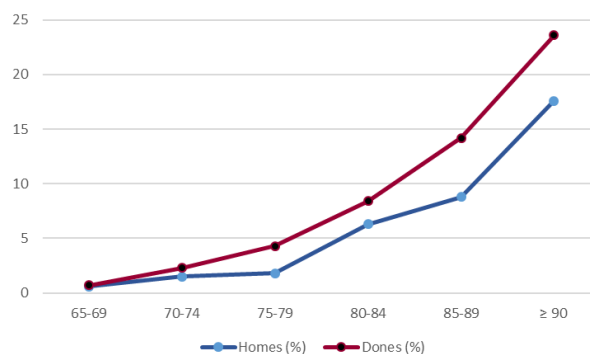


Figura 5. Gràfic de la prevalença de la malaltia d'Alzheimer ajustada segons l'edat i el gènere a Europa. Font de les dades: Lobo et al., (2000).

La patogènesi de la malaltia d'Alzheimer es considera multifactorial, combinant l'edat, els factors genètics, l'estil de vida i la comorbiditat. Per tant, entre els factors de risc implicats en el desenvolupament de la MA trobem els *no modificables* i els *modificables*. Entre els primers destaquen l'edat, que és el principal factor de risc per desenvolupar la MA, ja que per sobre dels 65 anys s'incrementa el risc, tot i que molts anys abans ja hagi començat el procés de neurodegeneració. Un dels moduladors d'aquests factors és la *reserva cognitiva* (veure capítol 1, apartat 7) que ajuda a retardar el moment en què el pacient es troba simptomàtic. Un altre factor de risc no modificable és la genètica, amb la presència de l'al·lel $\epsilon 4$ de l'Apo ϵ que s'ha relacionat amb la MA heretada i esporàdica, augmentant el risc per la seva relació amb la producció i agregació del pèptid βA (Nikolac Perkovic & Pivac, 2019; Sacuiu, 2016).

En comparació amb els anteriors, trobem més factors de risc modificables, entre els quals destaquem:

- **Nivell educatiu.** És d'entre tots els factors de risc modificables el més consistent. Les persones amb més anys d'escolaritat formal tenen menor risc de desenvolupar demència que aquells amb menor escolaritat. És a dir, un alt nivell educatiu seria un mecanisme protector davant la malaltia, retardant la seva edat d'aparició. Aquesta hipòtesi es basa en la *reserva cognitiva*, que ajuda a compensar els dèficits que té un cervell que està en neurodegeneració, podent així retardar el moment d'inici de la simptomatologia (Baumgart et al., 2015; Beydoun et al., 2014; Mercado, 2019; Sacuiu, 2016).
- **Factors de risc cardiovascular.** En primer lloc, destacar la *hipertensió arterial* (HTA) que, mantinguda o sostinguda en l'etapa mitjana de la vida, entre els 40 i els 70 anys, és comú en individus que posteriorment desenvolupen una demència. A més a més, la HTA es relaciona amb la patologia vascular de petit vas que també

contribueix a augmentar el risc de desenvolupar una demència (Sacuiu, 2016; Walker, Power, & Gottesman, 2017). Tot i així, diferents revisions i metaanàlisis no han identificat una relació consistent entre la hipertensió i la demència, si bé sí que hi ha majors indicadors amb el deteriorament cognitiu (Baumgart et al., 2015). L'*obesitat* també s'ha relacionat amb una major probabilitat de desenvolupar la malaltia d'Alzheimer, de fet, alguns estudis diuen que un índex de massa corporal (IMC) superior a 25 incrementa el risc de 2 a 3 vegades (Profenno, Porsteinsson, & Faraone, 2010; Sacuiu, 2016; Sellbom & Gunstad, 2012). Els nivells moderadament alts i alts de *colesterol*, paràmetres sanguinis íntimament relacionats amb l'obesitat, també han estat associats al desenvolupament de la MA (Anstey, Ashby-Mitchell, & Peters, 2017; Sacuiu, 2016; Solomon, Kivipelto, Wolozin, Zhou, & Whitmer, 2009). Un altre factor de risc a destacar és la *diabetis mellitus* (DM) de tipus 2, una condició metabòlica que s'adquireix en l'adultesa, i que s'ha vist que incrementa el risc de patir una demència així com promou el declivi neuropsicològic en pacients sense demència. A més a més, el risc de demència augmenta amb la durada i la severitat de la diabetis (Cooper, Sommerlad, Lyketsos, & Livingston, 2015; Livingston et al., 2020; Mushtaq, Khan, & Kamal, 2014; Sacuiu, 2016).

- **Hàbits tòxics.** Antigament, alguns estudis parlaven d'un caràcter protector del *tabac* davant del desenvolupament de la malaltia d'Alzheimer, que estaria relacionat amb la nicotina que augmenta els receptors d'acetilcolina. Els estudis més recents apunten que el consum continuat de tabac és perjudicial per a la cognició i incrementa el risc de desenvolupar la MA, ja sigui per l'increment de l'afectació vascular cerebral, o bé per la seva acció degenerativa de forma directa sobre el sistema nerviós (Cataldo, Prochaska, & Glantz, 2010; Sacuiu, 2016). El

consum elevat d'alcohol s'ha demostrat com a potenciador del risc de demència, mentre que les persones que en consumeixen de forma moderada semblen més protegides davant del deteriorament cognitiu, pels flavonoides i altres propietats antioxidants (Baumgart et al., 2015; Livingston et al., 2020; Neafsey & Collins, 2011; Wahl et al., 2019).

- **Estrès.** El sistema límbic i especialment l'hipocamp tenen una gran densitat de receptors de cortisol. És sabut que l'estrès incrementa els nivells de cortisol, la qual cosa podria induir canvis neurodegeneratius en aquestes estructures. Per això alguns estudis han relacionat l'estrès amb un major risc de desenvolupar la MA (Johansson et al., 2013; Magri et al., 2006).
- **Salut mental.** Hi ha un important solapament entre els trastorns mentals i el deteriorament cognitiu. Nombrosos estudis han vinculat la depressió major amb el risc més elevat de patir la malaltia d'Alzheimer (Diniz, Butters, Albert, Dew, & Reynolds, 2013; Gallagher, Kiss, Lanctot, & Herrmann, 2018; Ownby, Crocco, Acevedo, John, & Loewenstein, 2006).

3.2.3. Neuropatologia de la malaltia d'Alzheimer

La malaltia d'Alzheimer afecta de forma degenerativa i progressiva el còrtex entorrinal, l'hipocamp, les regions profundes del lòbul temporal, l'amígdala, el nucli basal de Meynert i de forma difusa el neocòrtex. Aquesta afectació progressiva succeeix al llarg de molts anys, sent en les primeres fases asimptomàtica. Els trets més distintius de la MA són l'acumulació de β -amiloide i els cabdells neurofibril·lars (Jack et al., 2011; McKhann et al., 2011). A continuació destacarem les troballes a nivell microscòpic i macroscòpic.

En les primeres fases de la MA no es poden apreciar els canvis a nivell macroscòpic, ja que totes les lesions són microscòpiques. A mesura que avança la malaltia el cervell

presenta una important atrofia neuronal que afecta més inicialment a l'escorça entorrinal i transentorrinal i posteriorment a l'hipocamp. L'atrofia afecta fonamentalment el lòbul temporal, tot i que a mesura que evoluciona també afecta el parietal, l'occipital i el frontal. Cal destacar que el grau d'atrofia cerebral s'associa amb la progressió de la malaltia. De la mateixa manera, es fa evident un augment dels solcs cerebrals i una dilatació del sistema ventricular, afectant de forma més específica les astes temporals. Finalment, també es veu reduït el pes i el volum general del cervell (Barragán Martínez et al., 2019; Ferrer Abizanda, 2010).

En relació als aspectes microscòpics, els trets distintius d'aquesta malaltia, malgrat no ser exclusius de la MA, són els dipòsits del pèptid β -amiloide (β A) i de la proteïna TAU (τ) fosforilada anormalment (hiperfosforilada). L'acumulació de β A, que anomenem *plaques senils*, se situa a nivell del parènquima cerebral, però també en espais extracel·lulars. Les plaques de β -amiloide són un producte derivat del catabolisme de la proteïna precursora de l'amiloide (APP – *amyloid precursor protein*) i poden ser de dos tipus: difuses o compactes. Les primeres són més benignes ja que no indueixen una resposta glial; en canvi, les plaques compactes són més tòxiques i més específiques de la malaltia d'Alzheimer. La degeneració neurofibril·lar està formada per la proteïna τ hiperfosforilada i neurofil·laments que s'han alterat en la seva conformació i s'han acumulat formant els anomenats *cabdells neurofibril·lars*. Aquests darrers afecten el transport axonal i produeixen mort neuronal (Serrano Pozo & Gómez Isla, 2010).

3.2.4. Marcadors diagnòstics en la malaltia d'Alzheimer

Fins el moment actual, el diagnòstic de la malaltia d'Alzheimer ha estat eminentment clínic, amb la presència d'un deteriorament a nivell neuropsicològic i a nivell conductual que interfereix en les activitats de la vida diària. A més a més, els criteris diagnòstics han mostrat una sensibilitat del 90% amb una gran especificitat, la qual cosa vol dir que són

critèris amb gran exactitud a l'hora de realitzar el diagnòstic, si bé és difícil fer-ho tan acuradament en estadis primerencs de la malaltia (Sacuiu, 2016). És per aquest motiu que ha sorgit la necessitat de tenir indicadors a nivell biològic, els *biomarcadors*, que ajuden a confirmar la presència de la MA en pacients amb un declivi neuropsicològic i funcional i, a més a més, permeten detectar la malaltia abans que es desenvolupi, ja que els principals processos patològics de la MA es produeixen dècades abans de diagnosticar clínicament els primers símptomes (Lloret et al., 2019). Tot i que aquests biomarcadors són cada vegada més acceptats de cara al diagnòstic de la malaltia d'Alzheimer, les dificultats d'accessibilitat, el cost i els procediments invasius dificulten el seu abordatge en entorns clínics (Guzman-Martinez, Maccioni, Farías, Fuentes, & Navarrete, 2019).

Biomarcadors en el líquid cefaloraquídi (LCR)

S'ha convertit en la font més important de biomarcadors, ja que està en contacte amb l'espai extracel·lular del SNC i de la seva bioquímica, a part de ser un mètode poc invasiu. Els biomarcadors més consistents i fiables en el LCR en la malaltia d'Alzheimer són la proteïna β -amiloide de 42 aminoàcids (βA_{1-42}) i la proteïna tau (τ) ja sigui en els seus nivells totals (T- τ) o en les seves formes fosforilades (P- τ). S'hipotetitza que l'acumulació de la βA_{42} a les neurones danya les sinapsis i causa la neurodegeneració. La majoria dels estudis han observat que els pacients amb MA mostren nivells baixos de βA_{1-42} i alts de la T- τ o P- τ (Olabarrieta Paúl & López, 2010; Olsson et al., 2016; Weiner et al., 2017). Els estudis més recents indiquen nous possibles biomarcadors ($A\beta_{42}/A\beta_{43}$, p-tau₁₈₁, $A\beta_{42}/APP669-711$) que caldrà estudiar (Zou, Abdullah, & Michikawa, 2020).

Biomarcadors en neuroimatge estructural

L'envelliment normal comporta una atrofia cerebral com a resultat de la pèrdua neuronal i sinàptica, sent aquesta molt més acusada en la MA i que pot ser objectivada mitjançant

una *tomografia axial computeritzada* (TAC). Aquesta prova és la més senzilla i econòmica, i permet descartar causes secundàries del dèficit neuropsicològic (neoplàsies, hematomes subdursals o hidrocefàlia). En el TAC s'observa una atrofia bilateral simètrica del neocòrtex, del lòbul parietal, del temporal medial (hipocamp i escorça entorrinal) i del lòbul frontal, amb una preservació relativa del lòbul occipital. La pèrdua del volum cortical comportarà ventriculomegalia, és a dir, engrossiment dels ventricles cerebrals, sent aquesta la mesura més fiable per distingir els subjectes cognitivament sans dels que pateixen la MA (Olabarrieta Paúl & López, 2010; Weiner et al., 2017).

La *ressonància magnètica cranial* (RMN) és la tècnica més àmpliament utilitzada. En els estadis primerencs de la malaltia d'Alzheimer la RMN cerebral permet identificar l'atrofia bilateral del lòbul temporal medial que, com hem dit anteriorment, afecta l'hipocamp i el còrtex entorrinal, estenent-se posteriorment al temporal inferior i a les àrees corticals paralímbiques. També es pot observar atrofia bilateral del còrtex parietal lateral i medial i del lòbul frontal i del còrtex cingulat posterior. L'atrofia de l'hipocamp es produeix de forma gradual, començant uns 5 anys abans del diagnòstic clínic de la MA, per aquest motiu es considera un marcador sòlid de la progressió del deteriorament cognitiu a malaltia d'Alzheimer (Rathore, Habes, Iftikhar, Shacklett, & Davatzikos, 2017; Weiner et al., 2017).

En l'estudi de la connectivitat s'utilitza la tècnica de *RMN d'imatges amb tensors de difusió* (DTI), que permet comprovar la integritat de la substància blanca mitjançant una tractografia, ja que revisa el moviment de les molècules d'aigua en el cervell. Si aquestes molècules es mouen de forma lliure i en totes direccions, parlem d'una difusió isotròpica; en canvi, si les molècules es difonen en un medi amb barreres, aquesta difusió passa a ser uniforme o anisotròpica. Els pacients amb malaltia d'Alzheimer mostren una pèrdua de les barreres cerebrals que permeten restringir el moviment de les molècules d'aigua,

presentant així patrons anormals de difusió. Els estudis fets amb aquesta tècnica mostren alteracions de la substància blanca en l'espleni del cos callós, del cingulat posterior, de la circumvolució parahipocàmpica i del fascicle uncinat (Rathore et al., 2017; Stahl et al., 2007; Weiner et al., 2017).

Biomarcadors en neuroimatge funcional

La neuroimatge funcional permet visualitzar *in vivo* imatges dinàmiques i del metabolisme del cervell. La *ressonància magnètica funcional* (RMNf) permet estudiar l'activitat neural metabòlica, detectant els canvis d'oxigen en el flux i volum sanguini cerebral. En les fases primerenques de la MA es pot observar que la RMNf mostra un increment de l'activitat metabòlica neural en regions anatòmiques directament implicades en la tasca neuropsicològica que s'està duent a terme. En canvi, en fases més avançades de la malaltia mostren una disminució o, fins i tot, absència de l'activació funcional de les regions implicades (Olabarrieta Paúl & López, 2010; Weiner et al., 2017). Els estudis més recents fets amb ressonància magnètica funcional destaquen la presència de la xarxa neuronal per defecte (*default mode network*), que inclou el còrtex cingulat anterior i posterior, el precuneus, el còrtex temporal i l'hipocamp, entre d'altres, i que augmenta la seva activitat quan no s'està realitzant una tasca induïda i es desactiva quan el subjecte fa una tasca determinada. S'ha comprovat que les persones amb MA no poden desactivar adequadament aquesta xarxa en fer una tasca concreta (Rathore et al., 2017).

La *tomografia computeritzada per emissió d'un sol fotó* (SPECT) indica que les persones afectades per la malaltia d'Alzheimer mostren hipoperfusió de l'escorça temporo-parietal, bilateral simètrica o unilateral. A mesura que la malaltia va avançant es constata un patró d'hipoperfusió frontal bilateral simètric (Bradley et al., 2002). La *tomografia per emissió de positrons* (TEP) permet mesurar el metabolisme de la glucosa cerebral. En general, en

pacients amb MA s'observa un hipometabolisme del cingulat anterior, el precuneus i el lòbul temporo-parietal (Apostolova, 2016; Olabarrieta Paúl & López, 2010).

El recent descobriment i validació de la imatge *PET-amiloide* pot canviar l'enfocament del diagnòstic clínic de la malaltia. Aquest tipus d'imatge permet la detecció del dipòsit d'amiloide al cervell des de moderat a sever. Si bé és una eina molt utilitzada en investigació i ha demostrat bona sensibilitat i especificitat, aquesta tecnologia encara no ha entrat en la pràctica clínica rutinària, tot i que la seva importància és clara a l'hora de fer un diagnòstic precoç (Matsuda, Shigemoto, & Sato, 2019). Aquestes imatges estarien recomanades en el cas de pacients amb deteriorament cognitiu lleu amnèsic, pacients amb sospita de MA atípica i en persones amb aparició precoç de la malaltia, és a dir, menors de 65 anys (Apostolova, 2016; Atri, 2019; Barragán Martínez et al., 2019; García-Ribas, Arbizu, Carrió, Garrastachu, & Martínez-Lage, 2016).

3.2.5. Perfil neuropsicològic de la malaltia d'Alzheimer

Els dèficits cognitius en la MA tenen un inici insidiós i són lentament progressius i, com hem dit anteriorment, es caracteritzen per una síndrome afaso-apraxo-agnòsica amb alteració de la memòria declarativa i de les funcions executives, amb dificultats atencionals i inadequació social (Amirrad et al., 2017; Barragán Martínez et al., 2019; Jurado, 2013).

Memòria

Els dèficits mnèsics són molt extensos i la seva alteració és el paradigma i un dels primers signes clínics de la malaltia d'Alzheimer (Vyhnálek, Marková, Laczó, De Beni, & Di Nuovo, 2019). Afecten tant la capacitat d'aprendre, com recuperar i evocar informació prèviament consolidada ja sigui verbal o visual. El dèficit en la memòria recent és el més característic de la malaltia d'Alzheimer. Es veu afectada la memòria declarativa,

episòdica i semàntica, amb una gran afectació per a la recordar fets recents i remots (Erkkinen, Kim, & Geschwind, 2018). Aquests dèficits poden donar lloc als falsos reconeixements i les fabulacions. Es tracta d'una amnèsia, en què el pacient ni aprèn ni recorda, degut a la manca d'emmagatzematge o de la consolidació de la informació, que no millora amb l'oferiment de pistes de tipus semàntic. Com a conseqüència, els pacients pregunten contínuament el mateix, perden objectes, no recorden els noms. Després el trastorn de memòria interfereix progressivament en les activitats de la vida diària. S'afegeix un deteriorament en la memòria de treball i els pacients mostren major distractibilitat. Aquests dèficits influeixen a més a més en les funcions executives i la capacitat per planificar i resoldre problemes, entre altres (Jahn, 2013). En relació a l'orientació, els pacients amb MA presenten desorientació temporal i espacial a mesura que avança la malaltia (Apostolova, 2016; Mercado, 2019)

Funcions executives

La disfunció executiva es manifesta en el trastorn de la memòria de treball, que inicialment és lleu, les dificultats en el raonament abstracte, la planificació i organització, el judici social, la fluïdesa i els canvis de personalitat i conducta. Els pacients tenen dificultats a l'hora de resoldre problemes, en tasques que exigeixen flexibilitat cognitiva (Godefroy et al., 2014; Jahn, 2013). La revisió sistemàtica duta a terme per Guarino et al., (2019) posa de manifest que les dificultats executives en la malaltia d'Alzheimer també inclouen el dèficit en el control inhibitori. Es produeixen en les primeres etapes de la malaltia i precedeixen el deteriorament de la praxi constructiva, el llenguatge o l'atenció sostinguda (Baudic et al., 2006).

Llenguatge

El trastorn del llenguatge es manifesta freqüentment de forma primerenca amb una pèrdua de la fluïdesa verbal, després el dèficit lingüístic acaba sent l'anomia, la incapacitat per trobar el nom de les coses, que és el més característic de la MA i que està en relació amb el dèficit de la memòria semàntica. L'anomia pot afectar tant als noms propis com comuns. De la mateixa manera, la fluïdesa verbal amb consigna semàntica s'altera de forma precoç i molt intensament. Durant l'evolució clínica, el llenguatge es torna el·líptic, amb abundant perífrasis o circumloquis (amb l'ús de frases en lloc de paraules) i de parafàsies semàntiques (substitució d'una paraula per una altra del mateix camp semàntic). L'alèxia i l'agrafia són relativament tardanes en la seva presentació (Allegrì et al., 2011; Croisile, 1999; Mercado, 2019; Ropper & Samuels, 2011). Quan la malaltia avança apareixen símptomes més dràstics, com un llenguatge desorganitzat, amb estereotípies verbals o ecolàlies, tot i que en la majoria dels casos s'arriba a perdre per complet la capacitat per comunicar-se (Feldman & Woodward, 2005; Warren, Fletcher, & Golden, 2012).

Praxis

En primer lloc apareix l'apràxia constructiva, amb dificultats en copiar dibuixos tridimensionals com un cub, perdent la perspectiva. Després és freqüent detectar apràxia d'imitació de gestos bimanuals (apràxia ideomotora per imitació) seguida per una alteració en l'execució de moviments manuals simbòlics a l'ordre (apràxia ideomotora simbòlica), mentre que l'apràxia del vestir-se apareix molt més tard. En estadis avançats de la malaltia, el pacient no sap com caminar, el que s'anomena apràxia de la marxa (Della Sala, Spinnler, & Venneri, 2004; Mercado, 2019; Pereira, de Oliveira, Schultz, & Bertolucci, 2016).

Gnosis

La percepció visual es veu freqüentment deteriorada en pacients amb malaltia d'Alzheimer, la qual cosa fa disminuir la seva qualitat de vida i dificulta l'avaluació de les altres capacitats cognitives (Lenoir & Siéroff, 2019). Les alteracions visuals i visuoespacials es manifesten en el reconeixement d'objectes i en la integració de les percepcions, així com en la capacitat per manipular els objectes en l'espai. Aquests dèficits són freqüents i podrien ocórrer de forma precoç. Durant el curs de la malaltia, els pacients deixaran de reconèixer cares, objectes, colors... També és comú que el pacient presenti anosognòsia, la manca de consciència del propi dèficit, la qual cosa el porta tant a minimitzar els seus problemes mnèsics com a assumir tasques les quals no és capaç de realitzar, com per exemple, la conducció de vehicles (Barragán Martínez et al., 2019; Mercado, 2019; Ropper & Samuels, 2011).

3.2.6. Canvis emocionals i de conducta en la malaltia d'Alzheimer

La malaltia d'Alzheimer causa símptomes psicològics i conductuals, als que anomenarem símptomes psicoconductuals (SPC) i que són freqüents en diferents trastorns neurodegeneratius (Cummings, Ritter, & Rothenberg, 2019; Pérez Romero & González Garrido, 2018). Aquests símptomes no formen part dels criteris diagnòstics, però afecten a un mateix i directament a l'entorn, a part que precipiten la institucionalització del pacient i afavoreixen una progressió més ràpida i una mortalitat més primerenca. Els SPC se succeeixen per múltiples factors, però els més rellevants són les alteracions biològiques que causa la MA. Per una banda, les lesions en àrees cerebrals vinculades a les emocions i la conducta (amígdala, l'hipocamp, l'escorça cingular...), i per l'altra, l'alteració de circuits frontosubcorticals i la disfunció dels sistemes de neurotransmissió (Brien, McGeown, Shanks, & Venneri, 2008; Jones et al., 2019; Xiao-ling Li, Hu, Tan, Yu, & Tan, 2014).

Alteracions de l'estat d'ànim

La *depressió* és una alteració de l'estat d'ànim que es manifesta amb tristesa i/o anhedònia i altres símptomes físics, psíquics i autonòmics. Es pot presentar apatia des de l'inici, amb desinterès, indiferència i altres símptomes depressius que van progressant, si bé l'apatia pot persistir en tots els estadis de la demència (Barragán Martínez et al., 2019; Mercado, 2019). La depressió redueix significativament la capacitat cognitiva dels pacients, la seva qualitat de vida i les activitats de la vida diària (Xiao-ling Li et al., 2014). Com ja s'ha comentat anteriorment, la depressió sembla ser un factor de risc per desenvolupar posteriorment la MA, però moltes vegades és un dels fenòmens reactius a la demència. Tot i així, en la majoria de les ocasions la depressió es relaciona amb les alteracions biològiques, especialment amb l'afectació de les estructures frontals i colinèrgiques. És una entitat de difícil diagnòstic quan concorre amb la malaltia d'Alzheimer per diversos motius, perquè la pròpia demència ja causa símptomes d'aspecte depressiu com l'apatia, el pacient pot tenir anosognòsia sobre les manifestacions conductuals, pot presentar dificultats per identificar el que sent, o bé les alteracions neuropsicològiques dificulten comunicar el que li passa (Alberca Serrano, 2010). Els estudis més recents indiquen que l'apatia i la depressió estan relacionades amb el grau d'atròfia cerebral, les lesions de la substància blanca i el dipòsit de β -amiloide i que prediuen la velocitat del deteriorament cognitiu. Per tant, s'assenyala que aquests símptomes podrien ser també una de les primeres manifestacions clíniques de la malaltia d'Alzheimer (Johansson et al., 2020).

El tipus d'*ansietat* que més s'associa a la malaltia d'Alzheimer és el trastorn d'ansietat generalitzada (TAG), que es manifesta per aprensió sobre el futur, tensió, por, insomni i dificultat per concentrar-se. Apareix fonamentalment al principi de la malaltia, quan el pacient és conscient del seu deteriorament cognitiu. En estadis més avançats l'ansietat té

relació amb la por a l'abandonament i la incapacitat per predir el que succeirà, la qual cosa els torna molt dependents (Alberca Serrano, 2010; Mercado, 2019).

Síntomes psicòtics

Els símptomes psicòtics solen aparèixer en fases avançades de la malaltia, sovint acompanyades d'inquietud, agitació i agressivitat, i sobretot cap al final del dia, la qual cosa es coneix com a *sundown syndrome* (Menegardo et al., 2019). Les alteracions del contingut del pensament, com les *idees delirants* (ID), són freqüents en les demències i, en particular, en la MA. Les ID són creences falses basades en la inferència errònia de la realitat mantinguda tot i l'evidència contrària. Poden aparèixer de forma precoç i solen ser simples i mal estructurades, normalment en relació a robatoris. Malgrat ser menys freqüent, també podem trobar deliris celotípics, somàtics o de grandesa. Els trastorns de la sensopercepció també estan presents en la malaltia d'Alzheimer, tot i que no són molt prevalents. Les *al·lucinacions* en la MA solen ser visuals, però també podrien ser auditives o tàctils (El Haj et al., 2017; Jeste & Finkel, 2000). Generalment, aquests símptomes són els que suposen una major càrrega per a la família i els cuidadors, interfereixen en les activitats de la vida diària i solen ser el motiu principal i precipitant de la institucionalització dels pacients amb malaltia d'Alzheimer (Barragán Martínez et al., 2019; Tran, Bédard, Dubois, Weaver, & Molloy, 2013).

Alteracions conductuals

La malaltia d'Alzheimer pot causar diversos *trastorns del son*, sent l'insomni el més freqüent. Els malalts tenen dificultat per conciliar el son, o bé aquest és fragmentat, també es redueix el son nocturn i apareixen conductes com la deambulació erràtica, ja que quan es desperten estan desorientats i creuen que és de dia o bé que han d'anar a treballar, amb una inversió del cicle son-vigília (Borges, Poyares, Piovezan, Nitrini, & Brucki, 2019;

Peter-Derex, Yammine, Bastuji, & Croisile, 2015). Els *trastorns de l'alimentació* també són importants en la MA. En un primer moment poden ser simptomàtics i relacionats amb oblit però més endavant apareixen l'aversion pel menjar i les dificultats en la deglució, com la disfàgia. En altres casos pot augmentar la gana de forma inadequada amb conductes d'hiperoralitat. En ocasions el pacient oblida que ja ha menjat i torna a menjar, la qual cosa pot provocar un augment de pes, especialment perquè es produeix una tendència a consumir productes hipercalòrics, normalment amb augment de l'apetència pels dolços (Barragán Martínez et al., 2019; Da-Silva-González, Soto-Cámara, González-Santos, & Da-Silva-Domingo, 2019). Els *trastorns del comportament sexual* no acostumen a ser molt rellevants en aquesta demència, però poden aparèixer tant desinhibició com cerca de la intimitat, sobretot a mesura que la MA avança (Cipriani, Ulivi, Danti, Lucetti, & Nuti, 2016). Amb freqüència es presenten episodis d'*irritabilitat*, especialment si s'assenyalen les seves errades o si s'enfronten a situacions que els sobrepassen a nivell cognitiu (Barragán Martínez et al., 2019) L'*agitació* i l'*agressivitat* són perilloses tant pels propis pacients com pels seus cuidadors i són més comuns en pacients del gènere masculí. A més a més, estan correlacionats amb la intensitat de la demència i poden aparèixer en el context d'idees delirants o al·lucinacions (Allegri et al., 2011; Xiao-ling Li et al., 2014).

Per tant, és fonamental fer un seguiment del deteriorament cognitiu associat a la malaltia d'Alzheimer tenint en compte la fase de deteriorament (GDS) en què es troba el pacient, per la qual cosa s'ha de disposar de proves d'avaluació neuropsicològica adaptades que permetin fer un seguiment evolutiu en els trastorns neurodegeneratius.

4. AVALUACIÓ NEUROPSICOLÒGICA, DIAGNÒSTIC I SEGUIMENT DEL DETERIORAMENT COGNITIU

4.1. Breu història de l'avaluació neuropsicològica

4.2. Objectius principals de l'avaluació neuropsicològica

4.3. Mètodes de valoració en neuropsicologia

4.4. Proves d'Screening cognitiu per al Deteriorament Cognitiu Lleu i la malaltia d'Alzheimer

4.4.1. Mini-Mental State Examination

4.4.2. Mini-Examen Cognoscitiu

4.4.3. Montreal Cognitive Assessment

4.4.4. Parkinson Disease – Cognitive Rating Scale

4.4.5. Test del Rellotge

4.4.6. Mini-Cog

4.4.7. Test d'alteració de Memòria

4.5. Proves específiques per a l'avaluació i la detecció de dèficits en el DCL i la malaltia d'Alzheimer

4.5.1. Orientació

4.5.2. Memòria

4.5.3. Atenció

4.5.4. Velocitat de processament

4.5.5. Funcions executives

4.5.6. Llenguatge

4.5.7. Funcions visuoespacials, visuoperceptives i visuoconstructives

4.6. Seguiment evolutiu del deteriorament cognitiu

4. AVALUACIÓ NEUROPSICOLÒGICA, DIAGNÒSTIC I SEGUIMENT DEL DETERIORAMENT COGNITIU

L'avaluació neuropsicològica constitueix un mètode que permet examinar el funcionament cognitiu superior a través de l'estudi del comportament amb ajuda de tècniques, models teòrics, tests, entrevistes i escales estandarditzades. Les funcions cognitives es poden organitzar en grans dominis com la intel·ligència, l'atenció, l'aprenentatge i la memòria, el llenguatge, les funcions visuoespacials i perceptives i les funcions executives (Blázquez Alisente, González Rodríguez, & Paúl Lapedriza, 2011; Schaefer & Meager, 2019).

4.1. Breu història de l'avaluació neuropsicològica

La història de l'avaluació neuropsicològica comença principis del segle XX, amb dos pioners, Kurt Goldstein (1878-1965) i Alexander Luria (1902-1977), que donaven importància a observar minuciosament com es realitzava una tasca determinada per part del pacient, i afirmaven que les puntuacions simples, per si soles, no podien dir res del problema subjacent (Eling, 2019). El neuropsicòleg rus, Luria, va desenvolupar un nou marc teòric psicològic i una bateria de proves completa que es va basar en la seva visió personal del funcionament del cervell. L'objectiu principal de Luria era descriure les bases cerebrals que suporten els sistemes funcionals corresponents (Luria, 1966). Va distingir 3 unitats fonamentals, l'atenció, la percepció i l'organització i planificació del comportament (Luria, 1999). Tanmateix, les seves tècniques eren altament flexibles i no estandarditzades, cosa que dificultava la reproducció fiable dels resultats (Casaletto & Heaton, 2017). Reconeixent aquest problema, la seva estudiant, Anne-Lise Christensen, va publicar una versió més estructurada de l'enfocament de Luria, combinant aspectes tant qualitius com quantitius de la seva bateria. Charles Golden va estandarditzar i

combinar els treballs de Luria i Christensen en el seu desenvolupament de la Bateria Neuropsicològica Luria-Nebraska (Golden, Purisch, & Hammeke, 1979).

Al llarg del segle XX, l'ús de puntuacions objectives i el coneixement de l'estadística ha augmentat significativament, fent sorgir així noves corrents. Francis Galton (1822-1911) va ser el pioner en els tests d'intel·ligència, suposant que s'hereta i que no hi ha funcions innates i que tot el coneixement es va adquirint a través dels sentits. David Wechsler (1896-1981), format com a psicòleg, es va convertir en cap de la unitat de psicologia de l'hospital psiquiàtric de Bellevue a Nova York l'any 1932, on va començar a crear el Wechsler-Bellevue, un nou test d'intel·ligència que va aparèixer l'any 1939 (Eling, 2019).

Amb el temps va començar l'estandardització de les proves neuropsicològiques. James McKeen Cattell (1860-1944) va introduir la idea de fer proves cognitives (*mental testing*) no només en l'àmbit de la investigació experimental, sinó també amb finalitats psicològiques aplicades a la indústria i a l'educació. Lashley (1890-1958), conegut àmpliament pels seus estudis amb animals sobre la localització cerebral de la memòria, no ha tingut un ampli ressò en el camp de l'avaluació neuropsicològica, però dos estudiants seus han tingut un paper molt important en la neuropsicologia clínica: Donald Hebb (1904-1985) i André Rey (1905-1965) creador de la prova d'aprenentatge auditivo-verbal i del Test de la Figura Complexa de Rey (Eling, 2019).

Als Estats Units, també s'estaven desenvolupant altres estandarditzacions de l'avaluació neuropsicològica. Als anys cinquanta, Arthur Benton (1909-2006) va desenvolupar diverses mesures individuals que encara s'utilitzen àmpliament avui en dia i va donar forma a l'escola de neuropsicologia Iowa-Benton. Addicionalment, Benton va començar a conscienciar sobre la importància dels factors demogràfics, com l'edat i l'educació, en els resultats de les proves (Casaletto & Heaton, 2017).

En aquesta època es distingien les bateries *purament flexibles*, en què els neuropsicòlegs només administraven aquelles proves relacionades directament amb la presentació de símptomes del pacient, de les bateries *prefixades*, en què les mesures eren comunes i s'administraven a tots els pacients, independentment de la simptomatologia, la història i la presentació clínica. Sorgeix doncs, l'*avaluació flexible*, que difereix de l'enfocament pur en què es realitzen un conjunt de proves normalitzades, estandarditzades i fixes per a la majoria dels pacients amb certa flexibilitat per afegir o treure proves en funció de la demanda específica del pacient (Bigler, 2007).

Actualment, l'avaluació neuropsicològica s'adapta a les necessitats del pacient individual. El neuropsicòleg selecciona, administra i interpreta la bateria o les proves específiques que proporcionaran la comprensió més completa dels punts forts i febles dels individus i que responen a la pregunta de referència i permeten oferir recomanacions. Fonamentalment, es realitza un enfocament de bateria flexible, ja que permet seleccionar les proves cas per cas. Les proves s'administren de manera normalitzada, és a dir, sempre de la mateixa manera, i les puntuacions es comparen amb el grup normatiu del pacient, normalment controlat per edat i educació. És important remarcar que una avaluació neuropsicològica no es limita a fer proves, sinó que també implica una estimació del funcionament i de la personalitat premòrbides del pacient (Schaefer & Meager, 2019).

4.2. Objectius principals de l'avaluació neuropsicològica

L'objectiu principal de l'avaluació neuropsicològica és identificar les conseqüències conductuals, emocionals i cognitives de la disfunció cerebral mitjançant l'anàlisi dels dèficits cognitius, els processos cognitius preservats i la forma com la persona es desenvolupa en les seves activitats de la vida diària (Blázquez Alisente et al., 2011).

Entre els principals objectius de l'avaluació destaquem els enumerats per Muñoz-Céspedes i Tirapu-Ustárrroz (2001):

- Descripció detallada de les conseqüències de la lesió o disfunció cerebral en termes de funcionament cognitiu, possibles trastorns de conducta i alteracions emocionals.
- Definició dels perfils clínics que caracteritzen els diferents tipus de patologies que cursen amb deteriorament neuropsicològic.
- Contribució a l'establiment d'un diagnòstic més precís en determinades malalties neurològiques i psiquiàtriques, en especial en aquells casos en què existeixen alteracions funcionals no detectades amb les tècniques de neuroimatge habitual i en aquells que es troben en les primeres etapes de processos patològics degeneratius.
- Establiment d'un programa de rehabilitació individualitzat a partir del coneixement més adequat de les limitacions, però també de les habilitats conservades, que permeti optimitzar el funcionament independent i la qualitat de vida del pacient.
- Determinació de forma objectiva dels progressos de cada pacient i valoració de l'eficàcia dels diferents tractaments, ja siguin quirúrgics, farmacològics, cognitius o conductuals.
- Identificació dels factors de pronòstic tant de l'evolució que experimenten les persones afectades per alteracions neuropsicològiques com del nivell de recuperació que es pugui assolir a llarg termini.
- Valoració medicolegal del nivell de deteriorament cognitiu que serveixi de recolzament a les interpretacions de testimonis i peritatges judicials o de cara a l'establiment d'indemnitzacions.

- Verificació d'hipòtesis sobre les relacions entre el cervell i la conducta que permeti millorar la nostra comprensió sobre com es processa la informació.

4.3. Mètodes de valoració en neuropsicologia

Existeixen múltiples maneres d'obtenir informació del pacient, que és imprescindible a l'hora de realitzar una bona avaluació neuropsicològica, ja que si únicament ens basem en l'administració de tests estarem menystenint molta informació rellevant (Blázquez Alisente et al., 2011).

L'*entrevista* es realitza tant amb el pacient com amb els familiars i ens permet conèixer la percepció que té el pacient sobre la seva situació i limitacions, la importància que li dona, el nivell de consciència del dèficit i les expectatives. A més a més, és una bona eina per poder valorar l'estat emocional del pacient i de l'entorn familiar més proper. Durant l'entrevista també podrem *observar* com el pacient s'enfronta a situacions quotidianes i als seus problemes, coneixent així com els resol. Les *bateries estandarditzades* o *bateries generals* són un conjunt de proves que permeten valorar de forma sistematitzada les principals funcions cognitives per tal de definir un perfil de capacitats preservades i alterades. Ara bé, presenten alguns inconvenients com la manca de fonamentació teòrica o la limitació de la informació, ja que cada bateria normalment està centrada en un o dos processos, però no permet valorar exhaustivament tot l'espectre cognitiu d'una persona. Les *bateries específiques*, en canvi, són instruments dissenyats per a la valoració d'un procés cognitiu concret i s'utilitzen sobretot quan es requereix una informació molt específica sobre un procés si el protocol habitual que s'utilitza no ens pot brindar aquesta informació. Les *proves específiques* responen a la necessitat de realitzar una exploració detallada dels principals processos cognitius. Ens permeten obtenir un perfil del dèficit i capacitats preservades bastant exhaustiu, sempre que les proves que s'hagin escollit siguin les més sensibles i properes al nivell cultural de cada pacient. Finalment,

destaquem la importància de tenir en compte les *escales funcionals* i les *conductuals*, que ens aportaran un altre tipus d'informació relacionada. Per una banda, amb les repercussions dels dèficits en la vida quotidiana i el nivell d'autonomia del pacient en les activitats bàsiques, instrumentals i avançades, i per l'altra amb els possibles canvis que s'hagin produït a nivell emocional, conductual i de personalitat (Blázquez Alisente et al., 2011; Muñoz-Céspedes & Tirapu-Ustárrroz, 2001)

4.4. Proves d'Screening cognitiu per al Deteriorament Cognitiu Lleu i la malaltia d'Alzheimer

Les escales de rastreig cognitiu, o d'*screening*, són tests fàcils d'aplicar i breus, d'entre 5 i 20 minuts, que consten de diverses preguntes relacionades amb les diferents funcions cognitives (orientació temporal i espacial, atenció, aprenentatge, llenguatge, capacitats visuoespacials...). La majoria d'aquestes proves es van dissenyar per quantificar els dèficits cognitius de les persones grans, tot i que actualment s'apliquen de forma general a tot tipus de pacients amb dèficits cognitius, tant aguts com crònics. La puntuació global que s'obté serveix per discernir entre normal i patològic, i permet identificar aquells pacients que requereixen una avaluació neuropsicològica més detallada (Blázquez Alisente et al., 2011; De Roeck, De Deyn, Dierckx, & Engelborghs, 2019; J. Muñoz-Céspedes & Tirapu-Ustárrroz, 2001)

A continuació destaquem algunes de les proves més utilitzades per al cribratge cognitiu del deteriorament cognitiu i la malaltia d'Alzheimer.

4.4.1. Mini-Mental State Examination

A l'any 1975, Folstein va desenvolupar el *Mini-Mental State Examination* (MMSE), que és un examen breu de l'estat mental i el declivi cognitiu que inclou mesures en l'orientació temporo-espacial, la memòria, l'atenció i el càlcul, el llenguatge i la visuoconstrucció.

Actualment és el més conegut i utilitzat en la pràctica clínica i el més citat en investigació (Fontán-Scheitler, Lorenzo-Otero, & Silveira-Brussain, 2004; Llamas-Velasco, Llorente-Ayuso, Contador, & Bermejo-Pareja, 2015).

En l'àmbit neurològic, la principal utilitat del MMSE és la quantificació del rendiment cognitiu global, permetent així el cribratge i estadiatge de les demències (Llamas-Velasco et al., 2015; Reisberg et al., 2010, 2008). A l'any 1997 es va estandarditzar i es va situar una puntuació de tall inferior a 26 com a indicador de probable demència (Coll de Tuero, 2010). D'aquesta manera, es considera una demència lleu quan les puntuacions estan entre 18 i 26, moderada quan es troben entre 11 i 17 punts i severa quan s'obté una puntuació total igual o inferior a 10 (Bermejo-Pareja, Porta-Etessam, Díaz-Guzmán, & Martínez-Martín, 2008; T. N. Tombaugh & McIntyre, 1992). Altres estudis en la població espanyola situen el punt de tall a 24/25 considerant-lo com el que proveeix una major sensibilitat i especificitat (87,32% i 89,19% respectivament) (Blesa et al., 2001).

El Mini-Mental s'ha proposat com un test de confirmació diagnòstica de la malaltia d'Alzheimer, però presenta dificultats en la detecció de les alteracions a nivell fronto-subcortical i no té un bon rendiment a l'hora d'identificar el Deteriorament Cognitiu Lleu, així com tampoc declivis lleus en demències vasculars o frontals degut a la manca d'ítems que avaluïn funcionament frontal executiu (Blesa et al., 2001; Coll de Tuero, 2010; Fontán-Scheitler et al., 2004; McKhann et al., 1984; Román & Royall, 1999). Per aquest motiu, el més apropiat seria completar l'avaluació començada amb el MMSE amb altres proves més exigents davant la sospita d'un inici de deteriorament cognitiu (Arevalo-Rodriguez et al., 2013; Pasqualetti et al., 2002).

Aquest instrument presenta algunes limitacions, com l'afectació del nivell cultural que provoca que les persones amb un nivell educatiu elevat mostrin puntuacions superiors a l'estat real, provocant així falsos negatius. Pel contrari, l'edat avançada i el nivell educatiu

baix podria associar-se a falsos positius (Coll de Tuero, 2010; Llamas-Velasco et al., 2015; Rosselli et al., 2000).

Sembla que el Mini-Mental és un test més específic que sensible, ja que permet excloure amb claredat el diagnòstic de demència però presenta més dificultats a l'hora de detectar-la (Larner, 2018; Mitchell, 2009). A més a més, permet fer un bon control evolutiu i s'utilitza per classificar l'evolució del deteriorament, com a ràpida o lenta, d'acord amb la pèrdua de punts en un any (Marra, Caterina, & Guido, 2000).

De l'estudi de Fontán-Scheitler et al. (2004) es reafirma que el MMSE no és sensible a les etapes inicials del deteriorament cognitiu, si bé podem observar que les puntuacions més susceptibles a la pèrdua són l'evocació (memòria diferida), seguida per l'atenció i l'orientació temporal. En l'estudi de Perry & Hodges (2000) van observar que, en el seguiment longitudinal d'una cohort amb malaltia d'Alzheimer incipient, les alteracions obtingudes en el MMSE eren en els dominis de l'atenció i la memòria.

4.4.2. Mini-Examen Cognoscitiu

El *Mini-Examen Cognoscitiu* (MEC) es tracta d'una versió espanyola adaptada i normalitzada del MMSE. Té alguns canvis respecte la versió original, com és l'addició de 2 ítems (un d'abstracció i un de sèrie invertida), la simplificació de la resta i la modificació d'una frase que cal repetir. Aquests canvis converteixen la puntuació total d'aquesta prova a 35 punts, a diferència de l'original que n'eren 30 (Lobo, Escobar, Ezquerria, & Seva Díaz, 1980). En la pràctica clínica s'han utilitzat els dos indistintament (Vinyoles Bargalló et al., 2002).

Igual que el seu homòleg presenta algunes limitacions, com l'escassetat d'ítems relacionats amb dèficits mnèsics, biaixos culturals, ja que la fa poc sensible en persones

que tenen un bon nivell educatiu i poc específica per a aquells amb baixa educació formal (Carnero-Pardo & Vílchez-Carrillo, 2010).

4.4.3. Montreal Cognitive Assessment

El *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) va ser desenvolupat l'any 2005 per Ziad Nasreddine, basant-se en la intuïció clínica sobre els dominis que més freqüentment es deterioraven en el DCL i que millor s'adaptaven a una prova de cribratge. És un test breu que permet identificar el deteriorament cognitiu lleu i els processos inicials de demències (Nasreddine et al., 2005).

El MoCA explora els mateixos dominis cognitius descrits en el MMSE, però de manera més exhaustiva, afegint altres tipus de tasques com el dibuix d'un rellotge, una part del Trail Making Test B, fluïdesa verbal i denominació. Per aquest motiu, s'ha considerat el MoCA com un test més complet que el MMSE (Lozano-Gallego et al., 2009; Ojeda, Del Pino, Ibarretxe-Bilbao, Schretlen, & Peña, 2016; Pinto et al., 2019; Siqueira, Hagemann, Coelho, Santos, & Bertolucci, 2019).

Tot i que té un nivell d'exigència superior al Mini-Mental, el MoCA també es veu influenciat per dos variables que són l'edat i el nivell educatiu de la persona avaluada (Freitas, Simões, Alves, & Santana, 2012). Lozano-Gallego et al. (2009) van publicar la validació del test en castellà, com un instrument útil per al diagnòstic del DCL i la seva diferenciació de la demència. Van determinar que es tracta d'una prova que gaudeix d'una bona consistència interna, amb resultats estables en el temps i bona fiabilitat. A l'any 2016, Ojeda i col·laboradors, van normalitzar i estandarditzar el MoCA en una mostra espanyola, tenint en compte dades sociodemogràfiques i aportant punts de tall orientatius. Van concloure que el rendiment cognitiu a nivell global seria normal si la puntuació obtinguda és igual o superior a 26, però van observar que els punts de tall haurien d'estar relacionats amb l'edat, és a dir, que per una persona menor de 45 anys la puntuació

mínima hauria de ser de 28, mentre que si es tracta d'una persona de més de 76 anys, la puntuació de 21 també seria considerada normal (Ojeda et al., 2016).

Segons l'estandardització en població espanyola, està determinat que el rendiment cognitiu normal es trobi en una puntuació igual o superior a 26, si bé altres autors han definit la puntuació de tall en 23, creient que milloraria l'especificitat de la prova (Coen, Cahill, & Lawlor, 2011; Ojeda et al., 2016), sempre tenint en compte que s'afegeix un punt al final de la prova en cas que el nivell d'escolarització sigui igual o inferior als 12 anys (Lezak et al., 2012).

Més recentment s'ha demostrat que el MoCA és més capaç que el MMSE de detectar el deteriorament cognitiu amb un risc més elevat d'evolucionar a demència (Damian et al., 2011; Dong et al., 2012; Smith, Gildeh, & Holmes, 2007; Tsai et al., 2016), amb una excel·lent sensibilitat tant per deteriorament cognitiu lleu (sensibilitat del 90%) com per una demència lleu (sensibilitat del 100%) (Nasreddine et al., 2005). Altres autors, en estudis més actuals, han determinat, per una banda que el llindar de les puntuacions del MoCA afavoreix la sensibilitat per sobre de l'especificitat, de tal manera que és considerat com una bona eina d'screening cognitiu (Damian et al., 2011), i per l'altra que és una prova més fiable que el MMSE per detectar el DCL ($ASC_{MoCA}=0.831$; $ASC_{MMSE}=0.782$), però obté resultats similars en el cas de la malaltia d'Alzheimer ($ASC_{MoCA}=0.854$; $ASC_{MMSE}=0.856$) (Senda et al., 2020). A més a més, aquesta prova permet detectar els diferents subtipus de deteriorament cognitiu lleu (Li et al., 2018).

Les puntuacions que s'obtenen en el MoCA i en el MMSE correlacionen de manera positiva i molt elevada. De la mateixa manera, diferents estudis han comprovat que la puntuació mitjana de les persones amb deteriorament cognitiu lleu acostumen a trobar-se dins del rang de la normalitat en el MMSE, però en canvi obtenen puntuacions inferiors

i, per tant, per sota de la normalitat en el cas del MoCA (Lezak et al., 2012; Smith et al., 2007; Siqueira et al., 2019).

4.4.4. Parkinson Disease – Cognitive Rating Scale

La *Parkinson Disease – Cognitive Rating Scale* (PD-CRS) va ser creada l'any 2008 per investigadors de l'Hospital de Sant Pau de Barcelona (Pagonabarraga et al., 2008). Es tracta d'una escala que avalua de forma completa, tot i tenir un format screening, funcions cognitives corticals i fronto-subcorticals.

Estudis recents suggereixen que la PD-CRS és també un instrument vàlid per avaluar el deteriorament cognitiu en el cas de l'Alzheimer i el Deteriorament cognitiu Lleu, així com per distingir entre subtipus de DCL (Ruzafa-Valiente, 2015). Aquest estudi va mostrar un punt de tall de 55 per detectar demència, amb una sensibilitat i especificitat del 85,4% i el 86,6%, respectivament. Altres estudis indiquen que una puntuació de tall ≤ 64 assegura a una alta sensibilitat (94%) i especificitat (94%) per diagnosticar la demència, mentre que per discriminar entre DCL i controls una puntuació ≤ 81 és el punt de tall òptim amb una sensibilitat del 79% i una especificitat del 80% (Fernández de Bobadilla et al., 2013).

4.4.5. Test del Rellotge

El *Test del Rellotge* (Shulman, Shedletsky, & Silver, 1986) és una de les proves de rastreig cognitiu més antiga i utilitzada (Hazan, Frankenburg, Brenkel, & Shulman, 2018). Aquesta prova avalua fonamentalment la capacitat visuoespacial i les funcions executives (Olazarán et al., 2016).

És considerat com el test d'screening òptim per la seva simplicitat i breuetat, encara que presenta molts inconvenients, i és que no avalua pròpiament la capacitat mnèsica i es requereix certa habilitat grafomotriu que moltes vegades les persones analfabetes o amb

baix nivell educatiu poden no haver assolit (Carnero-Pardo et al., 2019; Cavalcanti de Noronha, dos Santos Barreto, & Zazo Ortiz, 2018; Olazarán et al., 2016). Tot i així, s'ha proposat com a prova d'screening per orientar l'avaluació del deteriorament cognitiu associat a la demència (Cacho, García-García, Arcaya, Vicente, & Lantada, 1999).

4.4.6. Mini-Cog

El *Mini-Cog* va ser dissenyat per tal de millorar el rendiment del Test del Rellotge. Combina aquesta prova amb l'aprenentatge de tres paraules i el seu record diferit al cap de tres minuts (Borson, Scanlan, Brush, Vitaliano, & Dokmak, 2000). Es tracta d'una prova que es pot aplicar en menys de 5 minuts i que ha demostrat tenir un rendiment molt similar al MMSE (Coll de Tuero, 2010). Actualment és un dels instruments més recomanats per al seu ús en atenció primària i en consultes generals (Holsinger et al., 2012; Kamenski et al., 2009).

4.4.7. Test d'alteració de Memòria

El *Test d'alteració de Memòria*, també conegut com a T@M és un instrument breu i fàcil, desenvolupat a Espanya i aplicable a persones analfabetes (Rami, Molinuevo, Sanchez-Valle, Bosch, & Villar, 2007). Està pensat per a la detecció precoç de la malaltia d'Alzheimer. Únicament avalua la memòria, per la qual cosa la seva utilitat no ha estat comparada amb altres instruments.

Inclou ítems de memòria episòdica, record lliure i amb pistes, orientació temporal i també ítems de memòria remota i semàntica. Té un rang de puntuació molt ampli que permet que sigui una bona eina per al seguiment de les primeres fases clíniques de la MA (Olazarán et al., 2016).

Finalment, la revisió sistemàtica feta per Hemmy et al., (2020) indica que moltes proves cognitives breus permeten distingir amb alta sensibilitat i especificitat el deteriorament cognitiu provocat per la malaltia d'Alzheimer de les persones cognitivament sanes, com el Test del Rellotge (mitjana de sensibilitat 0.79 i especificitat 0.88), el MoCA (mitjana de sensibilitat 0.94 i especificitat 0.94) o el MMSE (mitjana de sensibilitat 0.88 i especificitat 0.94). La precisió disminueix quan la diferenciació és entre la MA i el deteriorament cognitiu lleu.

4.5. Proves específiques per a l'avaluació i la detecció de dèficits en el DCL i la malaltia d'Alzheimer

Les proves cognitives específiques poden identificar dèficits cognitius lleus que solen produir-se en les primeres etapes de la malaltia d'Alzheimer i, a més a més, permeten detectar canvis cognitius subtils que es produeixen en les etapes preclínica o prodròmica de la malaltia abans de l'aparició de la demència. Tanmateix pot ajudar al diagnòstic diferencial entre la MA i altres trastorns neurodegeneratius que produeixen diferents patrons de patologia cerebral (Salmon, 2019).

4.5.1. Orientació

L'orientació requereix la integració de l'atenció, la percepció i la memòria, i s'avalua en tres esferes: temps, espai i persona. Sovint poden ser estudiades simplement preguntant informació relativa a la pròpia persona (nom, edat, data de naixement...), a l'espai (lloc on es troben, ciutat o població, país...) o al temps (dia de la setmana, data concreta i estació de l'any) (Lezak et al., 2012).

4.5.2. Memòria

Quan avaluem la memòria es vol conèixer si hi ha o no defectes a nivell mnèsic verbal o visual, i determinar en quin procés de memòria es troba el defecte específic. Per a això

s'han d'incloure proves que avaluïn tant la capacitat de registre de la informació, com l'emmagatzematge i l'habilitat de recuperació, ja sigui per recuperació lliure o bé a través de tasques de reconeixement. Cal seleccionar proves que avaluïn la memòria immediata, la memòria a curt termini i la memòria a llarg termini. També s'ha de pensar en registrar el patró i la corba d'adquisició o aprenentatge de nova informació (Ardila, 2007).

Una de les maneres més comuns d'avaluar la memòria verbal és a través de l'aprenentatge d'una llista de paraules que el pacient ha de repetir diverses vegades (fase de registre). Després d'un interval d'entre 20 i 30 minuts, se li demana que les recordi (recuperació lliure) i, finalment, que les identifiqui entre una llista més àmplia on s'inclouen elements que no s'han dit en la primera fase (reconeixement) (Muñoz Marrón & González Rodríguez, 2013). Una de les que més s'utilitzen és la *Prova d'Aprenentatge Auditivo-Verbal de Rey* (Rey, 1964), adaptada a l'espanyol i al català.

En referència a la memòria visual, la prova per excel·lència és la *Figura Complexa de Rey-Osterrieth* (Osterrieth, 1944; Rey, 1941). Es demana que es reproduïxi un dibuix de línies complicat, primer copiant-lo i posteriorment dibuixant-lo de memòria. Aquesta prova permet l'avaluació de diferents funcions, com ara habilitats visuoespacials, memòria, atenció, planificació i memòria de treball.

Les proves dissenyades per valorar la memòria immediata tracten de mesurar l'amplitud màxima de memòria (també anomenada *span*) que la persona és capaç d'assolir. Per a això s'utilitzen petites unitats d'informació presentades de forma serial, en les quals el subjecte ha de poder repetir amb la major exactitud possible el que s'ha escoltat (Muñoz Marrón & González Rodríguez, 2013). Per a l'avaluació de la memòria immediata s'utilitza fonamentalment la prova de *retenció de dígit del WAIS-IV* (Wechsler, 2012) en ordre directe, ja que és considerada la millor mesura per a aquest domini (Lezak et al.,

2012). Se sap que el rendiment en aquesta prova disminueix durant la vida, amb un lleuger efecte del gènere i el nivell educatiu (Sebastián & Mediavilla, 2015).

4.5.3. Atenció

L'atenció és un requisit essencial per a l'adequat funcionament cognitiu. Els pacients amb problemes atencionals tenen dificultats d'aprenentatge i una menor capacitat per emmagatzemar informació. Per a un correcte nivell d'atenció es requereix inhibir la informació irrellevant i focalitzar-se en la informació necessària, podent mantenir el focus durant períodes perllongats de temps, el que anomenem concentració (Ardila, 2007).

Sabent que els problemes atencionals poden interferir en l'acompliment d'altres proves neuropsicològiques és necessari avaluar-los de forma prèvia per conèixer el rendiment i planificar l'exploració neuropsicològica en conseqüència.

Entre les proves neuropsicològiques més recurrents per avaluar l'atenció auditiva es troba la prova de *retenció de dígit del WAIS-IV* (Wechsler, 2012). Els dígit en ordre directe es consideren la subprova per excel·lència per conèixer l'*span* o volum atencional i la memòria immediata. Per contra, els dígit en ordre invers avaluen, a més de l'*span* atencional, la capacitat de concentració i seqüenciació i la memòria de treball (Lezak et al., 2012).

Per valorar l'atenció sostinguda s'utilitzen sovint tasques de cancel·lació en què es demana al pacient que ratlli, de manera tan ràpida com pugui, una lletra o una figura determinada durant un període de temps concret. És important analitzar els errors, com ratllar les lletres equivocades o bé ometre l'estímul diana. Es tracta d'estímul amb una alta taxa d'aparició, de manera que les persones han d'estar responant al mateix estímul de manera monòtona (Lubrini et al., 2013). Una de les tasques més freqüents és la *Prova d'atenció sostinguda d2* (Brickencamp, 1962).

4.5.4. Velocitat de processament

La velocitat de processament de la informació és difícil d'avaluar, ja que com s'ha explicat te a veure amb el temps de reacció que s'accentua amb l'edat degut a dificultats afegides que podrien ser de tipus motor. A més a més, les mesures d'aquest constructe són indirectes i depenen del temps (Ball & Vance, 2008; Ebaid, Crewther, MacCalman, Brown, & Crewther, 2017).

Les proves que més s'utilitzen en la pràctica clínica són els subtests de *Clau de Nombres* i de *Cerca de Símbols del WAIS-IV* (Wechsler, 2012) i la part A del *Trail Making Test* (TMT, Tombaugh, 2004).

4.5.5. Funcions executives

Tenint present que les funcions executives impliquen l'atenció, la concentració, la capacitat d'abstracció, planificació i flexibilitat cognitiva, és necessari avaluar-les dins de l'exploració neuropsicològica ja que han demostrat la seva capacitat per distingir entre l'envelliment normal, el DCL i la malaltia d'Alzheimer (Kirova et al., 2015).

La revisió duta a terme per De Faria, Alves i Charchat-Fichman (2015) exposa que hi ha 7 proves que són les més freqüents per avaluar les funcions executives. Entre elles destaquen la part B del *Trail Making Test* (TMT, Tombaugh, 2004) i el *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST, Heaton, Chelune, Talley, Kay, & Curtiss, 2001) com a eines per a l'avaluació de la flexibilitat cognitiva. En la primera, la persona avaluada ha de canviar el focus d'atenció repetidament entre dues seqüències (numèrica i alfabètica). En el cas de la segona, cal canviar d'una regla de classificació a una altra durant la prova. En el cas de l'envelliment, sovint s'utilitza el TMT enlloc del WCST ja que la seva aplicació és més senzilla i ràpida.

Una altra de les proves que permeten avaluar el funcionament executiu és la *fluïdesa verbal*, que permet conèixer el nivell de flexibilitat cognitiva i la velocitat. S'avalua durant un minut la capacitat d'evocar paraules segons una consigna fonètica, demanant paraules que comencin per una lletra en particular (P, M, R), excloent noms propis i paraules derivades, així com seguint una consigna semàntica (animals, fruites, estris de cuina...) (de Faria et al., 2015). Estudis recents suggereixen que la fluència verbal, especialment la semàntica, pot ser una eina eficient d'screening per la detecció precoç de la demència (McDonnell et al., 2019).

Per tal d'avaluar el control inhibitori, la prova més freqüentment utilitzada és el test d'*Stroop* (Golden, 2006), que avalua la capacitat per inhibir un comportament automàtic (llegir una paraula) i realitzar un comportament controlat (dir el color en què s'imprimeix la paraula) (de Faria et al., 2015).

4.5.6. Llenguatge

L'avaluació neuropsicològica del llenguatge pretén determinar si els nivells d'expressió i comprensió oral i escrita es troben dins dels límits normals per l'edat i capacitat intel·lectual del pacient, i observar si durant la producció del llenguatge succeeixen parafàsies o altres manifestacions afàsiques (Ardila, 2007). Dins de la Bateria de Boston pel diagnòstic de l'Àfàsia hi ha una prova que s'utilitza per conèixer la denominació: el *Test de Denominació de Boston*, que consisteix en la presentació de 60 làmines amb dibuixos que el pacient ha d'anomenar (Kaplan, Goodglass, & Weintraub, 1983). Si no pot evocar la paraula de forma espontània s'ofereixen pistes semàntiques, i si tot i així no és capaç de denominar-la es proporciona una ajuda de tipus fonològic (Sánchez Cubillo & Galparsoro Izagirre, 2013). Aquesta prova també ha estat àmpliament emprada en el diagnòstic i seguiment del deteriorament cognitiu ja que és un bon indicador del grau d'afectació. En el cas de la MA es detecten errades a nivell lèxic i semàntic, normalment

fan referència a la categoria superordinada en lloc de la paraula clau, per exemple dir “barca” quan hauria de ser “canoa” (Lezak et al., 2012).

L'estudi realitzat per Aranda, Gordillo-Villatoro, Enamorado i López-Zamora (2017) mostra la importància de la correcta avaluació del llenguatge, sobretot durant l'envelliment i el deteriorament cognitiu progressiu, ja que aquesta funció pateix un empitjorament generalitzat, de forma gradual i irreversible sobre el qual cal intervenir amb la major celeritat.

4.5.7. Funcions visuoespaials, visuoperceptives i visuoconstructives (praxis i gnosis)

Avaluar les habilitats visuoespaials, visuoperceptives i visuoconstructives permet especificar la capacitat en l'anàlisi d'informació visual. S'avalua el reconeixement del que es veu, així com la seva posició i localització. Però també és molt important examinar la capacitat visuoconstructiva, que permet que el pacient pugui copiar dissenys, dibuixar espontàniament i acoblar parts dins d'un tot. D'aquesta manera, doncs, aquestes habilitats inclouen el component perceptiu i motor (Ardila, 2007).

A nivell visuoperceptiu es poden utilitzar les *Figures Superposades de Poppelreuter* (Poppelreuter & Weiskrantz, 1990), en què es presenten diferents dibuixos que estan superposats i que el pacient ha d'identificar (Blázquez Alisente & Zulaica Cardoso, 2013b) o bé la prova *d'Orientació de Línies de Benton* (Benton, Sivan, Hamsher, Varney, & Spreen, 1994) que avalua l'habilitat per estimar relacions angulars entre segments de línies que formen un semicercle. El rendiment en aquesta prova comença a decreixer a partir dels 65 anys, tot i que en casos on hi ha un bon nivell educatiu premòrbid no s'han detectat canvis fins els 75 anys (Lezak et al., 2012).

Pel que fa a la visuoconstrucció, que inclou la manipulació d'objectes que permeten obtenir un producte final, sovint s'avalua a través de la construcció amb els *Cubs* de la subprova de l'escala WAIS-IV (Wechsler, 2012). És una de les proves més típiques d'avaluació de les habilitats constructives (Blázquez Alisente & Zulaica Cardoso, 2013a).

A continuació trobem un quadre de les funcions cognitives esmentades i la proposta de les principals proves d'avaluació neuropsicològica per a cada domini (taula 5):

Taula 5. *Quadre resum de les funcions cognitives i proposta de les principals proves d'avaluació*

Funció cognitiva		Proves d'avaluació neuropsicològica
Orientació		Persona, espai i temps (Lezak et al., 2012)
Memòria	<i>Verbal</i>	Test d'Aprenentatge Auditivo-Verbal de Rey (Rey, 1964)
	<i>Visual</i>	Figura Complexa de Rey-Osterrieth (Osterrieth, 1944; Rey, 1941)
	<i>Memòria de treball</i>	Subtest de dígitos (inversos) del WAIS - IV (Wechsler, 2012)
Atenció	<i>Span atencional</i>	Subtest de dígitos (directes) del WAIS - IV (Wechsler, 2012)
	<i>Sostinguda</i>	Prova d'atenció sostinguda d2 (Brickencamp, 1962)
Velocitat de processament		Subtest de Clau de Nombres del WAIS - IV (Wechsler, 2012)
		Subtest de Cerca de Símbols del WAIS - IV (Wechsler, 2012)
		Trail Making Test part B (Tombaugh, 2004)
Funcions executives	<i>Fluïdesa verbal</i>	Fluència verbal
	<i>Flexibilitat cognitiva</i>	Trail Making Test part B (Tombaugh, 2004)
	<i>Control inhibitori</i>	Wisconsin Card Sorting Test (Heaton, Chelune, Talley, Kay, & Curtiss, 2001)
		Test d'Stroop (Golden, 2006)
Llenguatge		Test de Denominació de Boston (Kaplan, Goodglass, & Weintraub, 1983)
Praxis		Subtest de Cubs del WAIS-IV (Wechsler, 2012)
Gnosis	<i>Interferència visual</i>	Figures Superposades de Poppelreuter (Poppelreuter & Weiskrantz, 1990)
	<i>Visuopercepció</i>	Prova d'Orientació de Línies de Benton (Benton et al., 1994)

4.6. Seguiment evolutiu del deteriorament cognitiu

Les valoracions neuropsicològiques repetides són freqüents en la pràctica clínica, ja que és una de les maneres que tenen els neuropsicòlegs per avaluar l'evolució de diferents patologies, com pot ser el deteriorament cognitiu lleu, avaluant així la seva possible progressió cap a demència (Beglinger et al., 2005).

Com a conseqüència de la pràctica repetida es produeixen canvis en el rendiment de les proves neuropsicològiques, que s'atribueixen a l'augment de la familiaritat i de l'exposició als instruments o als ítems de la prova (Goldberg, Harvey, Wesnes, Snyder, & Schneider, 2015).

Els *efectes de la pràctica* (Calamia, Markon, & Tranel, 2012), que es defineixen per la millora en la puntuació deguda a factors com la memòria o les estratègies d'aprenentatge, poden estar relacionats amb dos factors. En primer lloc, amb la *familiaritat de la tasca*, i es produeix perquè la persona comprèn de forma genèrica les indicacions de la tasca o la seva seqüència, com per exemple, saber que s'administrarà una llista de paraules diverses vegades i que més tard se sol·licitarà el record d'aquesta. El segon component té a veure amb la *pràctica*. Aquí s'inclou la facilitat per aprendre les paraules d'una llista després de múltiples exposicions a aquesta, o bé l'ús d'estratègies que alteren el rendiment final, com per exemple, agrupar les paraules semànticament en un test d'aprenentatge de llistes verbals, que també podria ser un efecte de la familiaritat (Goldberg et al., 2015).

Un dels mètodes proposats per minimitzar els efectes de la pràctica és l'ús de proves alternatives, ja que utilitzen diferents estímuls que les formes originals i poden eliminar els guanys deguts a la memòria per a ítems concrets de les proves (Calamia et al., 2012).

Alguns estudis han demostrat que l'ús de formes alternatives minimitzen els efectes de la pràctica en diferents proves de memòria declarativa, però no en les de tipus procedimental

o de fluïdesa verbal. Els efectes de la pràctica generalment persisteixen en tests de memòria no verbal malgrat l'ús de formes alternatives (Beglinger et al., 2005). Aquests efectes s'han demostrat en voluntaris sans, sense deteriorament, però en la pràctica clínica sovint s'observen aquests efectes quan el deteriorament cognitiu no és molt pronunciat.

D'aquesta manera, és important tenir en compte que si una forma original i una alternativa difereixen significativament en propietats psicomètriques, com ara la dificultat dels ítems, aquestes diferències de forma podrien conduir a canvis significatius en la puntuació final. Si s'utilitza una prova més fàcil, les puntuacions obtingudes en la segona administració serien més altes del que succeiria si s'utilitzés la mateixa versió més difícil en ambdues ocasions. En canvi, si s'utilitza una prova més difícil pot semblar erròniament que el pacient hagi experimentat un descens cognitiu (Calamia et al., 2012).

Tal com refereix Lezak et al. (2012), en neuropsicologia es fan molt necessaris els instruments dissenyats per poder realitzar un seguiment evolutiu. Amb tot, però, existeixen poques proves neuropsicològiques comercials i, per tant, es fa necessari crear nous instruments que permetin fer un control de l'evolució en el cas del deteriorament cognitiu lleu i la seva conversió a demència.

En aquest sentit, disposar de proves adaptades és fonamental per fer un seguiment de l'evolució del rendiment cognitiu en el procés d'envelliment, el deteriorament cognitiu lleu i els trastorns neurodegeneratius, i millorar el seguiment de la progressió de la simptomatologia aportant estratègies compensatòries que optimitzin la funcionalitat i la qualitat de vida de les persones afectades.

II. MARC EMPÍRIC

5. PLANTEJAMENT

5.1. Justificació de l'estudi

5.2. Objectius i hipòtesis

5. PLANTEJAMENT

5.1. Justificació de l'estudi

Al llarg de la vida, la majoria de persones pateixen un declivi cognitiu gradual associat a l'edat, generalment més marcat en la memòria, que si bé pot ser molest no interfereix en les activitats de la vida diària. Si aquesta davallada és superior a l'esperada en l'envelliment satisfactori i és reconeixible tant per qui ho experimenta com pel seu entorn, aquesta entitat es coneix com a Deteriorament Cognitiu Lleu (DCL) (Petersen et al., 2014, 1999; Petersen, Doody, et al., 2001). Entre un 5 i un 16% dels pacients diagnosticats progressen cap a la malaltia d'Alzheimer (MA), que és la més destacada dins dels trastorns neurodegeneratius (Cheng, Chen, & Chiu, 2017; Dubois et al., 2007; Fischer et al., 2007; Petersen et al., 2018).

Per aquest motiu és important fer una detecció precoç dels canvis associats a l'envelliment per discriminar alteracions que puguin fer sospitar d'un deteriorament cognitiu o de l'inici d'una demència, per tal d'alentir el procés neurodegeneratiu (Apóstolo et al., 2019; Brem & Sensi, 2018; La Rue, 2010).

Sovint s'utilitzen instruments de cribratge per identificar problemes cognitius i psicològics, però quan es tracta de fer una avaluació del deteriorament cognitiu més completa és fonamental realitzar una exploració neuropsicològica que permeti fer una orientació diagnòstica adequada. Per això, l'screening cognitiu s'ha postulat com una eina útil i ràpida per indicar la necessitat de fer més exploracions neuropsicològiques complementàries (De Roeck, De Deyn, Dierckx, & Engelborghs, 2019).

Actualment, s'utilitzen majoritàriament dos tests de cribratge cognitiu que han mostrat ser sensibles i específics sobretot en la detecció del viratge entre DCL i demència, es tracta del Mini-Mental State Examination (MMSE) i el Montreal Cognitive Assessment

(MoCA) (Larner, 2018; Llamas-Velasco, Llorente-Ayuso, Contador, & Bermejo-Pareja, 2015; Ojeda, Del Pino, Ibarretxe-Bilbao, Schretlen, & Peña, 2016; Pinto et al., 2019; Senda et al., 2020; Siqueira, Hagemann, Coelho, Santos, & Bertolucci, 2019). Tot i així, es considera que altres proves d'screening permetrien fer una millor discriminació entre el contínuum de l'envelliment satisfactori, el DCL i la demència (Hemmy et al., 2020; Olazarán et al., 2016; Ruzafa-Valiente, 2015).

L'avaluació neuropsicològica, que requereix l'ús d'instruments estandarditzats per valorar el funcionament cognitiu, la conducta i l'estat d'ànim i s'adapta a les necessitats individuals de cada pacient. D'aquesta manera permet estimar el seu funcionament premòrbid del pacient, ja que les proves s'administren de manera normalitzada i les puntuacions es comparen amb el grup normatiu del pacient, controlat per edat o nivell educatiu (Schaefer & Meager, 2019).

Ara bé, disposem de poques proves cognitives que permetin fer un seguiment adequat. En algunes ocasions els pacients recorden certs elements de les avaluacions anteriors, potenciant així un efecte d'aprenentatge que contamina els resultats bàsics de l'avaluació (Calamia et al., 2012; Goldberg et al., 2015; Lezak et al., 2012).

És per aquest motiu que neix l'interès de desenvolupar aquesta investigació que es basa en tres estudis fonamentals. El primer ens ha permès detectar quina prova de cribratge és més sensible i específica als canvis associats a l'envelliment i al deteriorament cognitiu. El segon i el tercer estudi s'han basat en crear i validar noves proves d'avaluació neuropsicològica que permetin una millor detecció, així com fer un seguiment evolutiu tant en el procés d'envelliment com en les demències.

5.2. Objectius i hipòtesis

L'**objectiu general** de la present tesi doctoral consisteix en estudiar la contribució de diferents proves neuropsicològiques en la detecció del deteriorament cognitiu, així com en l'estudi de la seva evolució a nivell clínic.

Per tal d'assolir aquest objectiu general s'han dissenyat tres estudis, els objectius específics i les hipòtesis dels quals es detallen a continuació.

Estudi 1. Comparació de la sensibilitat i especificitat de tres proves d'screening cognitiu per a la detecció precoç del deteriorament cognitiu i la malaltia d'Alzheimer

Objectiu 1	Comprovar l'eficàcia de tres proves d'screening cognitiu en la detecció dels canvis associats al deteriorament cognitiu i la malaltia d'Alzheimer (<i>Mini-Mental State Examination</i> (MMSE), <i>Montreal Cognitive Assessment</i> (MoCA) i <i>Parkinson's Disease - Cognitive Rating Scale</i> (PD-CRS)).
Hipòtesi 1.1	El <i>Mini-Mental State Examination</i> (MMSE), utilitzat fins el moment com a <i>Gold Standard</i> en cribratge cognitiu, no serà l'eina més efectiva per a la detecció precoç del deteriorament cognitiu.
Objectiu 2	Identificar quina d'aquestes proves d'screening ofereix major sensibilitat i especificitat a l'hora de predir un diagnòstic.
Hipòtesi 1.2	La PD-CRS serà l'eina més sensible i específica per poder predir el diagnòstic.
Objectiu 3	Establir nous punts de tall en les proves d'screening més adients segons el perfil cognitiu.
Hipòtesi 1.3	Els punts de tall establerts seran més exigents que els proposats en la literatura prèvia.

Estudi 2. Seguiment del deteriorament cognitiu en el procés d'envelliment

Objectiu 1	Entendre i predir l'evolució de l'atenció i la velocitat de processament al llarg del procés d'envelliment.
Hipòtesi 2.1	La velocitat de processament i l'atenció són dos elements molt sensibles al declivi.
Objectiu 2	Relacionar el rendiment atencional i la velocitat de processament amb la reserva cognitiva.
Hipòtesi 2.2	Les variables no patiran canvis significatius al llarg de l'envelliment en aquelles persones amb major nivell de reserva cognitiva.

Objectiu 3	Analitzar la fiabilitat i normalitzar la versió 8.1 del <i>Montreal Cognitive Assessment</i> (MoCA) per afavorir el seguiment evolutiu.
Hipòtesi 2.3	La versió 8.1 del MoCA presentarà una bona fiabilitat en la població espanyola.

Estudi 3. Disseny de proves d'avaluació neuropsicològica per al seguiment del deteriorament cognitiu en l'envelliment

Objectiu 1	Crear i validar en població espanyola una prova de denominació alternativa al <i>Test de Denominació de Boston</i> (BNT).
Hipòtesi 3.1	La prova alternativa presentarà una bona fiabilitat en la població espanyola i serà altament correlacionada amb el seu homòleg.

Objectiu 2	Conèixer el comportament de la fluència alternant i d'acció en l'envelliment.
Hipòtesi 3.2	L'execució en les proves de fluència verbal es veurà significativament alterada en el procés d'envelliment.

Objectiu 3	Validar el <i>Test dels Quadrats</i> com a eina d'avaluació de la velocitat de processament i visuoconstrucció en població espanyola.
Hipòtesi 3.3	El <i>Test dels Quadrats</i> serà una eina fiable per a l'avaluació de la velocitat de processament de la informació i de la visuoconstrucció.

6. MÈTODE

6.1. Estudi 1. Comparació de la sensibilitat i especificitat de tres proves d'screening cognitiu per a la detecció precoç del deteriorament cognitiu i la malaltia d'Alzheimer

6.1.1. Disseny i participants

6.1.2. Instruments

6.1.3. Procediment

6.1.4. Anàlisi de dades

6.2. Estudi 2. Seguiment del deteriorament cognitiu en el procés d'envelliment

6.2.1. Disseny i participants

6.2.2. Instruments

6.2.3. Procediment

6.2.4. Anàlisi de dades

6.3. Estudi 3. Disseny de proves d'avaluació neuropsicològica per al seguiment del deteriorament cognitiu en l'envelliment

6.3.1. Disseny i participants

6.3.2. Instruments

6.3.3. Procediment

6.3.4. Anàlisi de dades

6.4. Consideracions ètiques

6. MÈTODE

En aquest apartat es descriuen els estudis que s’han realitzat seguint les indicacions de la metodologia STROBE (Von Elm et al., 2007). D’aquesta manera es presenta el disseny, el marc de recollida de dades i els participants, amb els criteris d’inclusió i exclusió de la mostra, les variables i els seus instruments de mesura, el procediment i l’anàlisi estadístic, que s’ha fet en tots els casos a través del programa SPSS 25.0 per a Windows. Al final del capítol es presenten les implicacions ètiques.

Els tres estudis que conformen aquesta investigació es fonamenten en la detecció precoç i el seguiment evolutiu del deteriorament cognitiu per tal de poder conèixer els canvis incipients cap a la Malaltia d’Alzheimer per fer-ne prevenció i intervenció precoç. A la taula 6 se sintetitzen els participants i els instruments de cada un dels estudis que componen aquesta tesi i que es descriuen més àmpliament a continuació.

Taula 6. Taula resum dels participants i instruments de cada estudi

Estudi	N i grups	Instruments
1	126	Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein et al., 1975)
	4 grups segons diagnòstic	Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (Nasreddine et al., 2005)
		Parkinson's Disease - Cognitive Rating Scale (PD-CRS) (Pagonabarraga et al., 2008)
2	250	d2-R (Brickednkamp, 2010)
	Cognitivament sans	MoCA v. 8.1 (Nasreddine, 2018)
		Mini - Mental State Examination (Folstein et al., 1975)
		<i>Proves sense barems en població espanyola</i>
		Fluència verbal alternant (Costa et al., 2014; Downes, Sharp, Costall, Sagar, & Howe, 1993)
		Fluència verbal d’acció (Perea, Ladera, & Rodríguez, 2005; Piatt, Fields, Paolo, & Tröster, 1999; Woods et al., 2005)
		<i>Proves habituals en exploració neuropsicològica</i>
3	250	Test de Denominació de Boston (Kaplan, Goodglass, & Weintraub, 1983)
	Cognitivament sans	Fluència amb consigna fonètica (Artiola i Fortuny, Romo, Heaton, & Pardee, 1999)
		Fluència amb consigna semàntica (Peña-Casanova, 1991)
		Qüestionari de Reserva Cognitiva (Rami et al., 2011)
		<i>Noves eines d’avaluació</i>
		Test de Denominació de Sant Pau (Molins, Casellas, Grunden & García-Sánchez, 2018)
		Test dels quadrats (García-Sánchez & Estevez González, 2011)

6.1. Estudi 1. Comparació de la sensibilitat i especificitat de tres proves d'screening cognitiu per a la detecció precoç del deteriorament cognitiu i la malaltia d'Alzheimer

El primer estudi d'aquesta tesi doctoral s'enfoca a la comparació de tres proves d'screening i la seva relació entre quatre grups de persones amb diferents diagnòstics. D'aquesta manera es pretén conèixer quina de les tres proves té major poder discriminatiu i és la més sensible i específica, per tal d'identificar-la com la millor en la detecció del deteriorament cognitiu i la demència.

6.1.1. Disseny

Es tracta d'un estudi transversal a doble cec, que té la finalitat de conèixer la sensibilitat i l'especificitat de les tres proves d'screening cognitiu amb el major rigor i evitant el possible biaix cognitiu en conèixer el diagnòstic o el rendiment previ a l'avaluació de cribratge i neuropsicològica.

Cada pacient ha estat sotmès a un examen neurològic, a l'administració de tres proves de cribratge i a una avaluació neuropsicològica per complementar el judici clínic del neuròleg. Els dos neuropsicòlegs encarregats de realitzar l'exploració de cribratge i l'avaluació neuropsicològica completa eren cecs tan a l'orientació diagnòstica del neuròleg com als resultats previs obtinguts pel pacient.

6.1.2. Marc de recollida de dades i participants

Per a aquest primer estudi s'ha comptat amb la participació de 126 persones vinculades a diferents Serveis de Neurologia (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau i Hospital Universitari Dexeus). Les dades es van recollir entre el desembre de 2016 i desembre de 2018.

La selecció dels participants es va realitzar mitjançant un mostreig no probabilístic intencional, ja que la mostra no es va seleccionar a l'atzar.

Per tal d'establir la conveniència per a la participació de cada persona en l'estudi es van designar prèviament uns criteris d'inclusió i exclusió tant per al grup de pacients sense deteriorament cognitiu (veure taula 7) com per al grup amb deteriorament cognitiu (veure taula 8).

Taula 7. *Criteris d'inclusió i exclusió per al grup sense deteriorament cognitiu*

Criteris d'inclusió

- Persones adultes d'ambdós sexes
- Tenir més de 50 anys
- Saber llegir i escriure
- No presentar deteriorament cognitiu objectivable confirmat a través de proves neuropsicològiques estandarditzades, sense un rendiment inferior a la mitjana esperada ($\geq 1,5$ DS)
- No presentar diagnòstic de:
 - Deteriorament cognitiu lleu (segons els criteris de Petersen, 1999)
 - Malaltia d'Alzheimer (segons els criteris del CIE-10, el DSM-5 o el NINCD-ADRA)
 - Altres tipus de deteriorament cognitiu (demència vascular, demència frontotemporal, demència associada a la Malaltia de Parkinson)

Criteris d'exclusió

- Presentar una malaltia mèdica crònica, un trastorn mental sever o patologia neurològica (AVC, TCE...) que pugui cursar amb deteriorament cognitiu i interferir en l'aplicació de les proves
 - Tenir retard mental (coeficient intel·lectual inferior a 70 premòrbid amb dificultats de funcionament), que dificultaria la comprensió de les proves
 - Presentar dificultats visuals no corregibles amb ulleres
 - Incomplir amb els criteris d'inclusió
-

Taula 8. *Criteris d'inclusió i exclusió per al grup amb deteriorament cognitiu*

Criteris d'inclusió

- Persones adultes d'ambdós sexes
- Tenir més de 50 anys
- Saber llegir i escriure
- Presentar deteriorament cognitiu objectivable confirmat a través de proves neuropsicològiques amb un rendiment inferior a la mitjana esperada ($\geq 1,5$ DS)
- Presentar diagnòstic de:
 - Deteriorament cognitiu lleu (segons els criteris de Petersen, 1999)
 - Malaltia d'Alzheimer en estadi inicial (GDS4) (segons els criteris del CIE-10, el DSM-5 o el NINCD-ADRA)

Criteris d'exclusió

- Tenir un diagnòstic d'altres tipus de deteriorament cognitiu no definits com a criteris d'inclusió (demència vascular, demència frontotemporal, demència associada a la Malaltia de Parkinson)
 - Presentar una malaltia mèdica crònica, un trastorn mental sever o patologia neurològica (AVC, TCE...) que pugui cursar amb deteriorament cognitiu i interferir en l'aplicació de les proves
 - Tenir retard mental (coeficient intel·lectual inferior a 70 premòrbid amb dificultats de funcionament), que dificultaria la comprensió de les proves
 - Presentar dificultats visuals no corregibles amb ulleres
 - Incomplir amb els criteris d'inclusió
-

6.1.3. Variables i instruments

En aquest apartat descrivim el material utilitzat en les tres fases de l'estudi. El protocol per obtenir els resultats en base als objectius plantejats està format per una entrevista clínica duta a terme pel neuròleg, un formulari de la història clínica dels participants i diverses proves d'avaluació que s'han administrat en l'idioma de preferència del participant.

Visita neurològica

El neuròleg explorava a través d'una entrevista les queixes actuals i el moment de l'aparició dels símptomes, realitzava una exploració neurològica i sol·licitava una prova d'imatge de ressonància magnètica (RMN).

Les **variables** que s'extreien d'aquesta informació eren el tipus de lesions observades en la neuroimatge (atròfia, leucoaraiosi i malaltia de petit vas) i la seva càrrega lesional (lleu, moderada o greu).

Formulari de la història clínica dels participants

Es va dissenyar un formulari *ad hoc* per a aquest estudi on es recollien les dades sociodemogràfiques dels subjectes incloent l'edat, el gènere, el nivell d'escolaritat i l'estat civil, entre d'altres que han actuat com a **variables** independents. També es va incloure informació relativa als antecedents personals i mèdics d'interès, així com informació referent a la medicació. Pel que fa als antecedents personals i mèdics les **variables** que s'han tingut en compte són en relació a patologies físiques (colesterol, diabetis, hipertensió, problemes respiratoris, migranya) i psicològiques (ansietat, depressió). També es van registrar els antecedents familiars de deteriorament cognitiu, fent especial èmfasi en els estats de deteriorament de familiars propers.

Avaluació d'screening

Es va dur a terme a través de l'administració de les tres escales de cribatge en la mateixa sessió d'avaluació: (1) el *Mini-Mental State Examination* (MMSE) (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975), (2) el *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) (Nasreddine et al., 2005) i (3) la *Parkinson's Disease - Cognitive Rating Scale* (PD-CRS) (Pagonabarraga et al., 2008). Aquestes tres proves d'screening (tant les seves puntuacions totals com per

apartats) han estat tant **variables** dependents com predictores en diferents punts de la investigació.

Mini-Mental State Examination (Folstein et al., 1975). És una prova de 30 punts que inclou mesures en les àrees cognitives següents: l'orientació temporo-espacial, la memòria, l'atenció i el càlcul, el llenguatge i la visuoconstrucció. A la taula 9 podem revisar els ítems i les puntuacions corresponents d'aquesta prova i l'annex 1 trobem la descripció de les seccions de la prova.

La puntuació total del MMSE es calcula sumant totes les puntuacions obtingudes en cada secció, sent la puntuació màxima de 30 punts i tenint present que a menor puntuació, major és el grau d'alteració cognitiva.

Taula 9. *Descripció del Mini-Mental State Examination*

		Domini	Ítems	Puntuació
Primera part: preguntes	<i>Orientació</i>	Orientació temporal (dia, mes, any...)	5	0-5
		Orientació espacial (lloc, ciutat, país...)	5	0-5
	<i>Memòria</i>	Aprenentatge (3 paraules)	3	0-3
	<i>Atenció</i>	Atenció i càlcul (5 restes de 7, des del número 100) o lletreig invers de la paraula "MUNDO"	5	0-5
	<i>Memòria</i>	Memòria diferida (record de les 3 paraules)	3	0-3
Segona part: tasques de llapis i paper	<i>Llenguatge</i>	Denominació (anomenar un llapis i un rellotge)	2	0-2
		Repetició (una frase difícil de pronunciar)	1	0-1
		Ordre (executar una ordre de 3 accions)	3	0-3
		Lectura (llegir i obeir una frase: tancar els ulls)	1	0-1
		Espectura (escriure una frase lliure)	1	0-1
	<i>Praxi constructiva</i>	Dibuix (dos pentàgons entrelaçats)	1	0-1
Total			0-30	

Montreal Cognitive Assessment (Nasreddine et al., 2005). Aquest test també té un total de 30 punts i està dissenyat per avaluar vuit dominis cognitius: funció visuoespacial i executiva, la denominació, l'aprenentatge i la memòria diferida, l'atenció, el llenguatge, l'abstracció i l'orientació temporo-espacial. A la següent taula podem veure la descripció dels ítems i la seva puntuació (taula 10) i l'annex 1 la descripció de cada apartat.

De la mateixa manera, la puntuació total del MoCA es calcula sumant totes les puntuacions obtingudes en cada secció, sent la puntuació màxima de 30 punts.

Taula 10. *Descripció del Montreal Cognitive Assessment*

	Domini	Ítems	Puntuació
<i>Orientació</i>	Orientació temporal i espacial (dia, mes, any, lloc, localitat...)	6	0-6
<i>Memòria</i>	Aprenentatge (5 paraules)	1	No puntua
	Memòria diferida (sense pistes)	5	0-5
<i>Atenció</i>	Dígits ordre directe i invers	2	0-2
	Lectura de lletres	1	0-1
	Resta de 7 en 7 a partir de 100	5	0-3
<i>Llenguatge</i>	Denominació	3	0-3
	Repetició de 2 frases	2	0-2
	Fluïdesa verbal en 1 minut	1	0-1
<i>Funció executiva</i>	10 ítems del Trail Making Test B	1	0-1
	Abstracció	2	0-2
<i>Praxi constructiva</i>	Dibuix (cub tridimensional)	1	0-1
	Dibuix d'un rellotge a l'ordre	3	0-3
Total			0-30

Parkinson's Disease - Cognitive Rating Scale (Pagonabarraga et al., 2008). La PD-CRS es va desenvolupar per oferir una eina més completa per a l'avaluació cognitiva, amb l'objectiu d'obtenir més informació sobre la distinció entre les funcions cognitives fronto-subcorticals i corticals; sent les corticals les que milloren la detecció de la transició de

DCL a demència. La prova té una puntuació total de 134, dividida en una puntuació subcortical total de 104 i una puntuació cortical total de 30.

La subescala fronto-subcortical està constituïda per set proves que mesuren l'aprenentatge i la memòria a llarg termini, l'atenció, la memòria de treball, la planificació i la fluïdesa verbal. La subescala cortical inclou dos proves que avaluen el llenguatge i la praxi visuoconstructiva. La suma de les dues escales ens permet conèixer el rendiment cognitiu global, situant una puntuació de tall de 81 com a indicativa de deteriorament cognitiu lleu i de 64 per demència. A la taula 11 podem observar la descripció i puntuació de la prova i a l'annex 1 una descripció més detallada de cada subapartat.

Taula 11. *Descripció de la Parkinson-Disease Cognitive Rating Scale*

		Domini	Ítems	Puntuació	
Fronto-subcortical	<i>Memòria</i>	Memòria verbal de fixació (3 intents)	12	0-12*	
		Memòria de treball (lletres i nombres)	10	0-10	
		Record a llarg termini	12	0-12	
	<i>Atenció</i>	Atenció mantinguda	10	0-10	
		<i>Funcions executives</i>	Dibuix d'un rellotge a l'ordre (10:25)	1	0-10
			Fluïdesa verbal alternant	-	0-20
			Fluïdesa verbal d'acció	-	0-30
Cortical	<i>Llenguatge</i>	Denominació per confrontació visual	20	0-20	
	<i>Praxi constructiva</i>	Còpia d'un rellotge	1	0-10	
<i>Total subcortical</i>				<i>0-104</i>	
<i>Total cortical</i>				<i>0-30</i>	
<i>Total</i>				<i>0-134</i>	

* es registra la puntuació de l'intent amb major nombre d'encerts

Avaluació neuropsicològica

Tots els pacients comptaven a més a més amb una avaluació neuropsicològica completa, a través de la qual s'obté el perfil neuropsicològic que permet classificar posteriorment els pacients, actuant així com un criteri d'inclusió. Els dominis avaluats són la memòria

(Rey Auditory Verbal Learning Test i preguntes de memòria remota), l'atenció (subtest de Digits del WAIS-III), la funció visuoespacial i visuoperceptiva (subtest de cubs del WAIS-IV, rellotges de Luria-Nebraska, figures superposades de Poppelreuter), el llenguatge i la denominació (subtest de denominació de la bateria de Boston) i la funció executiva (fluències verbals) (Lezak et al., 2012). Aquesta avaluació es realitzava amb una distància d'una setmana de l'avaluació d'screening.

6.1.4. Procediment

Les dades es van recollir en tres fases. En primer lloc, es va realitzar la visita neurològica amb l'objectiu de fer un diagnòstic inicial, per la qual cosa es va fer una entrevista amb el pacient i els seus familiars, així com es va sol·licitar una ressonància magnètica com a part del protocol establert per observar atrofia, leucoaraiosi i malalties de petit vas, coneixent així la càrrega lesional i permetent descartar altres patologies. A continuació, es van analitzar els resultats obtinguts a la ressonància a través de les històries clíniques i es van classificar en tres categories: afectació lleu, moderada i greu.

En segon lloc, es va realitzar l'avaluació de cribratge a través de les proves anomenades anteriorment que va ser duta a terme per un neuropsicòleg, cec tant a l'entrevista neurològica com al diagnòstic inicial conclòs pel neuròleg.

En tercer lloc, un altre neuropsicòleg, cec tant a l'exploració neurològica com d'screening que s'havia realitzat en una visita anterior, també va administrar l'avaluació neuropsicològica completa per determinar el perfil cognitiu.

Amb aquests resultats juntament amb la informació clínica recollida pel neuròleg es van classificar els pacients en 4 grups: a-DCL domini únic (a-DCL DU), a-DCL domini múltiple (a-DCL DM), malaltia d'Alzheimer (MA) en estadi inicial (GDS 4) i persones cognitivament sanes (CS). A la figura 6 es pot observar el procediment esquematitzat.

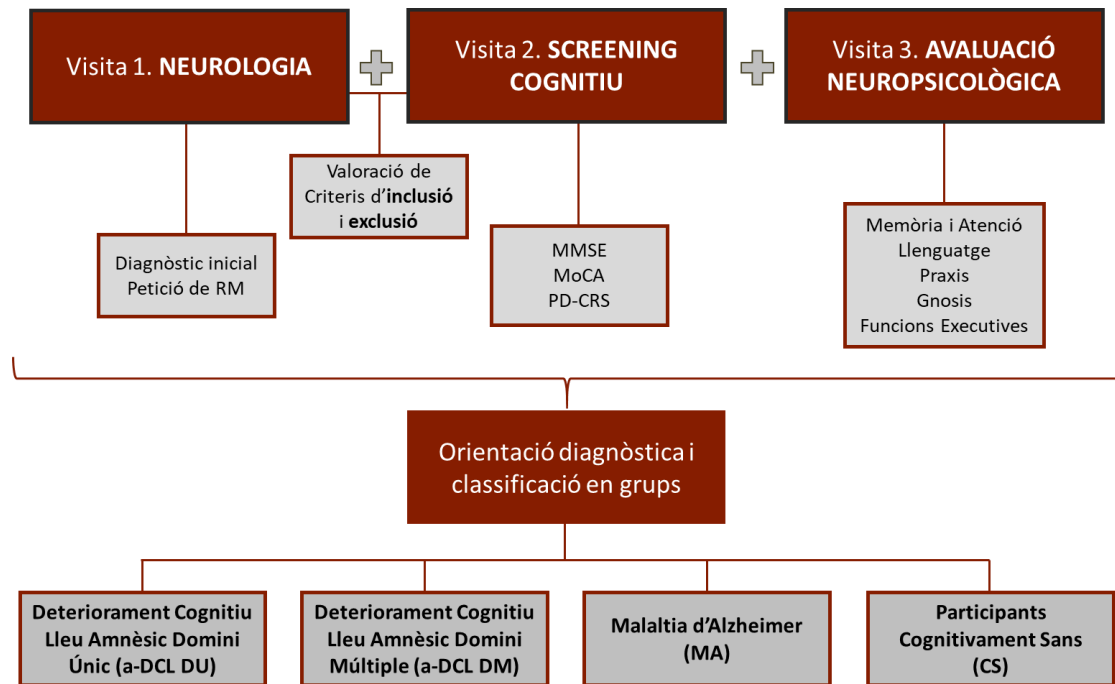


Figura 6. Esquema procedimental

6.1.5. Anàlisi de dades

Per tal d'analitzar les dades, s'ha creat una base de dades a partir de la informació recollida a través del protocol de dades sociodemogràfiques i clíniques, així com els resultats de les avaluacions cognitives realitzades als participants en l'estudi. Primerament s'ha realitzat una *anàlisi descriptiva* de les dades recollides en termes de percentatges, mitjanes i desviacions típiques. També s'ha comprovat la normalitat de les dades quantitatives contínues mitjançant la prova de *Kolmogorov-Smirnov* per a mostres més grans de 50 persones.

Amb l'objectiu d'analitzar possibles diferències entre grups (segons l'edat, el nivell d'escolaritat o el diagnòstic clínic) s'han fet anàlisis amb la prova *H de Kruskal-Wallis*, ja que la mostra no s'ha distribuït seguint la corba de la normalitat. Es tracta d'una prova no paramètrica basada en rangs que s'ha utilitzat per determinar les diferències estadísticament significatives entre dos o més grups. Les comparacions post-hoc

(*pairwise*) s'han dut a terme mitjançant el procediment de Dunn (1964) amb una correcció de Bonferroni per a comparacions múltiples.

També s'ha realitzat una *anàlisi discriminant* per classificar els subjectes en grups a partir dels valors obtinguts en un conjunt de variables. Cada un dels participants només pot pertànyer a un sol grup. La pertinença d'un individu a un o altre grup s'ha introduït en l'anàlisi mitjançant una variable categòrica que té tants valors com grups existents (*variable* Tipus de deteriorament cognitiu). Les variables que s'utilitzen per classificar els individus s'anomenen variables predictores o criteri.

S'ha fet un anàlisi de *corbes ROC* per avaluar la precisió diagnòstica de totes les eines d'screening cognitiu per tal de distingir entre l'envelliment sa, el deteriorament cognitiu lleu i la Malaltia d'Alzheimer.

6.2. Estudi 2. Seguiment del deteriorament cognitiu en el procés d'envelliment

El segon estudi de la tesi doctoral vol entendre i predir l'evolució de l'atenció i la velocitat de processament al llarg del procés d'envelliment i relacionar-lo amb la reserva cognitiva, per tal de poder-los establir com a indicadors de canvis incipients en el deteriorament associat a l'envelliment. Tanmateix, hem analitzat la fiabilitat i estandarditzat la versió 8.1 del *Montreal Cognitive Assessment* en la població espanyola.

6.2.1. Disseny

La segona part d'aquesta investigació ha estat un estudi observacional transversal. S'han creat subconjunts segons diferents grups d'edat a partir de 40 anys, que han permès estudiar i analitzar la influència de diverses variables, com el gènere o el nivell educatiu. L'administració de les proves neuropsicològiques s'ha realitzat en una sola sessió d'avaluació.

6.2.2. Marc de recollida de dades i participants

En aquesta part de la investigació han participat 250 persones cognitivament sanes d'entre 40 i 89 anys, agrupades segons l'edat i el gènere. Les dades s'han recollit de forma voluntària i anònima.

Per al reclutament de la mostra es va realitzar un mostreig no probabilístic estratègic. Es va comptar tant amb la participació de la població general de proximitat com amb persones vinculades als diferents centres i serveis: Holmes Place Sardenya (Barcelona – Gràcia), acompanyants de pacients de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona – Guinardó) i acompanyants de pacients de l'Hospital Universitari Dexeus (Barcelona – Les Corts).

A més a més, per determinar la conveniència de la participació a l'estudi es van descriure prèviament uns criteris d'inclusió i exclusió que es detallen a la taula següent (taula 12):

Taula 12. *Criteris d'inclusió i exclusió per al grup de persones cognitivament sanes*

Criteris d'inclusió

- Persones adultes d'ambdós sexes
- Tenir més de 40 anys
- No presentar deteriorament cognitiu objectivable confirmat a través de proves neuropsicològiques (ni DCL, ni Alzheimer ni altres tipus de deteriorament cognitiu)
- Tenir una puntuació igual o superior a 27 en la prova del Mini - Mental State Examination

Criteris d'exclusió

- Presentar una malaltia mèdica crònica o patologia neurològica (AVC, TCE...) que pugui cursar amb deteriorament cognitiu
 - Tenir retard mental (coeficient intel·lectual inferior a 70 premòrbid amb dificultats de funcionament), que dificultaria la comprensió de les proves
 - Presentar dificultats visuals no corregibles amb ulleres
 - Tenir patologies neurològiques o psiquiàtriques que cursin amb déficit d'atenció
 - Incomplir amb els criteris d'inclusió
-

6.2.3. Variables i instruments

Les proves d'aquest estudi han estat emprades per conèixer el perfil atencional i de velocitat de processament al llarg de l'envelliment i per normalitzar la versió 8.1 del MoCA. Paral·lelament s'ha administrat un qüestionari per recollir les **variables** sociodemogràfiques més rellevants: edat, gènere, nivell educatiu, idioma habitual...

Test d'atenció d2-R (Brickenkamp, 2010). Aquesta prova s'ha administrat de forma individual i en l'idioma de preferència de l'avaluat. Està formada per 789 estímuls distribuïts en 14 línies. Els estímuls poden ser la lletra "d" o "p", amb una o més ratlletes, fins a 4. La tasca consisteix en marcar totes les lletres "d" que tinguin només dues ratlles, que poden estar situades les dues a dalt, les dues a baix o bé una a dalt i una a baix. L'avaluat té 20 segons per respondre a cada línia, després d'aquest temps, se li demana que passi a la línia següent i que segueixi fent-ho sense detenir-se. Finalment, el temps d'aplicació, sense comptar les instruccions, és de 4 minuts i 40 segons. L'aplicació d'aquesta prova neix de la col·laboració amb TEA Ediciones en la baremació dels resultats, que seran publicats per l'Editorial en els propers mesos. Per aquest estudi, les **variables** que s'han utilitzat són la puntuació d'ítems marcats (EDI) i la puntuació total (d2-Total) que és la resta dels ítems marcats menys els errors d'omissió i comissió.

Mini - Mental State Examination (MMSE) (Folstein et al., 1975). Es pot llegir l'explicació de la prova en l'apartat d'*instruments* del punt 6.1.3. En aquest cas es requeria, com a criteri d'inclusió, que la puntuació obtinguda a la prova fos igual o superior a 27 com a indicador de normalitat cognitiva.

Montreal Cognitive Assessment v8.1 (Nasreddine, 2018). La nova versió del MoCA (v8.1) compta amb un total de 30 punts i segueix avaluant vuit dominis cognitius: funció visuoespacial i executiva, la denominació, l'aprenentatge i la memòria diferida, l'atenció,

el llenguatge, l'abstracció i l'orientació temporo-espacial. La diferència principal amb el MoCA 7.1 (veure *Instruments* del punt 6.1.3) és que conté l'explicació sobre com calcular el *Memory Index Score* (MIS) i canvis en les instruccions de la tasca de memòria, de fluïdesa verbal i abstracció (veure figura 7). S'ha administrat en castellà per tal d'afavorir el procés d'anàlisi de la fiabilitat i la normalització de l'instrument i s'han recollit com a **variables** dependents tant la puntuació total obtinguda com els diferents subíndexs de la prova.

versió 7.1

LENGUAJE							
Fluidez del lenguaje. Decir el mayor número posible de palabras que comiencen por la letra "P" en 1 min. [] ____ (N ≥ 11 palabras)							__/1
ABSTRACCIÓN							
Similitud entre p. ej. manzana-naranja = fruta [] tren-bicicleta [] reloj-regla							__/2
RECUERDO DIFERIDO							
Debe acordarse de las palabras SIN PISTAS		ROSTRO	SEDA	IGLESIA	CLAVEL	ROJO	Puntos por recuerdos SIN PISTAS únicamente
[]		[]	[]	[]	[]	[]	
Optativo							
Pista de categoría							
Pista elección múltiple							
							__/5

versió 8.1

LENGUAJE								
Fluidez del lenguaje. Decir el mayor número posible de palabras que comiencen por la letra "F" en 1 minuto. [] ____ (N ≥ 11 palabras)							__/1	
ABSTRACCIÓN								
Semejanza entre p. ej. plátano-naranja = fruta [] tren-bicicleta [] reloj-regla							__/2	
RECUERDO DIFERIDO								
(MIS)		Debe recordar las palabras SIN DARLE PISTAS	ROSTRO	SEDA	TEMPLO	CLAVEL	ROJO	Puntos por recuerdos SIN PISTAS únicamente
X3		[]	[]	[]	[]	[]	[]	
X2		Pista de categoría						
X1		Pista de elección múltiple						MIS = ____ / 15
Puntuación de la escala de memoria (MIS)								

Figura 7. Diferències entre la versió 7.1 i la 8.1 del Montreal Cognitive Assessment

6.2.4. Procediment

En primer lloc, es va administrar el MMSE, prova de cribratge cognitiu en la qual s'havia d'obtenir una puntuació igual o superior a 27 per ser inclòs en l'estudi. Posteriorment, es va facilitar un qüestionari als participants a partir del qual s'ha obtingut la informació més rellevant a nivell sociodemogràfic, així com possibles dades clíniques (diagnòstic psicològic, antecedents mèdics d'interès, ...). El qüestionari va ser creat *ad hoc* per a aquesta investigació tenint en compte tots els criteris descrits per tal de realitzar una millor

recollida de la informació (veure annex 2). A continuació, es va prosseguir amb l'administració de la versió 8.1 del MoCA i el d2-R.

Per evitar interferències en l'anàlisi de dades s'han tingut en compte possibles covariables com el nivell educatiu o la reserva cognitiva en el resultat de les proves.

6.2.5. Anàlisi de dades

S'ha creat una base de dades específicament per aquest i pel tercer estudi, on s'han recollit la informació a nivell sociodemogràfic i clínic i els resultats de les avaluacions cognitives realitzades als participants en l'estudi. Seguidament s'han realitzat *anàlisis descriptius* en termes de percentatges, mitjanes i desviacions típiques, i s'ha comprovat la normalitat de les dades a través de la prova de *Kolmogorov-Smirnov* per a mostres més grans de 50 persones.

Seguiment del rendiment atencional i la velocitat de processament en l'envelliment

En aquest subapartat de l'estudi s'han analitzat les diferències entre grups d'edat (40-50, 51-60, 61-70, majors de 71) amb la prova *H de Kruskal-Wallis*, degut a la presència d'outliers, amb la comparació post-hoc amb el procediment de Dunn (1964) amb la correcció de Bonferroni.

S'ha utilitat la *correlació d'Spearman* per mesurar la potència i la direcció de l'associació entre dues variables contínues, en aquest cas l'edat i l'atenció o la velocitat de processament.

Per tal de predir el valor de les variables dependents s'ha estudiat la *regressió lineal* entre variables. Aquest procediment ha permès: (a) determinar si la regressió lineal entre les dues variables és estadísticament significativa; (b) determinar el grau de la variació de la

variable dependent que s'explica per la variable independent; (c) entendre la direcció i la magnitud d'aquesta relació; i (d) predir valors de les variables dependents en funció de diferents valors de la variable independent.

També s'ha realitzat una anàlisi de la covariància (ANCOVA) per concloure l'efecte de l'edat en el rendiment atencional i en la velocitat de processament després de controlar l'efecte d'una covariable (la reserva cognitiva).

Normalització de la versió 8.1 del Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

En la segona part de l'estudi 2 s'ha analitzat la fiabilitat de la prova mitjançant l'*alpha de Cronbach* i el mateix estadístic basat en elements tipificats.

Amb l'objectiu d'avaluar l'efecte d'algunes variables sociodemogràfiques s'han calculat els *coeficients de correlació* (r) i *determinació* (R^2) de les puntuacions brutes. Tanmateix s'han estudiat les diferències entre grups en l'execució d'aquesta prova. Pel que fa al gènere, s'ha utilitzat la *U de Mann-Whitney*, que és una prova no paramètrica basada en rangs. En el cas del nivell d'escolarització la comparativa s'ha fet a través de la prova *H de Kruskal Wallis*. En darrer lloc, per l'edat s'ha utilitzat l'*ANOVA d'un factor*, tot i no complir el supòsit de normalitat, ja que els grups estan distribuïts de forma similar i tenim una mostra relativament gran. Les comparacions per parelles s'han fet seguint el *procediment de Tukey*. Per analitzar les diferències per edat en cada subíndex de la prova s'ha utilitzat l'*ANOVA de Welch*, amb la comparació post-hoc a través de la prova de *Games-Howell*, atès que no s'ha complert el supòsit d'igualtat de variàncies.

Per poder crear una taula amb *dades normatives*, en primer lloc s'han assignat els rangs percentils a les puntuacions directes en funció del lloc que ocupaven dins de la distribució. A continuació aquests rangs s'han convertit en puntuacions escalars (PE) amb un rang de 2 a 18. Aquesta transformació de les puntuacions directes crea una distribució normal en

què la mitjana és 10 i la desviació típica és 3. Per ajustar aquesta puntuació, segons el nivell d'escolarització, s'ha aplicat una següent *equació de regressió* (Mungas, Marshall, Weldon, Haan, & Reed, 1996; Jordi Peña-Casanova et al., 2009): $PE_{EE} = PEE - (\beta * [\text{Educació} - 12])$. El motiu d'elecció d'aquesta fórmula és perquè tal com assenyalen els autors ofereix una bona distribució i s'ha utilitzat en nombrosos estudis de baremació. El valor obtingut s'ha truncat al nombre enter immediatament inferior.

Estudi 3. Disseny de proves d'avaluació neuropsicològica per al seguiment del deteriorament cognitiu en l'envelliment

En el tercer estudi hem volgut crear, validar i normalitzar noves proves d'avaluació neuropsicològica per tal d'afavorir la detecció i fer un seguiment evolutiu, tant en el procés d'envelliment com en el deteriorament cognitiu.

6.3.1. Disseny

Aquest estudi ha tingut una part d'innovació i de creació de proves d'avaluació neuropsicològica, i posteriorment, s'han obtingut les dades descriptives, en format d'estudi transversal, per tal d'establir puntuacions normalitzades per a la població general.

6.3.2. Marc de recollida de dades i participants

En aquesta part de la investigació han participat les mateixes 250 persones d'entre 40 i 89 anys, de l'estudi 2. Per conèixer el disseny de l'estudi i els criteris d'inclusió i exclusió, revisar els apartats 6.2.1 i 6.2.2.

6.3.3. Variables i instruments

En aquest estudi s'han revisat proves d'avaluació neuropsicològica de les quals no es disposaven barems en la població espanyola. S'ha comparat el rendiment d'aquestes amb

d'altres proves ja establertes dins de l'exploració neuropsicològica habitual i, a més a més, s'ha dissenyat un nou test de denominació.

Proves d'avaluació i exploració neuropsicològica habitual

Test de Denominació de Boston (Kaplan et al., 1983). Aquesta prova consisteix en denominar 60 imatges que varien des d'elements comuns i d'alta freqüència d'ús en la llengua, com un "arbre" o un "llapis" al principi de la prova, fins a elements complexos i d'ús poc freqüent, com "esfinx" que és un dels darrers elements. Els barems utilitzats són els d'Aranciva et al., 2012. S'han acceptat les respostes en l'idioma de preferència de l'avaluat (català o castellà). S'han recollit les dades sobre les puntuacions totals i el percentatge d'encert a cada ítem.

Fluència amb consigna fonètica (Artiola i Fortuny, Romo, Heaton, & Pardee, 1999). És un test de velocitat cognitiva i funcionament frontal en què se sol·licita als pacients que diguin noms comuns que comencin per una lletra determinada, en aquest cas, la "P". No estan permesos els noms propis ni les paraules amb la mateixa arrel. Els barems utilitzats són els proposats per Peña-Casanova et al., 2009. S'ha permès realitzar la prova en l'idioma de preferència del participant, mantenint-lo durant tota l'aplicació i s'ha recollit la puntuació total obtinguda.

Fluència amb consigna semàntica (Peña-Casanova, 1991). En aquesta prova de fluïdesa verbal es demana als participants que generin tantes paraules com sigui possible dins d'una categoria semàntica, en aquest cas, animals. Els barems en què es basa la correcció són els de Peña-Casanova et al., 2009. La prova s'ha realitzat en l'idioma de preferència si bé era condició mantenir-lo durant tota l'aplicació. Per a l'anàlisi s'ha tingut en compte la puntuació total.

Qüestionari de Reserva Cognitiva (Rami et al., 2011). És un qüestionari fàcil i ràpid d'administrar que ofereix informació sobre el frau de reserva cognitiva registrant dades sobre els anys d'escolaritat, l'ocupació professional, les aficions, la formació musical o els idiomes, entre d'altres. Per a l'obtenció de la puntuació total se sumen els resultats de cada ítem sent el màxim de 25 punts. Les dades normatives, i segons les quals hem definit una de les **variables** dependents, indiquen que una puntuació igual o inferior a 6 punts situaria la reserva cognitiva en un rang inferior; entre 7 i 9 la situaria en un nivell mig-baix; entre 10 i 14 punts es consideraria mig-alt; i aquelles puntuacions iguals o superiors a 15 es classificarien com una reserva cognitiva superior.

Proves d'avaluació no baremades en la població espanyola

Fluència alternant (Costa et al., 2014; Downes, Sharp, Costall, Sagar, & Howe, 1993). Avalua la flexibilitat cognitiva demanant evocar durant un minut i de forma alternada paraules en una categoria fonètica (que comencin per la lletra “r”) i en categoria semàntica (peces de roba). Es permet respondre tant en català com en castellà, sempre que es mantingui la mateixa llengua per tota la prova.

Fluència d'acció (Perea, Ladera, & Rodriguez, 2005; Piatt, Fields, Paolo, & Tröster, 1999; Woods et al., 2005). Es demana als subjectes que diguin durant un minut el major nombre accions o “coses que es puguin fer”. Poden respondre aquesta prova segons el seu idioma de preferència, mantenint-lo durant tota la prova.

Nous instruments d'avaluació neuropsicològica

Test de Denominació de Sant Pau (TDSP) (Molins-Sauri, Casellas-Pujol, Grunden, Bruna-Rabassa, & García-Sánchez, 2018). Aquesta prova és una versió paral·lela d'una de les proves de denominació més utilitzades a nivell mundial, el *Test de Denominació de Boston* (BNT). L'estiu del 2017, a l'Hospital de Sant Pau es va desenvolupar una versió

paral·lela d'aquesta prova ja que s'havia detectat un important efecte d'aprenentatge. Es va analitzar el contingut de la prova original i es van dissenyar 60 imatges diferents a la versió original que mantenen les seves característiques de freqüència d'ús i el camp semàntic (figura 8, taula 13). La freqüència d'ús es va consultar al Llistat Total de freqüències de la RAE (s.d). A l'annex 4 es poden observar alguns dels dibuixos que s'han creat. S'han acceptat les respostes en l'idioma de preferència de l'avaluat (català o castellà) i s'han recollit la puntuació total i el percentatge d'encert a cada ítem.

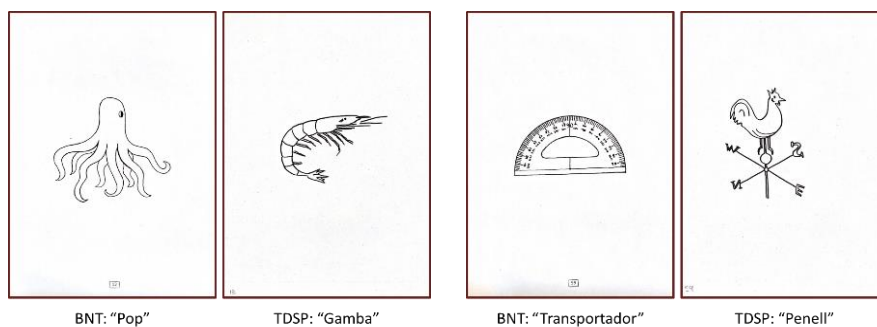


Figura 8. Exemple de dos ítems comparatius entre el BNT i el TDSP

Test dels quadrats (García-Sánchez et al., 2019). Es tracta d'una prova de llapis i paper que avalua el processament visueospacial i la velocitat perceptiva. La tasca consisteix en escollir entre 6 possibles quadrats (blanc, negre i quatre quadrats dividits per la meitat en blanc i negre en diferents orientacions) que són necessaris per formar els models proposats (veure Figura 9). Aquesta prova dura 4 minuts i les puntuacions que s'obtenen són el nombre d'encerts, d'errors, la puntuació final, que és la resta dels encerts menys els errors, i el temps total que es triga a resoldre en cas de finalitzar-la.

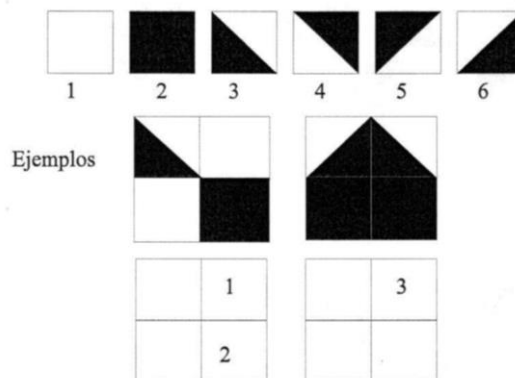


Figura 9. Exemple del Test dels Quadrats

Taula 13. Ítems del BNT i del TDSP que es relacionen per categoria semàntica i freqüència d'ús

Ítem	Objecte TDSP	Objecte BNT	Ítem	Ítem	Objecte TDSP	Objecte BNT	Ítem
1	armari	llit	1	31	hipopòtam	rinoceront	31
2	fulla	arbre	2	32	nous	gla	32
3	pinzell	llapis	3	33	cabana	igló	33
4	església	casa	4	34	crosses	xanques	34
5	campana	rellotge	5	35	dau	dominó	35
6	ganivet	tisores	6	36	palmera	cactus	36
7	raspall	pinta	7	37	ascensor	escala	37
8	papallona	flor	8	38	xilòfon	arpa	38
9	tornavís	martell	9	39	llitera	hamaca	39
10	dentífric	maquineta	10	40	cademat	pany	40
11	avioneta	helicòpter	11	41	estruç	pelicà	41
12	pal de fregar	escombra	12	42	microscopi	fonendoscopi	42
13	gamba	pop	13	43	aqüeducte	piràmide	43
14	albergínia	pastanaga	14	44	gàbia	morrió	44
15	pinça	perxa	15	45	sirena	unicorn	45
16	llitera	termòmetre	16	46	colador	embut	46
17	girafa	camell	17	47	trompeta	acordió	47
18	antifaç	màscara	18	48	fil	agulla	48
19	croissant	magdalena	19	49	tocador	espàrrec	49
20	balancí	banc	20	50	brúixola	compàs	50
21	porteria	raqueta	21	51	biberó	xumet	51
22	serp	cargol	22	52	faristol	trípode	52
23	oasi	volcà	23	53	canelobre	pergamí	53
24	estrella de mar	peix espasa	24	54	molinet	pinça	54
25	diana	dard	25	55	dolmen	esfinx	55
26	balsa	canoa	26	56	enclusa	jou	56
27	prismàtics	globus	27	57	mànega	regadora	57
28	castell	corona	28	58	rodet	paleta	58
29	ós rentador	castor	29	59	penell	transportador	59
30	violí	harmònica	30	60	zepelí	àbac	60

6.3.4. Procediment

Es van revisar les proves d'avaluació neuropsicològica de les quals no es disposava de barems actualitzats en població espanyola. Posteriorment, l'estiu del 2017, a l'Hospital de Sant Pau es va desenvolupar la versió paral·lela al *Test de Denominació de Boston*, creant 60 dibuixos que compartien categoria semàntica i freqüència d'ús de la paraula

amb la prova original. Finalment, es va incloure aquesta versió en el compendi de proves d'avaluació neuropsicològica que s'ha descrit en el punt anterior (BNT, fluències verbals, test dels quadrats i el qüestionari de reserva cognitiva). Per recollir les dades sociodemogràfiques es va emprar el mateix qüestionari que en l'estudi 2, atès que la mostra era la mateixa.

6.3.5. Anàlisi de dades

S'ha utilitzat la base de dades creada pel segon estudi. S'ha comprovat la normalitat de les dades a través de la prova de *Kolmogorov-Smirnov* per a mostres més grans de 50 persones.

Test de Denominació de Sant Pau

Per iniciar aquest apartat de l'estudi 3 s'ha analitzat la fiabilitat de la prova mitjançant l'*alpha de Cronbach*. Tanmateix s'ha utilitzat el *Coefficient de Correlació Intraclasse* per mesurar la concordança entre les dues proves (TDSP i BNT).

La comparació entre elles s'ha fet mitjançant *prova de Rangs amb Signe de Wilcoxon*, que s'utilitza per determinar si hi ha una diferència entre la mediana de les observacions aparellades o repetides. Els participants són els mateixos individus provats en dues ocasions.

S'ha utilitzat la *correlació parcial de Pearson* per definir la força de la relació lineal entre dues variables després de controlar els efectes d'una o més altres variables contínues (covariables).

També s'han comparat ítem per ítem el test original (BNT) amb el nou (TDSP) a través de la *prova de mostres repetides de McNemar*. S'ha utilitzat aquesta prova ja que es tracta

de comparar el percentatge d'encert en els ítems de les proves que s'han registrat de forma dicotòmica (encert-error).

Amb l'objectiu d'avaluar l'efecte d'algunes variables sociodemogràfiques s'han calculat els *coeficients de correlació* (r) i *determinació* (R^2) de les puntuacions brutes. També s'han estudiat les diferències entre grups en l'execució d'aquesta prova. Pel que fa al gènere, s'ha utilitzat la *U de Mann-Whitney*; en el cas del nivell d'escolarització i l'edat la comparativa s'ha fet a través de la prova *H de Kruskal Wallis*.

Per tal de crear les dades normatives i la posterior correcció per nivell educatiu, s'ha seguit el mateix procediment que en l'estudi 2 (*Normalització de la versió 8.1 del Montreal Cognitive Assessment*).

Fluències alternant i d'acció

S'ha utilitzat la *correlació d'Spearman* per mesurar la potència i la direcció de l'associació entre l'edat i el rendiment en les fluències alternant i d'acció.

S'ha fet la prova *H de Kruskal-Wallis* per determinar l'existència de diferències en el rendiment de les fluències entre els quatre grups d'edat dels participants. S'ha fet les comparacions per parelles seguint el procediment de Dunn (1964) amb la correcció de Bonferroni per a comparacions múltiples.

Per crear les dades normatives i la posterior correcció per nivell educatiu, s'ha seguit el mateix procediment que en l'estudi 2 (*Normalització de la versió 8.1 del Montreal Cognitive Assessment*).

Test dels quadrats

Per analitzar la fiabilitat d'aquesta prova nova d'avaluació neuropsicològica s'ha utilitzat l'*alpha de Cronbach*.

Amb l'objectiu d'avaluar l'efecte d'algunes variables sociodemogràfiques s'han calculat els *coeficients de correlació* (r) i *determinació* (R^2) de les puntuacions brutes.

S'han analitzat les diferències entre dos subgrups segons el seu rendiment cognitiu global a través de la prova estadística *t-Student per a mostres independents*.

També s'ha realitzat una anàlisi de la covariància (ANCOVA) per calcular l'efecte del rendiment cognitiu global en l'execució del Test dels quadrats després de controlar l'efecte de dues covariables (edat i nivell educatiu).

Per tal de crear les dades normatives i la posterior correcció per nivell educatiu, s'ha seguit el mateix procediment que en l'estudi 2 (*Normalització de la versió 8.1 del Montreal Cognitive Assessment*).

6.4. Consideracions ètiques

En relació a les implicacions ètiques, cal destacar que tots els participants d'aquesta investigació han signat el consentiment informat i s'ha seguit el protocol d'ètica de la Facultat de Psicologia, Ciències de l'Educació i l'Esport Blanquerna – URL. Tanmateix, han participat de forma voluntària i les seves dades s'han recollit de forma anònima. S'ha treballat per complir amb els següents principis ètics:

Hem seguit el principi de **No maleficència** pel que cap dels participants en sortís perjudicat. També hem complert amb el principi de **Beneficència** ja que la investigació busca fer el bé per a la gent gran, no només la que ha participat en l'estudi sinó també en l'enfocament dels resultats a la població general.

La nostra investigació també ha complert amb el principi d'**Autonomia**. Els investigadors han procurat garantir la comprensió i han fet rebre el consentiment informat (veure annex 3) als participants, on han pogut ratificar la seva participació a l'estudi i han rebut la

informació relativa a la mateixa. Aquest document es llegia i s'explicava als participants. D'aquesta manera si tenen qualsevol dubte sobre l'estudi ho han pogut consultar i se'ls ha donat les explicacions necessàries per tal que signessin el consentiment garantint que ho havien entès adequadament.

Així doncs, i complint amb el principi de **Confidencialitat**, la informació obtinguda a través dels participants és estrictament confidencial i només ha estat i serà utilitzada per a aquesta investigació tal i com dictamina el Real Decret 1720/2007, pel que s'aproven el Reglament del desenvolupament de la Llei Orgànica 15/1999, de protecció de dades de caràcter personal. Les dades s'han identificat amb un codi per assegurar-nos de la seva confidencialitat.

En darrer lloc, aquest projecte ha complert amb el principi ètic de **Justícia**, no s'ha discriminat a cap persona per motius de raça, sexe, estatus social, entre d'altres.

7. RESULTATS

7.1. Estudi 1. Comparació de la sensibilitat i especificitat de tres proves d'screening cognitiu per a la detecció precoç del deteriorament cognitiu i la malaltia d'Alzheimer

7.1.1. Dades descriptives

7.1.2. Diferències entre les proves d'screening

7.1.3. Anàlisi Discriminant de pertinença a un grup diagnòstic

7.1.4. Sensibilitat i especificitat de les tres proves d'screening

7.2. Estudi 2. Seguiment del deteriorament cognitiu en el procés d'envelliment

7.2.1. Dades descriptives

7.2.2. Seguiment del rendiment atencional i la velocitat de processament en l'envelliment

7.2.3. Normalització de la versió 8.1. del Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

7.3. Estudi 3. Disseny de proves d'avaluació neuropsicològica per al seguiment del deteriorament cognitiu en l'envelliment

7.3.1. Test de Denominació de Sant Pau

7.3.2. Fluència alternant i d'acció

7.3.3. Test dels Quadrats

7. RESULTATS

A continuació s'exposen els resultats obtinguts per a cada un dels estudis que conformen aquesta tesi doctoral i la seva anàlisi estadística que s'ha dut a terme mitjançant el paquet estadístic SPSS 25.0 per a Windows. En totes les anàlisis s'ha considerat estadísticament significatius els valors $p < .05$.

7.1. Estudi 1. Comparació de la sensibilitat i especificitat de tres proves d'screening cognitiu per a la detecció precoç del deteriorament cognitiu i la malaltia d'Alzheimer

7.1.1. Dades descriptives

Estudi de les dades sociodemogràfiques i clíniques de la mostra

La mostra inicial està formada per 126 persones. Les edats dels participants en l'estudi oscil·len entre els 42 i els 89 anys, amb una mitjana de 73,14 anys ($DS = 8,57$). A la figura 10 es pot observar la distribució segons l'edat.

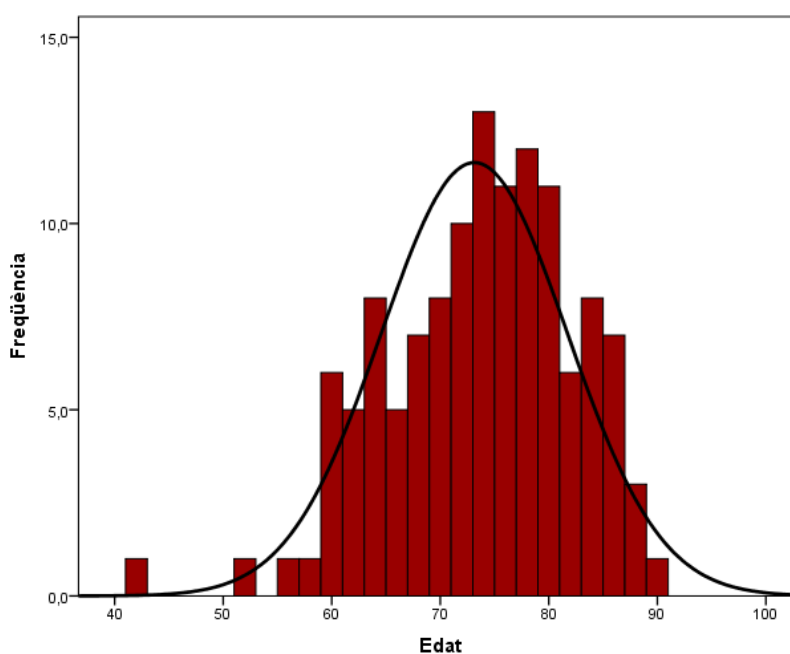


Figura 10. Distribució de les edats dels participants i freqüència que representen del total

La mostra general està formada per un 54,8% d'homes (69) i un 45,2% (57) de dones, tal i com es pot veure a la figura 11.

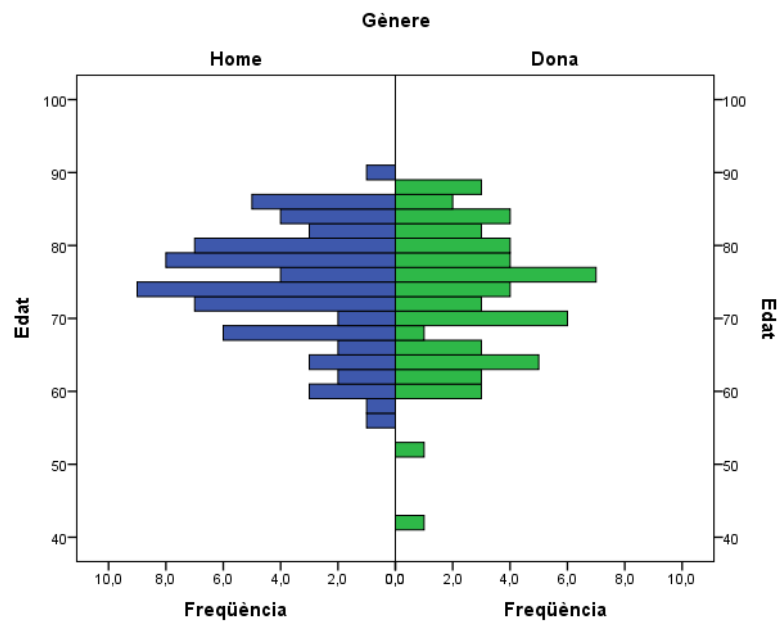


Figura 11. Piràmide poblacional de la mostra global de l'estudi

En relació al nivell d'escolaritat, els participants tenen majoritàriament estudis primaris (44,4%), seguit per secundaris (31,7%), amb un nivell inferior de persones amb estudis universitaris o superiors (23,8%), sent de $11,33 \pm 3,96$ anys d'escolarització de mitjana. A la taula 14 es presenten les dades sociodemogràfiques de la mostra, que ens indiquen que la majoria tenen estudis formals.

Taula 14. Característiques demogràfiques de la mostra global de l'estudi

Variable	n	%
<i>Gènere</i>	126	
<i>Home</i>	69	54,8
<i>Dona</i>	57	45,2
<i>Nivell educatiu</i>		
<i>Bàsics</i>	56	44,4
<i>Secundaris</i>	40	31,7
<i>Universitaris</i>	30	23,8

Nota: n: nombre de persones

Pel que fa a les dades clíniques (taula 15), un 69,3% no presenta antecedents familiars d'interès. El 30,7% restant presenta almenys un antecedent familiar de deteriorament cognitiu. D'aquests, un 22,5% ha referit que l'antecedent és de Malaltia d'Alzheimer en algun dels seus progenitors, un 7,9% en germans i un 2,9% en tiets o altres familiars. Tot i així, no hi ha relació significativa entre l'antecedent i el diagnòstic actual dels participants ($p = .139$).

Respecte els antecedents personals (veure taula 15 i figura 12), només un 20,5% no presenta cap factor de risc, mentre que el 79,5% restant té entre una i tres patologies mèdiques d'interès per a la investigació (hipertensió, dislipèmia, diabetis, trastorn de l'estat d'ànim). Concretament, veiem que el factor de risc més prevalent és la hipertensió amb un 51,3% de la prevalença, seguida per la dislipèmia que afecta un 49,6% de la mostra. Fent referència als tractaments farmacològics, només un 12,8% no prenia medicació en el moment de l'exploració. La resta de participants han referit prendre diversos tipus de fàrmacs entre els quals cal destacar els antiagregants, antihipertensius, antidiabètics, hipolipemiants, antidepressius o ansiolítics.

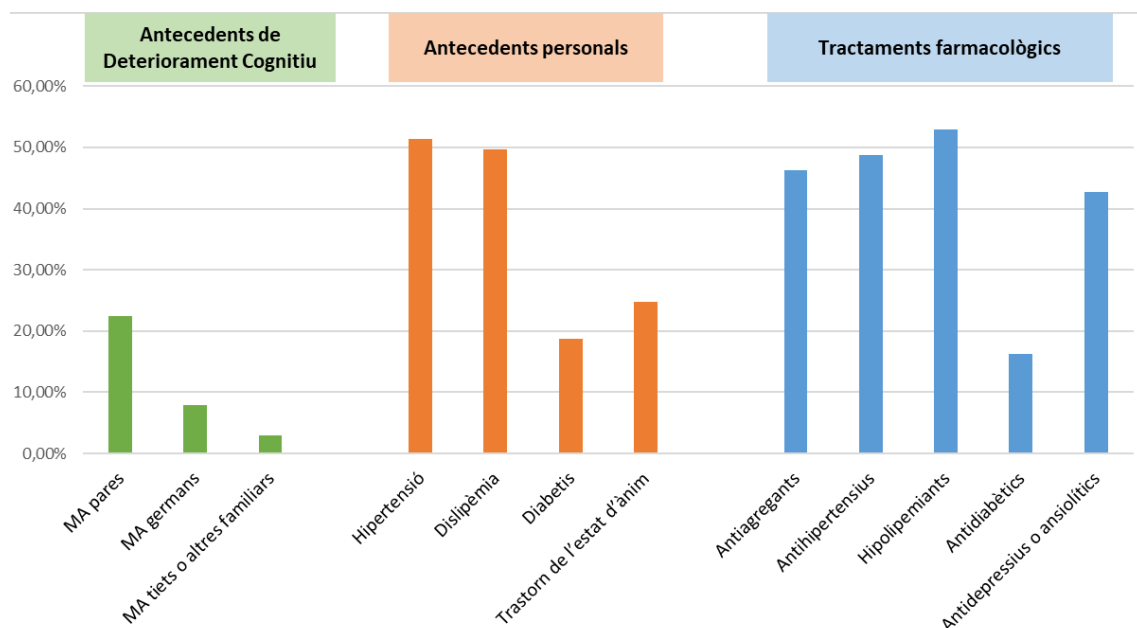


Figura 12. Gràfic percentual dels antecedents de deteriorament cognitiu, personals i tractaments farmacològics de la mostra

Taula 15. *Característiques clíniques de la mostra global de l'estudi*

Variable	n	%
<i>Antecedents familiars (presència)</i>		
MA pares	28	22,5%
MA germans	10	7,9%
MA tiets o altres familiars	4	2,9%
<i>Antecedents personals</i>		
<i>Hipertensió</i>	65	51,3%
<i>Dislipèmia</i>	62	49,6%
<i>Diabetis</i>	24	18,8%
<i>Trastorn de l'estat d'ànim</i>	31	24,8%
<i>Tractaments farmacològics</i>		
<i>Antiagregants</i>	58	46,2%
<i>Antihipertensius</i>	61	48,7%
<i>Hipolipemians</i>	67	53%
<i>Antidiabètics</i>	20	16,2%
<i>Antidepressius o ansiolítics</i>	54	42,7%

Nota: n: nombre de persones

A continuació destaquem les dades de la mostra en relació a les puntuacions totals de les tres proves d'screening administrades (taula 16), així com els seus ítems (taula 17) en termes de mitjanes, desviacions típiques i rangs. Les línies verticals de la Figura 13 indiquen els valors estimats a nivell poblacional amb un interval de confiança del 95%. Aquestes dades s'han d'interpretar amb cautela donada l'heterogeneïtat de la mostra i la presència de diferents grups diagnòstics que revisarem seguidament.

Taula 16. *Dades descriptives dels totals de les proves d'screening*

Variable	Mitjana	Desviació típica	Rang
<i>Mini-Mental State Examination</i>	25,90	3,38	12-30
<i>Montreal Cognitive Assessment</i>	20,37	4,91	3-29
<i>Parkinson Disease – Cognitive Rating Scale</i>	73,96	17,88	20-118
<i>Índex Subcortical</i>	48,62	15,52	5-91
<i>Índex Cortical</i>	25,45	3,94	13-30

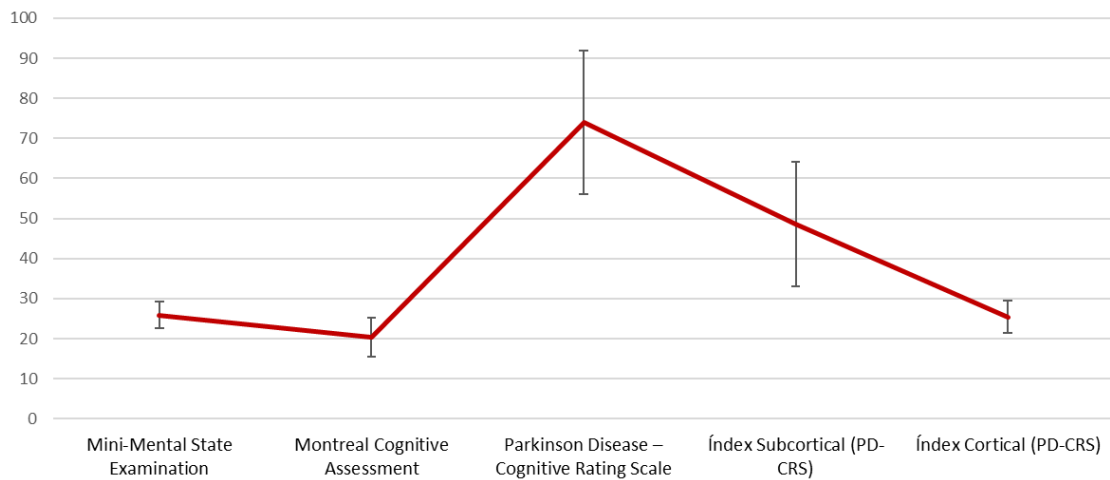


Figura 13. Gràfic de les tendències de puntuació mitjana global de les proves d'screening

Taula 17. Dades descriptives dels ítems de les proves d'screening

Variable	Mitjana	Desviació típica	Rang
<i>MMSE</i>			
Orientació Temporal	4,33	1,09	0-5
Orientació espacial	4,76	0,68	0-5
Memòria immediata	2,95	0,28	1-3
Atenció	3,77	1,48	0-5
Memòria diferida	1,34	1,01	0-3
Repetició	0,99	0,09	0-1
Denominació	1,99	0,09	1-2
Ordre	2,92	0,33	1-3
Lectura	1,03	0,25	1-3
Espectura	0,96	0,20	0-1
Dibuix	0,85	0,36	0-1
<i>MoCA</i>			
Visuoespacial-executiu	3,60	1,42	0-5
Denominació	2,79	0,52	0-3
Atenció	4,75	1,49	0-6
Llenguatge	2,08	0,97	0-3
Abstracció	1,21	0,85	0-2
Memòria diferida	0,66	1,07	0-4
Orientació	5,33	1,18	0-6

PD-CRS

Índex Subcortical

Aprenentatge	6,04	1,74	2-10
Atenció mantinguda	6,89	2,52	0-10
Working Memory	4,73	2,19	0-9
Dibuix espontani	7,99	2,15	1-10
Memòria diferida	2,08	2,20	0-8
Fluència alternant	7,27	3,35	2-16
Fluència d'acció	10,63	4,78	2-28

Índex Cortical

Denominació	16,28	1,74	5-20
Còpia dibuix	9,26	1,25	4-10

Estudi de les dades sociodemogràfiques i clíniques dels grups d'estudi

La mostra s'ha distribuït en 4 grups constituïts per 43 persones amb a-DCL domini únic (34,9%), 32 amb a-DCL domini múltiple (25,4%), 23 afectats per malaltia d'Alzheimer en estadi inicial (18,3%) i 27 persones cognitivament sanes (21,4%) que van actuar com a grup control. A la taula 18 podem observar les seves característiques sociodemogràfiques i algunes de les variables clíniques recollides *ad-hoc*. No s'han observat diferències entre els grups d'estudi ni en relació a l'edat o al nivell cultural, ni als factors de risc cardiovascular i als tractaments farmacològics.

Taula 18. Característiques clíniques i demogràfiques de la mostra dividida per subgrups diagnòstics

	a-DCL DU (n=43)	a-DCL DM (n=32)	MA (n=23)	CS (n=27)	p-valor
<i>Edat</i>	72,19 ± 8,33	72,63 ± 10,02	77,04 ± 7,06	71,93 ± 7,71	.112
<i>(Rang)</i>	(42-87)	(51-86)	(62-89)	(60-85)	
<i>Gènere (% homes)</i>	65,9%	43,8%	56,5%	52%	.233
<i>Nivell d'estudis</i>					.340
<i>Bàsics (%)</i>	36,4%	43,8%	65,2%	40,7%	NA
<i>Secundaris (%)</i>	40,9%	28,1%	21,7%	29,6%	NA
<i>Universitaris (%)</i>	22,7%	28,1%	13%	29,6%	NA
<i>Diabetis (% sí)</i>	23,8%	20%	9,5%	16,7%	.578
<i>HTA (% sí)</i>	57,1%	43,3%	52,4%	50%	.714
<i>Dislipèmia (% sí)</i>	42,9%	50%	66,7%	45,8%	.341
<i>Tr. estat d'ànim (% sí)</i>	21,4%	26,7%	28,6%	25%	.925
<i>Antidiabètic (% sí)</i>	23,8%	19,4%	4,8%	8,7%	.173
<i>Antiagregant (% sí)</i>	38,1%	64,5%	42,9%	39,1%	.119
<i>Antihipertensiu (% sí)</i>	47,6%	45,2%	52,4%	52,2%	.940
<i>Hipolipemiant (% sí)</i>	47,6%	58,1%	71,4%	39,1%	.142
<i>Psicotròpic (% sí)</i>	28,6%	58,1%	42,9%	47,8%	.083

Nota: Els valors estan expressats com la mitjana ± DS o bé el percentatge de subjectes.

a-DCL DU: a-DCL domini únic; a-DCL DM: a-DCL domini múltiple; MA: malaltia d'Alzheimer; CS: cognitivament sanes; HTA: hipertensió arterial; NA: no aplica.

Les 43 persones que conformen el grup a-DCL domini únic tenen una mitjana d'edat de 72,19 anys amb una DS de 8,33. Un 65,9% d'aquest grup són homes i un 40,9% tenen estudis secundaris. De la figura 14, destaquem que un 57,1% d'aquest conjunt presenta hipertensió arterial i un 42,9% dislipèmia. Per aquest motiu, un 47,6% està en tractament amb antihipertensius i hipolipemians.

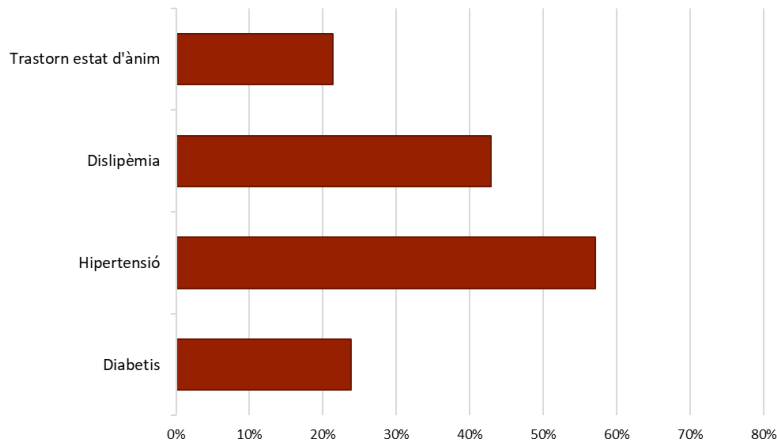


Figura 14. Factors de risc del grup format per 43 persones amb Deteriorament Cognitiu Lleu subtipus amnèsic únic domini.

El grup amb deteriorament cognitiu lleu amnèsic amb múltiples dominis afectats presenta unes característiques sociodemogràfiques molt semblants al grup a-DCL domini únic. La mitjana d'edat és de 72,63 anys amb una DS de 10,02 i un 43,8% de la mostra són homes. En aquest grup, observant la figura 15, destaquem que la meitat tenen dislipèmia i un 43,3% hipertensió.

A més a més, un 58% està en tractament amb hipolipemians i un 45,2% amb antihipertensius. A aquests fàrmacs se'ls afegeix que un 64,5% pren antiagregants ja que el deteriorament cognitiu de tipus múltiple domini es relaciona amb la patologia cerebrovascular amb afectació subcortical.

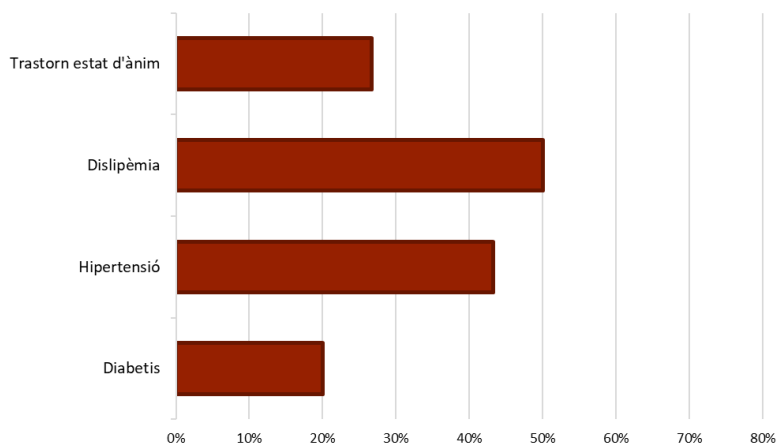


Figura 15. Factors de risc del grup format per 32 persones amb Deteriorament Cognitiu Lleu subtipus amnèsic múltiple domini.

Les persones amb Malaltia d'Alzheimer tenen una mitjana d'edat superior, de $77,04 \pm 7,06$ anys. En aquest grup un 56,5% són homes. Tal i com es veu en la figura 16, més de la meitat presenten hipertensió i més d'un 66% dislipèmia i en un 28% es detecta un trastorn de l'estat d'ànim, podent ser ansietat o depressió.

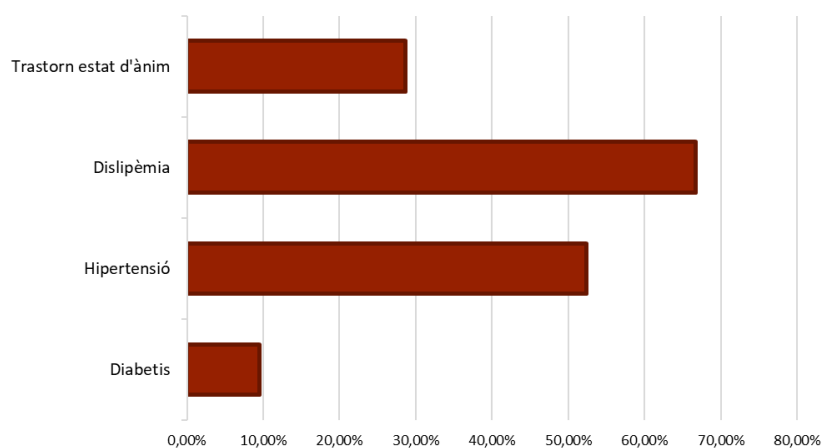


Figura 16. Factors de risc del grup format per 23 persones amb malaltia d'Alzheimer.

Els participants cognitivament sans conformen el grup més jove, amb una mitjana d'edat de 71,93 anys amb una DS de 7,71, en aquest cas, un 52% són homes. També observem en la figura 17 una prevalença del 50% d'hipertensió, seguida per un 45,8% de dislipèmia.

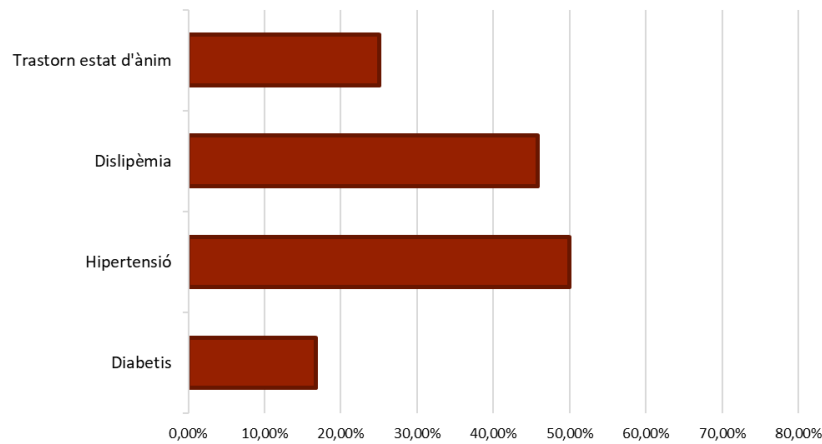


Figura 17. Factors de risc del grup format per 27 persones cognitivament sanes.

A la figura 18 podem veure les tendències grupals en sobre els factors de risc cardiovascular, conclouent que la hipertensió i la dislipèmia són els més generalitzats en el conjunt de la mostra.

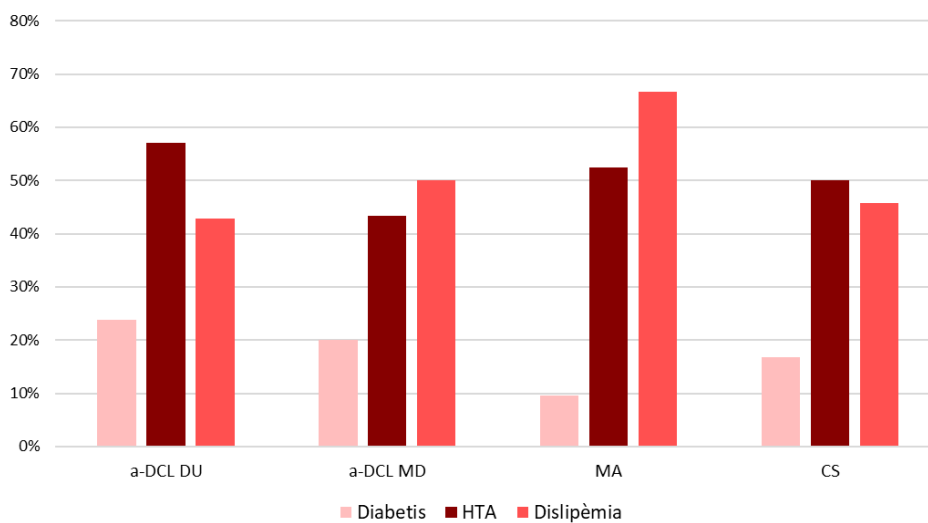


Figura 18. Factors de risc cardiovascular de la mostra

Pel que fa a les exploracions amb ressonància magnètica, s'ha realitzat un contrast d'hipòtesi amb la prova de **Chi-Quadrat de contingència o independència** per tal de conèixer l'existència d'una hipotètica relació entre les troballes en la neuroimatge i el grup diagnòstic.

S'obté una interacció significativa entre el nivell d'atròfia cortical i el subgrup de diagnòstic ($\chi^2 (9) = 21,889; p = .009$) (Figura 19). L'associació entre les dues variables

és moderadament forta, $\phi_c = 0.28$; $p = .009$. No s'ha detectat cap altra relació significativa entre els grups i els nivells de leucoaraiosi o malaltia de petit vas.

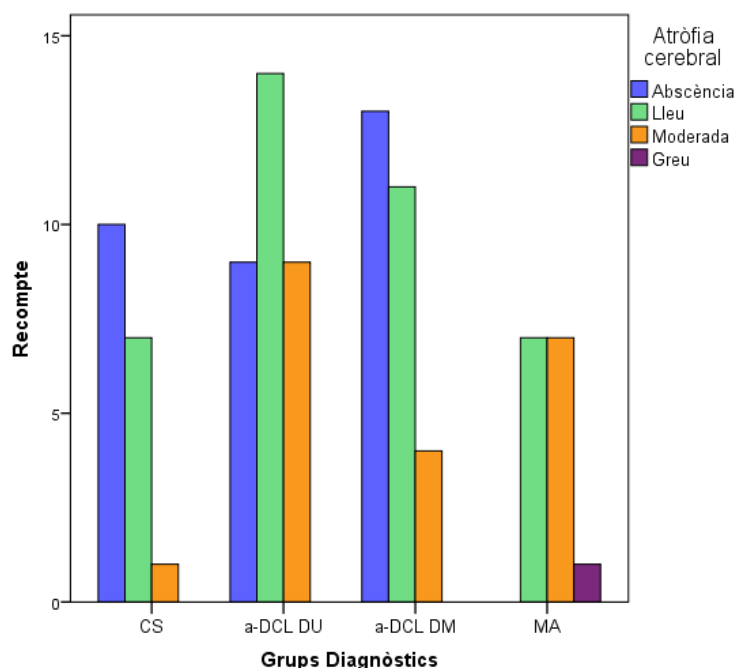


Figura 19. Gràfic de barres agrupades de la relació entre el nivell d'atròfia cerebral i el diagnòstic clínic.

7.1.2. Diferències entre les proves d'screening

En primer lloc s'ha realitzat una prova **H de Kruskal-Wallis** per determinar les diferències en les puntuacions del MMSE, MoCA i PD-CRS entre els grups d'edat i nivell d'escolaritat. S'ha calculat el tamany de l'efecte per a aquesta prova (ϵ^2) per verificar la magnitud de les diferències.

Pel que fa a l'edat, s'han detectat diferències estadísticament significatives entre les medianes de tots els grups en el MMSE [$\chi^2(3) = 15,905$, $p = .001$, $\epsilon^2 = .13$], el MoCA [$\chi^2(3) = 20,917$, $p < .001$, $\epsilon^2 = .17$] i la PD-CRS [$\chi^2(3) = 24,369$, $p < .001$, $\epsilon^2 = .20$].

Les comparacions post-hoc (*pairwise*) s'han dut a terme mitjançant el procediment de Dunn (1964) amb una correcció de Bonferroni per a comparacions múltiples. Es presenten els valors p ajustats (taula 19).

Aquesta anàlisi ha revelat diferències estadísticament significatives en la puntuació del MMSE entre els grups de menor edat (Mdn₅₀₋₅₉ = 29; Mdn₆₀₋₆₉ = 28) en comparació amb els majors de 80 anys (Mdn₈₀₋₈₉ = 25) ($p = .034$ i $p = .003$ respectivament). No s'han obtingut altres diferències en aquesta prova a partir dels 70 anys ni entre cap altre grup d'edat. Succeeix de forma similar en la puntuació total del MoCA on el grup major de 80 anys (Mdn₈₀₋₈₉ = 18) ha obtingut un rendiment significativament pitjor en comparació amb tots els altres grups (Mdn₅₀₋₅₉ = 24; Mdn₆₀₋₆₉ = 23; Mdn₇₀₋₇₉ = 21) amb valors $p < .04$ en tots els casos. No es troben diferències entre cap altre grup d'edat. Les puntuacions de la PD-CRS també difereixen de forma significativa a partir dels 80 anys (Mdn₈₀₋₈₉ = 63), sent menor el rendiment per part d'aquest grup enfront de les persones més joves (Mdn₅₀₋₅₉ = 87; Mdn₆₀₋₆₉ = 82.50) ($p < .01$). Tanmateix, s'obtenen diferències entre el grup de 60-69 anys i el de 70-79 anys ($p = .009$).

Taula 19. Comparacions post-hoc de les proves d'screening entre grups d'edat amb la correcció de Bonferroni per a comparacions múltiples

MMSE		Comparació post-hoc amb la correcció de Bonferroni		
Grup	Mediana	60-69	70-79	80-89
50-59	29.00	.349	.461	.034*
60-69	28.00		.542	.003**
70-79	27.00			.014*
80-89	25.00			
MoCA		60-69	70-79	80-89
50-59	24.00	.916	.152	.004**
60-69	23.00		.646	.001**
70-79	21.00			.040*
80-89	18.00			
PD-CRS (TS)		60-69	70-79	80-89
50-59	87.00	.281	.054	.006**
60-69	82.50		.009**	.0001***
70-79	72.00			.667
80-89	63.00			

Nota: MMSE: Mini-Mental State Examination, MoCA: Montreal Cognitive Assessment; PD-CRS: Parkinson Disease Cognitive Rating Scale; TS: Puntuació total; * $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$

Pel que fa al nivell d'escolaritat (estudis primaris, secundaris o superiors), s'han detectat diferències estadísticament significatives entre les medianes de tots els grups en el MMSE [$\chi^2 (2) = 22,641, p < .0001, \varepsilon^2 = .18$], el MoCA [$\chi^2 (2) = 21,652, p < .0001, \varepsilon^2 = .17$] i la PD-CRS [$\chi^2 (3) = 14,159, p = .001, \varepsilon^2 = .11$].

Les comparacions post-hoc (*pairwise*) s'han dut a terme mitjançant el procediment de Dunn (1964) amb una correcció de Bonferroni per a comparacions múltiples. A continuació es presenten els valors *p* ajustats (taula 20).

Aquesta anàlisi ha posat de manifest diferències estadísticament significatives en la puntuació del MMSE entre el grup amb menor nivell d'escolarització (Mdn = 25.50) i les persones amb estudis secundaris (Mdn = 27; $p = .005$) i superiors (Mdn = 28; $p < .0001$). Entre aquests grups també s'obtenen diferències en el MoCA (primaris-secundaris, $p = .018$ i primaris-superiors, $p < .0001$). En el cas de la PD-CRS només s'obtenen puntuacions significativament diferents en comparar el menor nivell d'escolarització amb el major ($p = .001$).

Taula 20. Comparacions post-hoc de les proves d'*screening* entre grups segons escolarització amb la correcció de Bonferroni per a comparacions múltiples

Grup	MMSE Mediana	Comparació post-hoc amb la correcció de Bonferroni	
		Secundaris	Superiors
Primaris	25.20	.005	.0001***
Secundaris	27.00		.413
Superiors	28.00		
MoCA		Secundaris	Superiors
Primaris	21.00	.018*	.0001***
Secundaris	21.50		.184
Superiors	24.00		
PD-CRS (TS)		Secundaris	Superiors
Primaris	72.00	.091	.001**
Secundaris	73.50		.332
Superiors	83.50		

Nota: MMSE: Mini-Mental State Examination, MoCA: Montreal Cognitive Assessment; PD-CRS: Parkinson Disease Cognitive Rating Scale; TS: Puntuació total

* $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$

Un cop definides les característiques i conegudes les diferències entre les proves segons variables sociodemogràfiques (edat i nivell d'escolarització), es mostren les dades clíniques de les proves d'screening cognitiu de cadascun dels grups d'estudi (segons diagnòstic clínic) amb la finalitat de conèixer el perfil de cada grup (taula 21).

Taula 21. Dades descriptives dels totals per subgrups diagnòstics de les proves d'screening

Variable	a-DCL DU	a-DCL DM	MA	CS	p-valor
<i>Mini-Mental State Examination</i>					
Mediana	28,00	26,00	23,00	28,00	.001**
Mitjana	27,27	26,16	21,26	27,30	
Desviació Típica	1,91	2,30	4,22	1,77	
Rang	23-30	21-30	12-27	24-30	
<i>Montreal Cognitive Assessment</i>					
Mediana	22,00	20,50	15,00	23,00	.001**
Mitjana	22,11	20,38	13,70	23,22	
Desviació Típica	2,40	3,65	5,94	2,75	
Rang	17-27	11-29	3-24	16-28	
<i>Parkinson Disease – Cognitive Rating Scale</i>					
<i>Total</i>					
Mediana	78,00	73,00	52,00	86,50	.001**
Mitjana	78,28	73,06	50,39	88,77	
Desviació Típica	12,56	13,38	13,70	12,17	
Rang	54-118	51-113	20-81	61-111	
<i>Índex Subcortical</i>					
Mediana	50,00	48,00	29,00	62,00	.001**
Mitjana	51,65	48,19	29,04	61,46	
Desviació Típica	11,96	11,93	11,16	10,89	
Rang	28-91	26-83	5-55	40-83	
<i>Índex Cortical</i>					
Mediana	28,00	25,00	22,00	28,50	.001**
Mitjana	26,93	24,91	21,35	27,31	
Desviació Típica	2,54	3,72	4,26	3,07	
Rang	21-30	13-30	14-30	20-30	

Nota: *a-DCL DU*: DCL de tipus amnèsic Únic Domini; *a-DCL DM*: DCL de tipus amnèsic Múltiple Domini; *MA*: Malaltia d'Alzheimer; *CS*: Cognitivament Sans

* $p < .05$; ** $p < .01$

S'ha fet una prova **H de Kruskal-Wallis** per determinar les diferències en les puntuacions del MMSE, MoCA i PD-CRS entre els quatre grups de participants (taula 21). De forma addicional s'ha calculat el tamany de l'efecte per a aquesta prova (ε^2) per verificar la magnitud de les diferències. La mediana de les puntuacions del MMSE ha estat significativament diferent entre els grups [$\chi^2 (3) = 41,057, p < .001, \varepsilon^2 = .33$]. El mateix succeeix amb les puntuacions del MoCA [$\chi^2 (3) = 46,214, p < .001, \varepsilon^2 = .37$]. També s'han detectat diferències en la puntuació total de la PD-CRS [$\chi^2 (3) = 56,863, p < .001, \varepsilon^2 = .46$], l'índex cortical [$\chi^2 (3) = 34,095, p < .001, \varepsilon^2 = .27$] i el subcortical d'aquesta prova [$\chi^2 (3) = 53,831, p < .001, \varepsilon^2 = .43$].

Les comparacions post-hoc (*pairwise*) s'han dut a terme mitjançant el procediment de Dunn (1964) amb una correcció de Bonferroni per a comparacions múltiples. A continuació es presenten els valors p ajustats. Aquesta anàlisi ha revelat diferències estadísticament significatives en la puntuació total de la PD-CRS (TS) i la puntuació subcortical (SC) entre els Cognitivament Sans ($Mdn_{TS} = 86,50; Mdn_{SC} = 62$) i els participants DCL de tipus amnèsic únic domini ($Mdn_{TS} = 78; Mdn_{SC} = 50$) ($p = .030$), conclouent així que la PD-CRS és l'única de les tres proves d'screening cognitiu capaç de diferenciar entre aquests grups.

A més a més, la puntuació total del MoCA ha estat l'única mesura que ha permès diferenciar entre els subgrups de DCL ($p = .027$), amb el grup a-DCL DU ($Mdn_{MoCA} = 22$) amb puntuacions significativament més elevades que el grup a-DCL DM ($Mdn_{MoCA} = 20,50$). Totes les proves de cribratge han mostrat diferències significatives ($p < .01$) al comparar el grup amb Alzheimer amb tots els altres grups, així com entre els grups CS i a-DCL DM (veure Taula 22 i Figura 20).

Taula 22. Comparacions post-hoc amb la correcció de Bonferroni per a comparacions múltiples

MMSE		Comparació post-hoc amb la correcció de Bonferroni		
Grup	Mediana	a-DCL DM	MA	CS
a-DCL DU	28.00	.283	.0005***	.991
a-DCL DM	26.00		.001**	.455
MA	23.00			.0001***
CS	28.00			
MoCA		a-DCL DM	MA	CS
a-DCL DU	22.00	.027*	.0001***	.927
a-DCL DM	20.50		.005**	.006**
MA	15.00			.0001***
CS	23.00			
PD-CRS (TS)		a-DCL DM	MA	CS
a-DCL DU	78.00	.177	.0001***	.030*
a-DCL DM	73.00		.0001***	.001**
MA	52.00			.0001***
CS	86.50			
PD-CRS (C)		a-DCL DM	MA	CS
a-DCL DU	28.00	.120	.0001***	.393
a-DCL DM	25.00		.047*	.025*
MA	22.00			.0001***
CS	28.50			
PD-CRS (SC)		a-DCL DM	MA	CS
a-DCL DU	50.00	.358	.0001***	.024*
a-DCL DM	48.00		.001***	.003**
MA	29.00			.001**
CS	62.00			

Nota: *MMSE*: Mini-Mental State Examination, *MoCA*: Montreal Cognitive Assessment; *PD-CRS*: Parkinson Disease Cognitive Rating Scale; *TS*: Puntuació total; *C*: Cortical; *SC*: Subcortical

* $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$

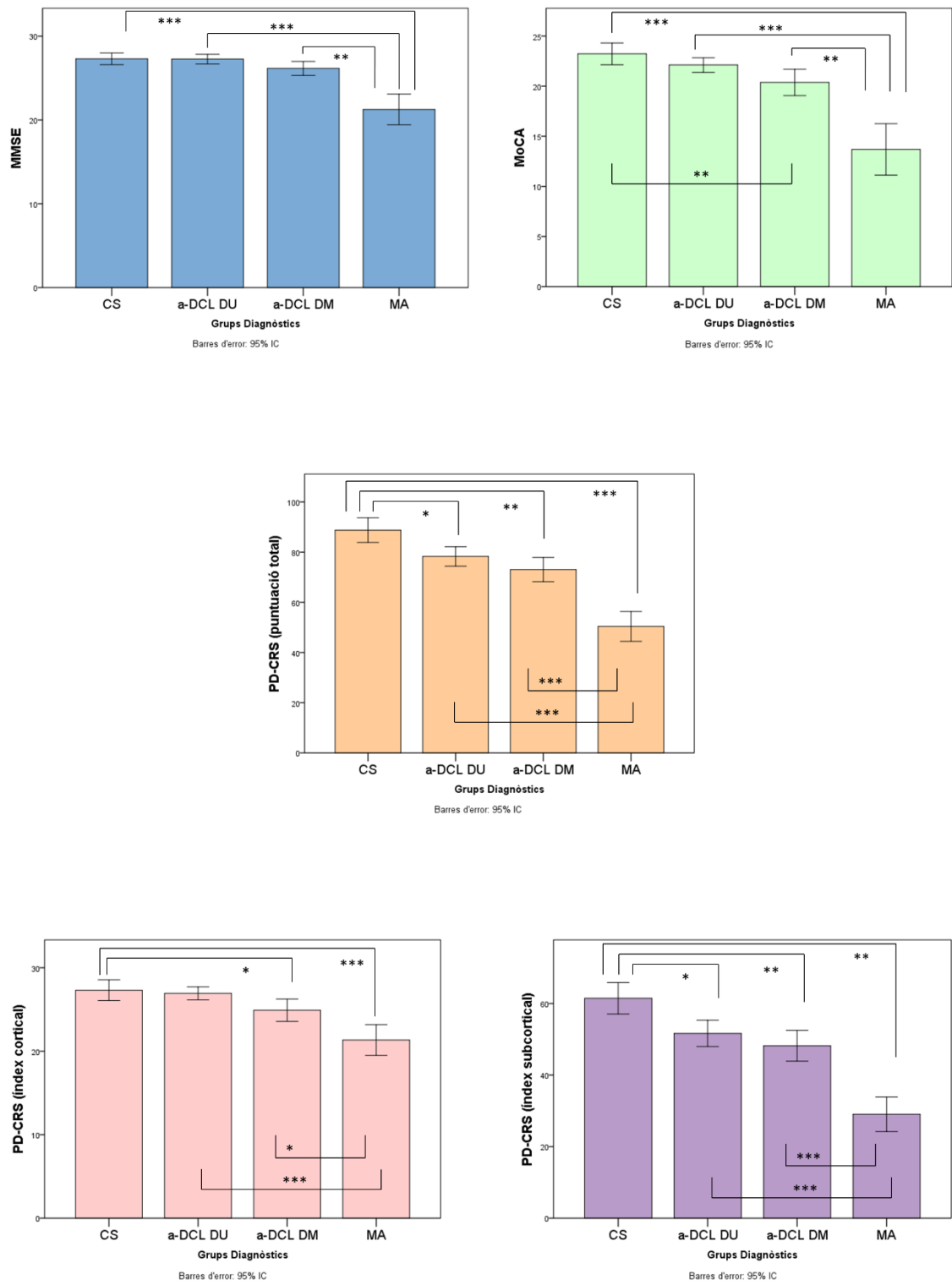


Figura 20. Conjunt de figures que mostren les diferències en les proves d'screening entre grups diagnòstics. Nota: * p < .05 ; ** p < .01 ; *** p < .001

7.1.3. Anàlisi Discriminant de pertinença a un grup diagnòstic

S'ha realitzat una **anàlisi discriminant** per predir si un pacient tenia DCL (subtipus amnèsic de domini únic o múltiple), MA o estava cognitivament intacte. Les variables predictores han estat les puntuacions totals del MMSE, el MoCA i la PD-CRS, així com les subescales corticals i subcorticals de la PD-CRS.

S'han obtingut diferències significatives entre les puntuacions mitjanes per a tots els predictors en l'anàlisi discriminant. Si bé els determinants del registre eren força similars, la prova M de Box ha indicat que el supòsit d'igualtat de matrius de covariància no es complia. No es considera de gran importància aquest problema donada la mida de la mostra.

La funció discriminant ha revelat una associació significativa entre tots els grups i els predictors, representant el 55% entre la variabilitat del grup, tot i que al realitzar una anàlisi més propera de la matriu de l'estructura s'han definit quatre coeficients significatius per ser els predictors més forts en l'assignació de grups. Aquests han estat les puntuacions totals de la PD-CRS (.879), el MoCA (.859), el MMSE (.809) i l'índex subcortical de la PD-CRS (.814). La validació creuada ha demostrat que el 60% de la mostra havia estat classificada correctament. Concretament, s'ha vist que el 72,10% dels casos marcats com a DCL amnèsic Domini Únic s'havien classificat adequadament, igual que el 70% dels individus classificats al grup de Malaltia d'Alzheimer i el 57,70% del grup cognitivament intacte.

Tenint en compte les anàlisis per passes (*stepwise*), els resultats indiquen que la puntuació total del MoCA i la PD-CRS ($\Lambda = 0,481, p < .001$) són les millors eines de cribratge per classificar grups segons el diagnòstic (Figura 21).

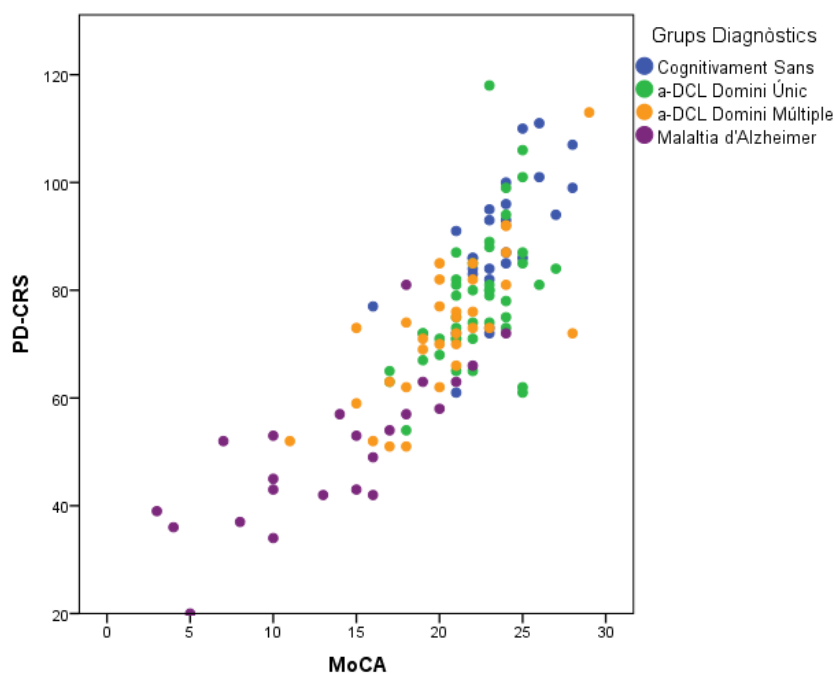


Figura 21. Gràfic de dispersió segons les puntuacions totals del MoCA i la PD-CRS distribuïdes segons els grups diagnòstics

Els resultats extrets a través de l'anàlisi discriminant indiquen que les proves que ofereixen un millor poder discriminatiu són la Parkinson Disease-Cognitive Rating Scale i el Montreal Cognitive Assessment, esdevenint les millors eines de cribratge cognitiu per fer un primer diagnòstic clínic orientatiu. D'aquesta manera es confirma la Hipòtesi 1.1, segons la qual el MMSE no és l'eina més efectiva per a la detecció precoç del deteriorament cognitiu.

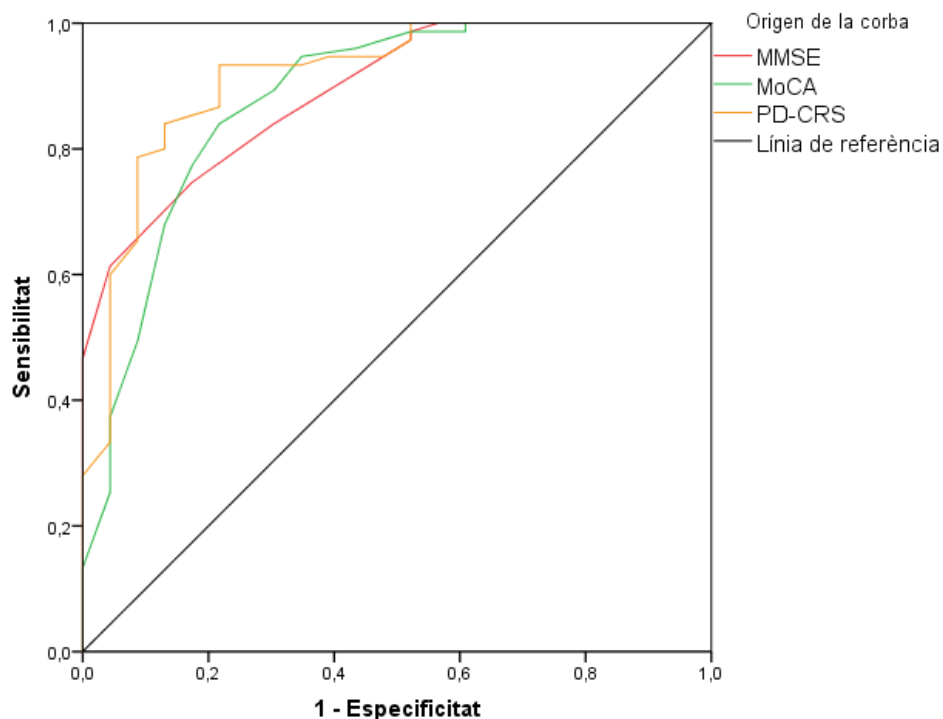
7.1.4. Sensibilitat i especificitat de les tres proves d'screening

S'ha emprat una anàlisi de corbes ROC per avaluar la precisió diagnòstica de cada eina d'screening (MMSE, MoCA, PD-CRS) per distingir el deteriorament cognitiu de l'envelliment normal, la malaltia d'Alzheimer del DCL i entre subtipus de deteriorament cognitiu lleu (únic o múltiple domini).

La precisió diagnòstica del MMSE, el MoCA i la PD-CRS ha estat elevada segons Hosmer, Lemeshow, & Sturdivant (2013) per a la diferenciació entre DCL i MA, amb

una àrea sota la corba (ASC) superior a 0,87 (figura 22) ($p < .001$). La puntuació total de la PD-CRS és la que millor discrimina amb una ASC de .914 i un interval de confiança del 95% entre .844 i .984.

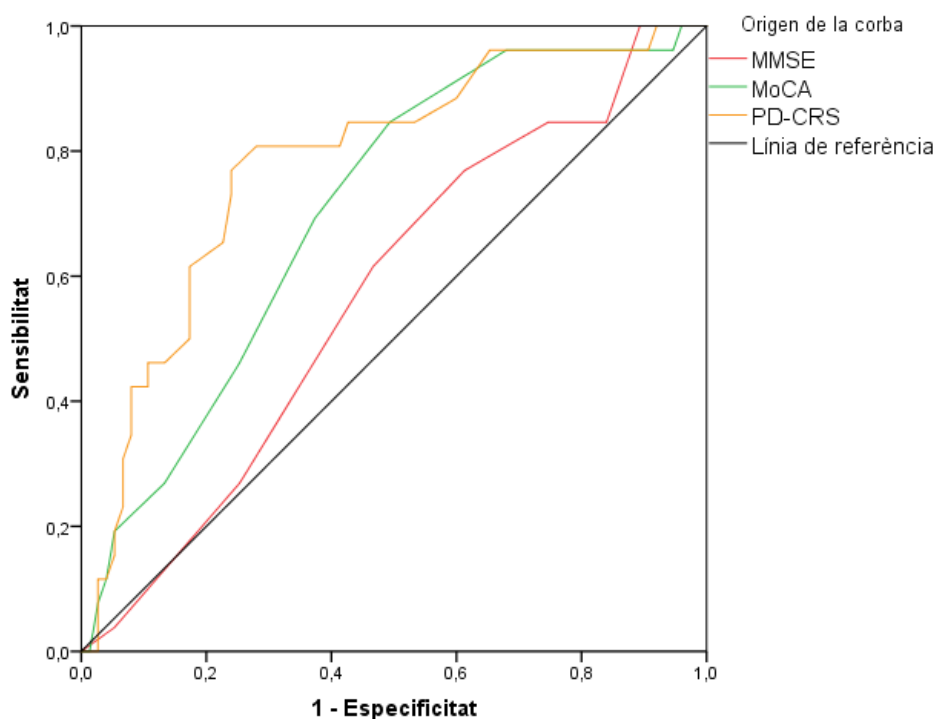
Pel que fa als valors que actuen com a punts de tall, s'ha seleccionat per a la PD-CRS els 59 punts per tal de maximitzar la sensibilitat (93,30%) enfront de l'especificitat (78,30%). De la mateixa manera, el valor de tall per a MMSE s'ha establert en una puntuació de 24 (sen 84%, esp 70%) i el MoCA en 19 punts (sen 84%, esp 78,30%).



		ASC (IC al 95%)	Punt de tall	Sensibilitat	Especificitat
DCL vs. MA	MMSE	0,891 (0,823-0,959)	24	84.0%	70.0%
	MoCA	0,879 (0,790-0,969)	19	84.0%	78.3%
	PD-CRS	0,914 (0,844-0,984)	59	93.3%	78.3%

Figura 22. Gràfic i punts de tall de la corba ROC mostrant la precisió diagnòstica de les proves d'screening entre DCL i MA.

En comparar les persones cognitivament sanes i els participants amb Deteriorament Cognitiu Lleu, la precisió diagnòstica de les proves ha estat inferior però satisfactòria (Hosmer et al., 2013) en el cas de la PD-CRS (ASC = .781; $p < .001$) i el MoCA (ASC = .706, $p = .002$), però no en relació al MMSE (ASC = .570; $p = .287$) (Figura 23). Per aquesta anàlisi, s'ha escollit el punt de tall de 82 per a la PD-CRS per afavorir la sensibilitat (80,80%) per sobre de l'especificitat (72%). S'ha observat que un punt de tall de 22 en el MoCA detecta bona part dels casos de deteriorament cognitiu (sen 80%, esp 60%).



	ASC (IC al 95%)	Punt de tall	Sensibilitat	Especificitat
CS vs. DCL	MMSE 0,570 (0,449-0,692)	27	76.9%	38.7%
	MoCA 0,706 (0,597-0,815)	22	80.0%	60.0%
	PD-CRS 0,781 (0,677-0,884)	82	80.8%	72.0%

Figura 23. Gràfic i punts de tall de la corba ROC mostrant la precisió diagnòstica de les proves d'screening entre CS i DCL.

Finalment, també hem comparat la potència de precisió de les proves de cribratge entre els subgrups amb diagnòstic de Deteriorament Cognitiu Lleu. El MoCA és el més eficaç per diferenciar els subtipus de DCL ($ASC = .683$; $p = .007$) en comparació amb el MMSE ($ASC = .651$; $p = .026$) i la PD-CRS ($ASC = .608$; $p = .113$) (Figura 24).

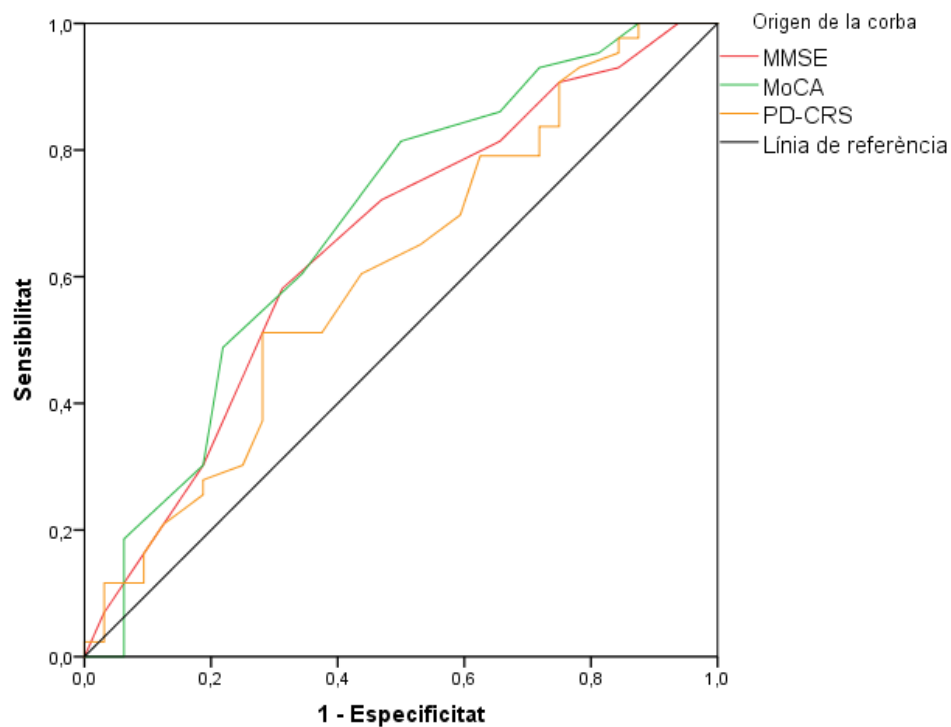


Figura 24. Gràfic de la corba ROC mostrant la precisió diagnòstica de les proves d'screening per distingir entre subgrups de Deteriorament Cognitiu Lleu.

Les dades que s'extreuen posteriors a l'anàlisi de la sensibilitat i l'especificitat indiquen que la PD-CRS és l'eina amb major sensibilitat i especificitat tant per detectar el Deteriorament Cognitiu Lleu com l'Alzheimer, seguida pel MoCA, que és l'única eina que permet fer la diferenciació entre els subtipus de DCL. Aquests resultats van en consonància del nostre segon objectiu i hipòtesi (1.2), que estimàvem que l'eina més robusta en aquest aspecte fos la PD-CRS. Tanmateix, i d'acord amb la tercera hipòtesi (1.3) els punts de tall proposats pel MMSE i el MoCA són més exigents que els anteriors. No es confirma aquesta hipòtesi en analitzar les puntuacions per la PD-CRS.

7.2. Estudi 2. Seguiment del deteriorament cognitiu en el procés d'envelliment

7.2.1. Dades descriptives

En aquesta part de la investigació han participat 250 persones de la població general d'entre 40 i 89 anys (\bar{x} =61,48; DS=12,64), amb un nivell mig d'estudis secundaris (\bar{x} =13,45; DS= 4,77). La mostra ha estat equitativa en quant al gènere (50% homes) i l'edat, com es pot veure a la taula 23. Destacar també que en el moment de l'estudi un 47,6% de la mostra estava en actiu laboralment.

Taula 23. Característiques demogràfiques de la mostra de l'estudi 2

Variable	n	%
<i>Gènere</i>	250	
<i>Home</i>	125	50
<i>Dona</i>	125	50
<i>Rang d'edat</i>		
<i>40-50 anys</i>	60	24
<i>51-60 anys</i>	60	24
<i>61-70 anys</i>	60	24
<i>majors de 71 anys</i>	70	28
<i>Nivell educatiu</i>		
<i>Sense estudis</i>	6	2,40
<i>Primaris</i>	56	22,40
<i>Secundaris</i>	67	26,80
<i>Superiors</i>	121	48,40
<i>Activitat laboral actual</i>		
<i>Sí</i>	119	47,60
<i>No</i>	131	52,40

Nota: n: nombre de persones

A nivell descriptiu i en relació als factors de risc, esmentar que més d'un 30% de la mostra presenta colesterol i hipertensió, sent els dos FRCV més prevalents. Referent a l'estat d'ànim s'ha detectat la presència de simptomatologia ansiosa en un 17,70% dels

participants i depressiva en un 11,60%. Per aquest motiu, un 13% està en tractament psicofarmacològic.

Pel que fa als antecedents familiars (figura 25), un 40,40% té un antecedent a la família de deteriorament cognitiu, sent en el 67,30% dels casos un familiar de primer grau (pares). El tipus de deteriorament és principalment la malaltia d'Alzheimer (81,70%), seguit per la demència associada a la Malaltia de Parkinson (9,60%), la demència vascular (4,80%) o altres tipus de deteriorament cognitiu no filiats (3,90%).

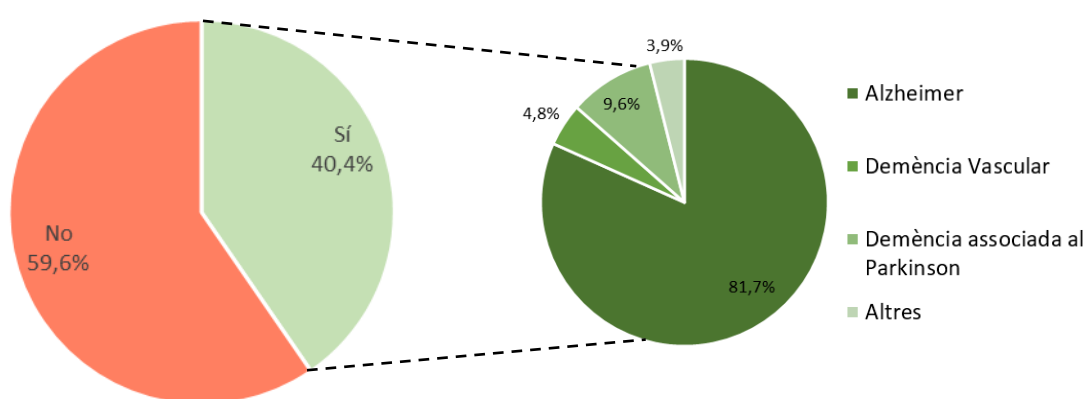


Figura 25. Percentatge d'antecedents i subtipus de Deteriorament Cognitiu

Per aconseguir amb els objectius d'aquest estudi, la mostra s'ha dividit en quatre subgrups segons les edats. D'aquesta manera hem pogut traçar en primer lloc el perfil atencional i de velocitat de processament, així com establir unes puntuacions estandarditzades i punts de tall per la versió 8.1 del MoCA i conèixer el rendiment en les diferents proves noves d'avaluació neuropsicològica.

A la taula 24 es poden observar els quatre grups en què s'han dividit els participants i les seves dades descriptives en quant al gènere, l'edat, el nivell educatiu i la puntuació en el MMSE, que havia de ser igual o superior a 27 per incloure's dins de l'estudi.

Taula 24. Característiques clíniques i demogràfiques de la mostra dividida per subgrups d'edat

	G1	G2	G3	G4	p-valor	
	40-50 anys	51-60 anys	61-70 anys	majors de 71		
<i>Edat</i>	45,08 ± 3,21	55,58 ± 3,08	65,57 ± 3,32	77,07 ± 5,02	.0001***	
<i>Gènere (% homes)</i>	50%	50%	50%	50%	NA	
<i>Anys d'escolarització</i>	15,23 ± 3,73	14,60 ± 4,34	13,65 ± 4,51	10,77 ± 5,03	.0001***	
<i>Nivell d'estudis</i>					.0001***	
<i>Bàsics (%)</i>	6,7%	11,7%	28,3%	48,5%		
<i>Secundaris (%)</i>	30%	30%	21,7%	25,7%		
<i>Universitaris (%)</i>	63,3%	58,3%	50%	25,7%		
Factors de risc	<i>Diabetis (% sí)</i>	8,3%	8,5%	15%	20%	.147
	<i>HTA (% sí)</i>	5%	25,4%	31,7%	52,9%	.0001***
	<i>Dislipèmia (% sí)</i>	18,3%	30,5%	41,7%	44,3%	.008**
	<i>Tr. estat d'ànim (% sí)</i>	25%	25%	13,3%	11,4%	.913
<i>Mini-Mental State Examination</i>	29,28±1,01	29,39±0,79	29,02±0,948	28,81±1,07	.003**	

Nota: Els valors estan expressats com la mitjana ± DS o bé el percentatge de subjectes.

G: grup; HTA: Hipertensió Arterial; NA: no aplica.

* p < .05 ; ** p < .01; *** p < .001

7.2.2. Seguiment del rendiment atencional i la velocitat de processament en l'envelliment

En el marc de l'estudi hem cregut convenient analitzar el rendiment atencional i la velocitat de processament de la informació segons els 4 grups d'edat en què s'ha dividit els participants. Amb aquesta finalitat s'ha seleccionat l'índex total de la prova d2-R i el subíndex EDI com a marca d'atenció i velocitat de processament respectivament.

Per analitzar el perfil i les diferències associades a l'edat s'ha realitzat una anàlisi **H de Kruskal-Wallis** degut a la presència d'*outliers* o valors atípics i s'ha determinat el tamany de l'efecte (ϵ^2). A la taula 25 trobem les puntuacions, expressades en medianes, obtingudes per cada grup d'edat i l'anàlisi inter-grups.

Hem volgut conèixer si la puntuació d2-Total (atenció) i EDI (velocitat de processament) divergia entre els quatre grups de participants. Les puntuacions en aquesta prova s'han repartit de forma similar, avaluades a través de l'anàlisi visual dels gràfics de distribució. La mediana del d2-Total ha mostrat diferències estadísticament significatives entre els grups, $\chi^2(3) = 50,37$, $p < .001$, $\varepsilon^2 = .20$; així com ha succeït en el cas de l'EDI, $\chi^2(3) = 60,72$, $p < .001$, $\varepsilon^2 = .24$.

Taula 25. Dades descriptives dels totals en atenció i velocitat de processament per subgrups d'edat

Variable	G1 40-50 anys	G2 51-60 anys	G3 61-70 anys	G4 majors de 71	p-valor
<i>d2-Total - Atenció</i>					
Mediana	132,50	130,00	115,00	98,00	.001**
Mitjana	134,80	128,51	118,27	97,37	
Desviació Típica	28,59	30,26	24,11	32,02	
Rang	36-222	60-192	59-174	23-177	
<i>EDI – Velocitat de Processament</i>					
Mediana	147,00	145,50	132,50	110,00	.001**
Mitjana	149,45	143,65	130,63	111,63	
Desviació Típica	25,78	29,62	24,14	27,39	
Rang	109-224	89-216	62-191	38-183	

Nota: * $p < .05$; ** $p < .01$

Les comparacions post-hoc (*pairwise*) s'han dut a terme mitjançant el procediment de Dunn (1964) amb una correcció de Bonferroni per a comparacions múltiples. Es presenten els valors p ajustats.

Aquesta anàlisi post-hoc (taula 26, figura 26) ha revelat diferències estadísticament significatives en la puntuació total obtinguda al d2-R entre el grup de majors de 71 anys ($Mdn_{G4} = 98$) i tots els altres grups ($Mdn_{G1} = 132,5$; $Mdn_{G2} = 130$; $Mdn_{G3} = 115$) ($p <$

.005), com també el grup més jove ($Mdn_{G1} = 132,5$) i el d'entre 61 i 70 anys ($Mdn_{G3} = 115$) ($p = .010$). No s'han detectat altres diferències significatives.

També s'han pogut realitzar la comparació en relació a la velocitat de processament. S'han obtingut diferències estadísticament significatives en el subíndex EDI per al grup de majors de 71 anys ($Mdn_{G4} = 110$) i tots els altres grups ($Mdn_{G1} = 147$); $Mdn_{G2} = 145,5$; $Mdn_{G3} = 132,5$) ($p < .005$), així com el grup més jove ($Mdn_{G1} = 147$) i el d'entre 61 i 70 anys ($Mdn_{G3} = 132,5$) ($p = .004$). No s'han produït altres diferències significatives.

Taula 26 . Comparacions post-hoc amb la correcció de Bonferroni per a comparacions múltiples

d2-R total		Comparació post-hoc amb la correcció de Bonferroni		
Grup	Mediana	G2	G3	G4
G1	132,50	.225	.010 *	.0001 ***
G2	130,00		.327	.0001 ***
G3	115,00			.005 **
G4	98,00			
EDI		G2	G3	G4
G1	147,00	.251	.004 **	.0001 ***
G2	145,50		.155	.0001 ***
G3	132,50			.002 **
G4	110,00			

Nota: * $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$

G1 (40-50 anys); G2 (51-60 anys); G3 (61-70 anys); G4 (majors de 71 anys)

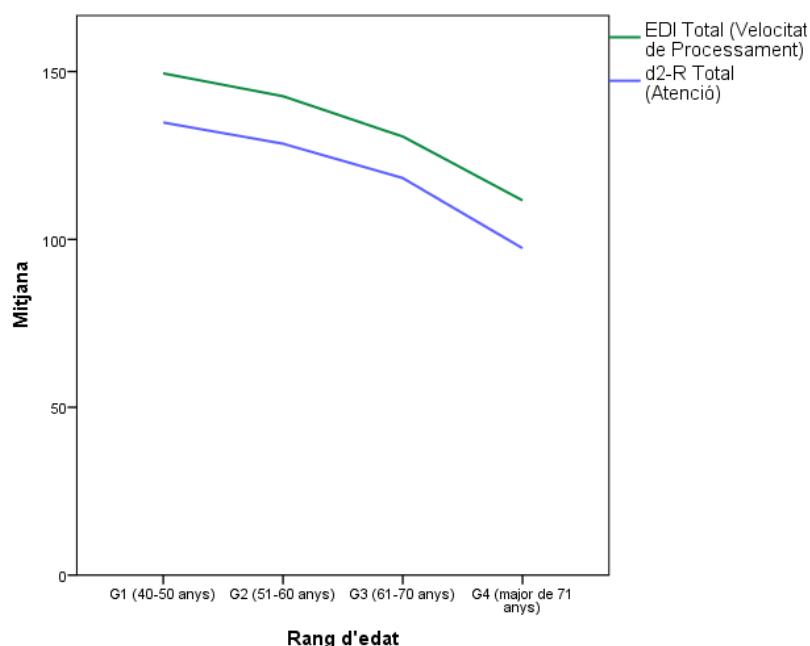


Figura 26. Perfil atencional i de velocitat de processament durant l'envelliment

Efecte de l'edat en el nivell atencional i en la velocitat de processament

Per tal de comprovar l'efecte de l'edat en l'execució de les proves d'atenció i de velocitat de processament s'ha realitzat una primera anàlisi de correlacions entre l'edat dels participants i les dues variables d'estudi. S'ha estudiat la correlació a través del coeficient de **correlació d'Spearman**, ja que és un índex que ens permet mesurar la relació lineal. Entre l'edat i el rendiment de l'atenció i de la velocitat de processament s'ha obtingut una correlació negativa i moderada, $r_s = -0,495$ i $-0,533$ respectivament, $p < .0001$.

Per comprendre millor els efectes de l'edat s'han analitzat les dades a partir d'un estudi de **regressió lineal**. Per avaluar la linealitat es va representar una dispersió del rendiment en una prova d'atenció (d2) respecte l'edat amb una línia de regressió superposada. La inspecció visual d'aquests gràfics indica una relació lineal entre les variables. S'han complert els supòsits d'homoscedasticitat i normalitat dels residus entre els quals hi havia independència, segons l'estadístic de Durbin-Watson ($DW = 1,798$).

L'equació de regressió ha estat:

$$\text{nivell d'atenció} = 198,645 + (-1,298 * \text{edat}).$$

Per tant, els resultats indiquen que l'edat prediu de forma estadísticament significativa la capacitat atencional, $F(1, 247) = 85,80$, $p < .001$, i representa el 25,8% de la variació de l'atenció amb un R^2 ajustat del 25,5% i un tamany de l'efecte mitjà segons Cohen (1988).

L'augment d'un any d'edat condueix a una disminució mitjana de 1,298 punts en l'atenció amb un IC 95% [1,574 i 1,022], tal com podem veure reflectit de forma gràfica a la Figura 27. S'han fet prediccions per determinar el rendiment mitjà de l'atenció als 30 anys, als 85 i als 90. Per als 30 anys es va preveure que fos de 159,71 amb IC 95% [150,34 – 169,08], als 85 es va predir que aquesta puntuació seria de 88,32 IC 95% [80,96 - 95,68] i als 90 anys 81,83 amb IC 95% [73,23 - 90,43].

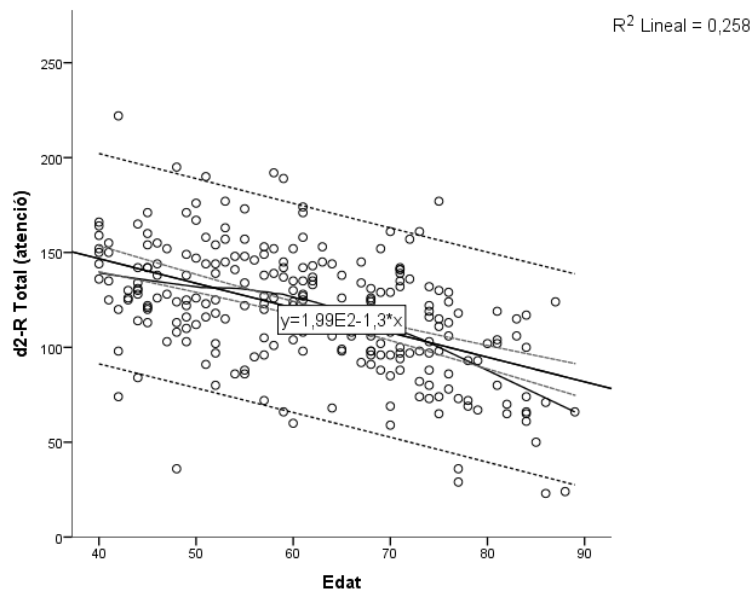


Figura 27. Recta de regressió de l'atenció sobre l'edat:
 $nivell\ d'atenció = 198,645 + (-1,298 * edat)$.

En referència a la velocitat de processament també s'han complert els supòsits d'homoscedasticitat i normalitat dels residus entre els quals hi havia independència, segons l'estadístic de Durbin-Watson ($DW = 1,924$).

En aquest cas, l'equació de regressió que s'ha determinat ha estat:

$$\text{velocitat de processament} = 213,429 + (-1,309 * edat).$$

D'aquesta manera, l'edat prediu de forma estadísticament significativa el nivell de velocitat de processament $F(1, 248) = 102,958$, $p < 0,001$, representant el 29,3% de la variació de la velocitat de processament amb un R^2 ajustat del 29,1% i un tamany de l'efecte petit segons Cohen (1988).

Observant la figura 28, es defineix que l'augment d'un any a la vida condueix a una disminució mitjana de 1,309 en l'atenció amb un IC 95% [1,563 i 1,055]. A fi de calcular la velocitat de processament mitjana per a aquelles persones de 30, 85 i 90 anys s'han fet prediccions partint de la recta de regressió descrita. Per als 30 anys, s'ha predit una VP mitjana de 174,16 amb IC 95% [165,54 – 182,78], per als 85 de 102,16 amb un IC 95% [95,37 – 208,94] i per als 90 anys, de 95,61 amb IC 95% [87,69 – 103,54].

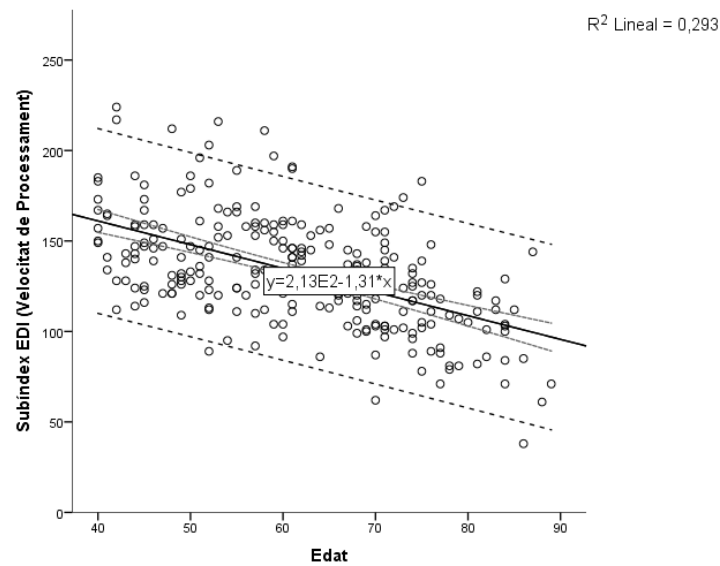


Figura 28. Recta de regressió de la velocitat de processament sobre l'edat:
*velocitat de processament = 213,429 + (-1,309 * edat).*

Aquestes dades ens indiquen que tant l'atenció com la velocitat de processament van disminuint de forma progressiva a mesura que les persones van envellint. Per tant es podria concloure un alentiment de les funcions cognitives que precisen de l'atenció i la velocitat de processament per al seu correcte funcionament. Aquests resultats concorden amb la primera hipòtesi d'aquest estudi (2.1), conclouent que la velocitat de processament i l'atenció són dos elements molt sensibles al declivi.

Perfil atencional i velocitat de processament en relació al nivell de reserva cognitiva

S'ha realitzat una anàlisi de la covariància (ANCOVA) per determinar l'efecte de l'edat en el rendiment atencional i en la velocitat de processament després de controlar l'efecte de la reserva cognitiva.

A través d'un gràfic de dispersió, observem una relació lineal amb el nivell de reserva cognitiva tant en l'atenció com en la velocitat de processament mesurades a través de l'índex total del d2-R i l'EDI respectivament. S'ha obtingut homogeneïtat en la pendent de la regressió ja que la interacció entre les variables no ha estat estadísticament

significativa [atenció: $F(3,129) = 0,079, p = .971$; VP: $F(3,129) = 0,541, p = .655$]. Els residus normalitzats tant per l'edat com per al model global s'han distribuït de forma normal, revisant els valors del test de *Shapiro-Wilk* ($p > .05$). S'ha detectat tant homoscedasticitat com homogeneïtat de variàncies, revisant de forma visual un gràfic de dispersió i a través del test d'homogeneïtat de variàncies de Levene (atenció: $p = .492$; VP: $p = .807$ respectivament). A més a més, no s'han trobat *outliers* en les dades, cap cas ha superat en ± 3 desviacions estàndard els residus normalitzats.

Després de controlar les dades sobre la reserva cognitiva, s'han registrat diferències significatives tant en l'atenció [$F(3, 132) = 13,65, p < .001, \eta^2$ parcial = .237] com en la velocitat de processament [$F(3, 132) = 15,43, p < .001, \eta^2$ parcial = .259] segons els grups d'edat.

Les anàlisis post-hoc, dutes a terme amb l'ajust de Bonferroni ens indiquen que el rendiment atencional és estadísticament millor en el grup més jove (de 40 a 50 anys) comparat amb el de 61 a 70 anys ($\bar{X}_{\text{dif}} = 26,10$ punts, IC 95% [7,28 – 44,92], $p = .002$) i amb el grup de majors de 71 anys ($\bar{X}_{\text{dif}} = 38,94$ punts, IC 95% [21,37 – 54,51], $p < .001$), així com els participants entre 51 i 60 anys en comparació amb els majors de 71 anys ($\bar{X}_{\text{dif}} = 24,17$ punts, IC 95% [7,45 – 40,90], $p < .001$). No s'han obtingut diferències significatives a partir dels 61 anys (Taula 27).

També es descriu que la VP és estadísticament millor en el grup més jove (de 40 a 50 anys) comparat amb el de 61 a 70 anys ($\bar{X}_{\text{dif}} = 26,80$ punts, IC 95% [8,63 – 44,97], $p = .001$) i amb el grup de majors de 71 anys ($\bar{X}_{\text{dif}} = 38,86$ punts, IC 95% [22,86 – 54,86], $p < .001$). També observem el mateix efecte amb els participants d'entre 51 i 60 anys en comparació amb els majors de 71 anys ($\bar{X}_{\text{dif}} = 24,91$ punts, IC 95% [8,76 – 41,06], $p <$

.001). No s'han registrat diferències significatives a partir dels 61 anys (veure també taula 27).

Taula 27. Mitjana ajustada i no ajustada de l'atenció i la VP associada als grups d'edat controlant la reserva cognitiva com a covariable

Atenció	N	No ajustada		Ajustada	
		M	DS	M	ES
G1. de 40 a 50 anys	31	141,87	29,84	140,18	4,76
G2. de 51 a 60 anys	31	129,35	25,60	126,42	4,78
G3. de 61 a 70 anys	26	116,62	26,56	114,09	5,21
G4. majors de 71 anys	49	97,98	30,38	102,25	3,88
Velocitat de processament					
G1. de 40 a 50 anys	31	156,32	28,65	154,91	4,59
G2. de 51 a 60 anys	31	143,42	24,62	140,96	4,62
G3. de 61 a 70 anys	26	130,23	28,96	128,11	5,03
G4. majors de 71 anys	49	112,47	26,37	116,05	3,74

Nota: N = nombre de participants; M = mitjana; DS = desviació estàndard; ES = error estàndard

Els resultats obtinguts a través de l'anàlisi de la covariància mostren un clar efecte de la reserva cognitiva sobre el rendiment en la capacitat atencional i de velocitat de processament a partir dels 61 anys, demostrant-se així com un element protector davant el declivi d'aquestes funcions. Es confirma la segona hipòtesi (2.2) d'aquest estudi que fonamentàvem en què les variables no patirien canvis significatius al llarg de l'envelliment en aquelles persones amb major nivell de reserva cognitiva.

7.2.3. Normalització de la versió 8.1 del Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

Fiabilitat de la versió 8.1 del MoCA

Un dels objectius plantejats ha estat conèixer la fiabilitat del MoCA. En primer lloc, s'ha observat la linealitat entre els diferents subíndexs de la prova (funció visuoespacial-

executiva, denominació, atenció, llenguatge, memòria diferida i orientació) i amb la puntuació global. S'ha obtingut una relació lineal entre tots ells, amb correlacions significatives en tots els casos ($p < .05$). Aquests resultats indiquen que els ítems formen part d'un mateix constructe.

Hem analitzat la precisió amb què el MoCA mesura realment el constructe pel qual ha estat dissenyat: el rendiment cognitiu global. Hem utilitzat l'**alfa de Cronbach**, ja que és una de les tècniques més habituals a l'hora d'analitzar la fiabilitat d'un test.

L'alfa per als 7 ítems ja esmentats ha estat fixada en 0,674. Tanmateix, degut a que els ítems tenen mitjanes i desviacions variades i donat el rang de puntuacions de cada apartat, s'ha analitzat l'**alfa de Cronbach basada en els elements tipificats**. Els resultats d'aquesta anàlisi han determinat que l'alfa tipificada per aquests 7 elements és de 0,726, que la converteixen en una fiabilitat acceptable.

D'acord amb la tercera hipòtesi d'aquest estudi (2.3), la versió 8.1 del MoCA presenta una bona fiabilitat en la població. Per aquest motiu es procedeix a analitzar de forma més exhaustiva el contingut de la prova.

Influència de variables sociodemogràfiques en el MoCA

La puntuació mitjana de la mostra ha estat de $26,21 \pm 2,77$ en la puntuació total del MoCA. S'ha estudiat la influència d'algunes variables sociodemogràfiques d'interès, especialment l'edat, però també el gènere i el nivell educatiu sobre el rendiment cognitiu total i de tots els subíndexs del MoCA (visuoespacial/executiu, denominació, atenció, llenguatge, abstracció, memòria diferida i orientació).

Amb l'objectiu d'avaluar l'efecte de l'edat, l'escolaritat i el gènere, s'han calculat els **coeficients de correlació (r) i determinació (R^2)** de les puntuacions brutes tant en el total com en els subíndexs de la prova per a aquestes tres variables (taula 28).

Tant l'edat com l'escolaritat expliquen part de la variància de les puntuacions brutes del total i de la majoria dels subíndexs, mentre que la variable gènere no mostra cap efecte.

Pel que fa a l'edat, la variància explicada (R^2) varia des de valors mínims (< 1%), com en el cas del subíndex d'orientació, a un valor alt com és el cas de la memòria diferida (13,20%) o la puntuació total (18,80%).

En els anys d'escolarització trobem un efecte similar. Alguns subíndexs com denominació, orientació o atenció, produeixen una variància baixa (1-3%), mentre que en la puntuació total hi ha un efecte de l'educació més significatiu (19,60%), i el mateix succeeix en la funció executiva (10,20%) o el llenguatge (13,10%).

Taula 28. Correlacions (r) i coeficients de determinació (R^2) de tots els subíndexs del MoCA v8.1 i de la puntuació total amb l'edat, l'escolaritat i el gènere

Variable	Edat (anys)		Educació (anys)		Gènere	
	r	R^2	r	R^2	r	R^2
<i>Visuoespacial-executiu</i>	0,326	0,102	0,326	0,102	0,125	0,011
<i>Denominació</i>	0,258	0,062	0,135	0,013	0,064	-0,001
<i>Atenció</i>	0,153	0,018	0,201	0,036	0,136	0,013
<i>Llenguatge</i>	0,273	0,070	0,368	0,131	0,039	-0,004
<i>Abstracció</i>	0,222	0,044	0,320	0,098	0,004	-0,005
<i>Memòria diferida</i>	0,370	0,132	0,276	0,071	0,002	-0,005
<i>Orientació</i>	0,007	-0,005	0,194	0,033	0,028	-0,004
<i>Puntuació total</i>	0,439	0,188	0,447	0,196	0,079	0,001

Nota: r = coeficient de correlació; R^2 = coeficient de determinació ajustat

També s'han estudiat les diferències en cada una d'aquestes variables. S'han analitzat les diferències de gènere mitjançant la prova de **U de Mann-Whitney**, que ha determinat que no existeixen diferències estadísticament significatives entre homes i dones pel que fa a la puntuació total del MoCA ni en cap dels seus subíndexs, $p > .05$ (Figura 29).

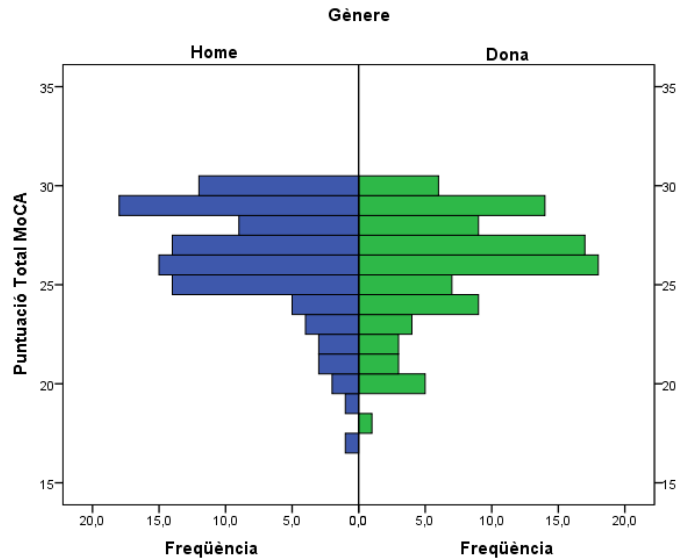


Figura 29. Gràfic piramidal de la puntuació del MoCA en funció del gènere.

Per conèixer la interacció entre la puntuació d'aquesta prova i el *nivell d'escolarització* s'ha realitzat una la comparació **H de Kruskal-Wallis**.

La distribució de les puntuacions no ha estat similar entre els grups, tal com s'ha pogut observar en un gràfic. Per aquest motiu s'han comparat els rangs mitjans, que han estat diferents de forma estadísticament significativa, $\chi^2(3) = 39,51, p < .001$.

Seguint el procediment de Dunn (1964) amb la correcció de Bonferroni s'han realitzat comparacions per parelles. S'ha comprovat que les persones amb estudis superiors (rang mitjà = 119,54) tenen majors puntuacions que les persones que no tenen estudis (rang mitjà = 15,50) ($p = .010$) o bé únicament els primaris (rang mitjà = 60,45) ($p < .001$); les diferències no són significatives si fem aquesta comparació amb les persones amb estudis secundaris (rang mitjà = 97,03 ; $p = .118$). Per altra banda, també s'obtenen diferències entre les persones amb estudis secundaris i primaris ($p = .010$) (Figura 30).

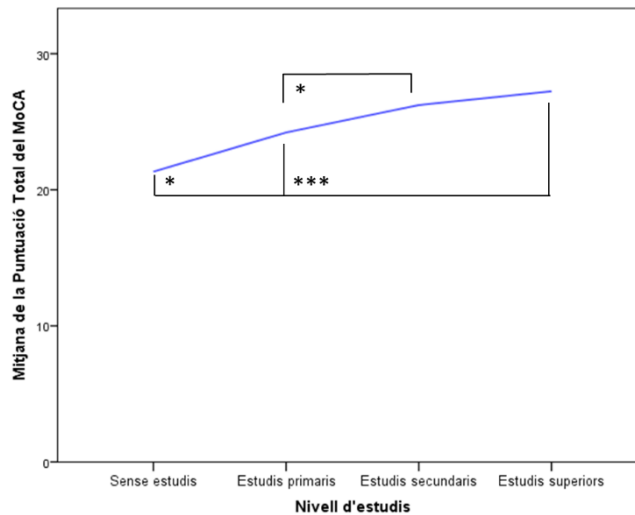


Figura 30. Perfil de la puntuació total del MoCA en relació al nivell educatiu.
 Nota: * $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$

En relació als ítems del MoCA s'ha detectat una influència del nivell educatiu, exceptuant en el cas de la denominació, en què no s'han obtingut diferències ($p = .061$).

En l'índex visuoespacial-executiu observem que les puntuacions entre els grups difereixen de forma significativa, $\chi^2(3) = 24,460$, $p < .001$, amb una puntuació més alta en el cas del nivell d'escolarització superior (rang mitjà = 112,91) enfront de les persones amb estudis primaris (rang mitjà = 73,80) ($p < .001$).

En el domini que avalua l'atenció també es donen diferències significatives, ja que inclou un efecte important dels anys d'escolarització, especialment per la tasca que implica restar, $\chi^2(3) = 18,131$, $p < .001$, amb una clara tendència a les puntuacions més altes per part d'aquells subjectes més escolaritzats. Les anàlisis post-hoc han revelat diferències en la puntuació en Atenció entre les persones amb estudis superiors (rang mitjà = 105,77) i sense estudis (rang mitjà = 33,50) ($p = .033$) i amb estudis primaris (rang mitjà = 79,72) ($p = .008$). No s'obtenen distincions si el comparem amb els estudis secundaris ($p = .992$). Aquest grup sí que puntua superior si el comparem amb els estudis primaris ($p = .025$) i no escolaritzats ($p = .037$).

Succeeix el mateix en les proves de Llenguatge on també hi ha una clara interferència del nivell educatiu, $\chi^2(3) = 27,592, p < .0001$. Recordem que es tracta de repetir dues frases gramaticalment complexes, així com també evocar paraules seguint una consigna fonètica. Amb les anàlisis post-hoc s'han detectat puntuacions més elevades en les persones amb estudis superiors (rang mitjà = 112,07) enfront de les persones que no tenen estudis (rang mitjà = 13,50) ($p = .005$) o bé que només tenen estudis primaris (rang mitjà = 72,63) ($p < .001$). En el cas dels estudis secundaris també difereixen del grup sense estudis ($p = .019$) i estudis primaris ($p = .033$).

En l'índex d'abstracció també hi ha un important efecte del nivell educatiu $\chi^2(3) = 24,337, p < .001$. Les persones que tenen estudis superiors (rang mitjà = 106,05) rendeixen significativament millor que les persones amb estudis primaris (rang mitjà = 83,37) ($p = .001$) o sense estudis (rang mitjà = 42,33) ($p = .005$), mentre que no s'obtenen diferències significatives en comparar-ho amb els estudis secundaris (rang mitjà = 101,85) ($p = .446$). Igual que succeïa amb el llenguatge, el rendiment en abstracció també difereix entre el grup d'estudis secundaris amb aquells que no tenen estudis ($p = .012$) o bé únicament els primaris ($p = .032$).

El nivell d'escolarització també influeix en la memòria a llarg termini, $\chi^2(3) = 15,411, p = .001$. En aquest cas, només hi ha diferències estadísticament significatives entre les persones amb estudis primaris (rang mitjà = 75,40) i superiors (rang mitjà = 112,40) ($p = .002$).

En darrer lloc, també s'ha vist l'efecte de l'escolarització en l'orientació, $\chi^2(3) = 10,098, p = .018$, amb millors puntuacions pel grup amb estudis superiors (rang mitjà = 103,49) enfront dels primaris (rang mitjà = 90,76) ($p = .013$).

Hem utilitzat una **ANOVA d'un factor** per tal de determinar si hi havia diferències estadísticament significatives en la puntuació de la versió 8.1 del MoCA segons els diferents *grups d'edat* i considerar així la importància d'establir uns valors normatius segons les edats. Tot i no complir el supòsit de normalitat, s'ha utilitzat aquesta prova estadística ja que és un contrast molt robust i teníem una mostra relativament gran i els grups distribuïts de forma similar.

La puntuació total de la prova ha estat diferent segons els grups d'edat de forma estadísticament significativa, $F(3, 193) = 15,61, p < .001, \omega^2 = 0.21$.

Per aquest motiu, s'han realitzat comparacions per parelles seguint el **procediment de Tukey**. A continuació, es presenten els valors p en una taula amb les dades descriptives de cada grup (veure taula 29) i posteriorment la graella de comparacions post-hoc (taula 30).

Taula 29. Dades descriptives del totals de la prova MoCA versió 8.1.

Variable	G1 40-50 anys	G2 51-60 anys	G3 61-70 anys	G4 majors de 71	p-valor
<i>MoCA versió 8.1.</i>					
Mediana	27,00	27,50	26,00	25,00	.0001***
Mitjana	27,21	27,24	26,29	24,31	
Desviació Típica	2,18	2,34	2,63	2,82	
Rang	20-30	17-30	21-30	18-29	
Rang mitjà	118,80	121,56	98,32	61,07	

Nota: * $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$

L'anàlisi post-hoc ha revelat diferències estadísticament significatives en la puntuació del MoCA entre el grup de majors de 71 anys i tots els altres grups, obtenint valors $p < .001$

en tots els casos. No s'han trobat diferències significatives entre cap altre grup d'edat (figura 31).

Taula 30. Comparacions post-hoc de Tukey segons els grups d'edat

MoCA v.8.1 Grup	Comparació post-hoc de Tukey		
	G2	G3	G4
G1	.809	.293	.0001 ***
G2		.256	.0001 ***
G3			.001 **
G4			

Nota: * $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$

G1 (40-50 anys); G2 (51-60 anys); G3 (61-70 anys); G4 (majors de 71 anys)

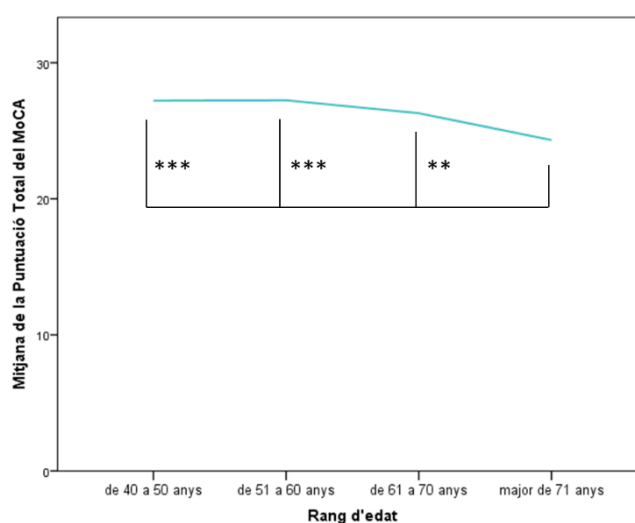


Figura 31. Perfil de la puntuació total del MoCA associat a l'edat.

Nota: * $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$

També s'ha analitzat cada apartat de la prova per traçar el perfil de cada funció cognitiva segons l'edat. No s'ha complert el supòsit d'igualtat de variàncies per cap de les funcions estudiades ($p < .05$) i, per aquest motiu, s'interpreten els resultats segons l'**ANOVA de Welch**.

S'han obtingut diferències entre els grups en la funció visuoespacial-executiva, el llenguatge, l'abstracció i la memòria diferida. Pel que fa a la denominació no s'ha pogut analitzar ja que com a mínim un grup ha tingut una variància de 0. Els apartats d'atenció i orientació no presenten diferències significatives ($p = .128$; $p = .748$ respectivament). A continuació, detallarem una taula amb els estadístics $F_{de\ Welch}$ (taula 31) i les comparacions

post-hoc amb la prova de Games-Howell i seguidament un gràfic on es pot veure el perfil de cada subíndex (figura 32).

Taula 31. Resultats de l'Anova de Welch amb les comparacions de Games-Howell per als subíndexs del MoCA

Subíndex del MoCA	F _{de Welch}	gl ₁	gl ₂	p	Post-hoc	p
<i>Visuoespacial-executiu</i>	6,38	3	103,06	.001	G1-G2	.951
					G1-G3	.305
					G1-G4	.003**
					G2-G3	.144
					G2-G4	.001**
					G3-G4	.342
<i>Atenció</i>	1,94	3	106,76	.128	G1-G2	.973
					G1-G3	.835
					G1-G4	.099
					G2-G3	.971
					G2-G4	.194
					G3-G4	.409
<i>Llenguatge</i>	4,76	3	106,76	.004	G1-G2	.991
					G1-G3	.999
					G1-G4	.007**
					G2-G3	.999
					G2-G4	.004
					G3-G4	.007**
<i>Abstracció</i>	3,02	3	105,55	.033	G1-G2	.999
					G1-G3	.844
					G1-G4	.026*
					G2-G3	.860
					G2-G4	.034*
					G3-G4	.152
<i>Memòria diferida</i>	9,35	3	105,58	.0001	G1-G2	.999
					G1-G3	.465
					G1-G4	.0001***
					G2-G3	.441
					G2-G4	.0001***
					G3-G4	.051
<i>Orientació</i>	0,41	3	103,99	.748	G1-G2	.977
					G1-G3	.799
					G1-G4	.999
					G2-G3	.952
					G2-G4	.950
					G3-G4	.730

Nota: * p < .05 ; ** p < .01 ; *** p < .001 ; gl: graus de llibertat

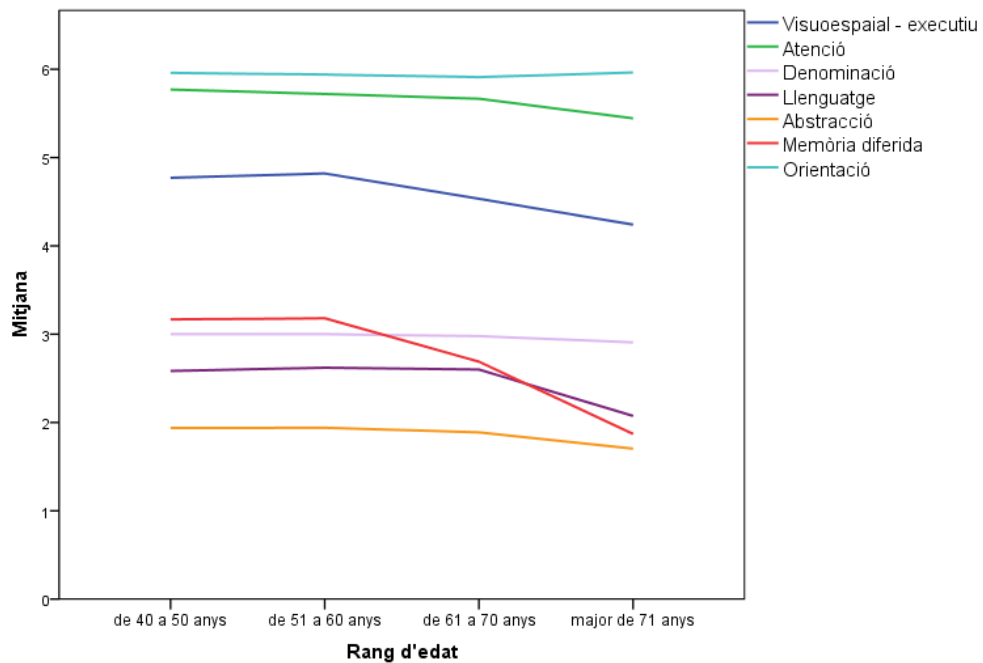


Figura 32. Perfil dels subíndexs del MoCA associats a l'edat.

Els resultats indiquen que a mesura que la població envellaix s'afecten especialment el funcionament frontal (executiu), el llenguatge i la memòria. Observem que les diferències estadísticament significatives es troben en la comparació entre les persones de més de 71 anys i els grups d'entre 40 i 60 anys.

Després de l'anàlisi de l'efecte de les variables edat i escolarització en la versió 8.1 del MoCA, es fa patent la necessitat de crear uns valors normatius segons l'edat i d'ajustar les puntuacions segons el nivell d'escolarització per poder fer una correcció més acurada.

Normalització de la versió 8.1. del MoCA

Tal com s'ha referit en el mètode, per tal de poder crear una taula amb **dades normatives** de la puntuació total de la prova, en primer lloc, s'han assignat els rangs percentils a les puntuacions directes en funció de la posició que ocupen dins de la distribució. Després s'han convertit aquests rangs en puntuacions escalars (PE) amb un rang de 2 a 18. Aquesta transformació de les puntuacions directes crea una distribució normal en què la mitjana

és 10 i la desviació típica és 3. A la taula 32 es mostren els resultats del procés de normalització que permetran el seu ús en la pràctica clínica.

Per utilitzar aquesta taula se selecciona la columna que es correspon a l'edat del subjecte, es busca la puntuació bruta obtinguda, aquesta ens portarà a la puntuació escalar que li correspon i que s'anomena **puntuació escalar ajustada per edat** (PE_E). Per exemple, una persona de 75 anys amb una puntuació de 24 li correspondria una PE_E de 10, mentre que si una persona de 42 anys té la mateixa puntuació li pertocaria una PE_E de 7.

Taula 32. MoCA v. 8.1. Interpretació de les puntuacions directes en puntuacions escalars i percentils segons els rangs d'edat

PE _E	Pc	Total de la mostra	40-50 anys	51-60 anys	61-70 anys	major de 71 anys
2	<1	0-17	-	0-16	0-20	0-17
3	1	18	-	-	-	-
4	2	19	0-20	17-21	-	18
5	3-5	20	21	22	21	19
6	6-10	21-22	22-23	23-24	22	-
7	11-18	23	24	25	23	20
8	19-28	24	25	-	24	21-22
9	29-40	25	26	26	25	23
10	41-59	26	27	27	26	24
11	60-71	27	28	28	27	25
12	72-81	28	-	-	28	-
13	82-89	29	29	-	29	26
14	90-94	-	-	29	-	27
15	95-97	-	-	-	-	-
16	98	-	-	-	-	-
17	99	-	-	-	-	-
18	>99	30	30	30	30	28-30

Nota: PE_E: Puntuació Escalar ajustada per Edat; Pc: Percentil

Seguidament es detallen les correccions segons el nivell educatiu, atès que ha estat l'única variable que ha explicat més del 5% de la variància (tornar a veure taula 28). Per ajustar la PE_E segons el nivell d'escolarització s'ha aplicat la següent equació de regressió (Mungas et al., 1996; Jordi Peña-Casanova et al., 2009):

$$PE_{EE} = PEE - (\beta * [\text{Educació} - 12])$$

En el nostre cas: $PE_{EE} = PEE - (0,269 * [\text{Educació} - 12])$. El valor obtingut s'ha truncat al nombre enter immediatament inferior. Aquest ajustament només es realitza per la puntuació total del MoCA per l'aplicabilitat clínica i perquè el coeficient β és superior a 0,05. Amb aquestes dades s'ha construït la taula d'ajustament per escolaritat (taula 33).

Taula 33. Puntuacions ajustades per anys d'escolarització seguint la fórmula: $PE_{EE} = PEE - (\beta * [\text{Educació} - 12])$ on $\beta = .269$

PE _E	Escolarització (anys)																				
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
2	5	5	5	4	4	4	4	3	3	3	3	2	2	2	1	1	1	1	0	0	0
3	6	6	6	5	5	5	5	4	4	4	4	3	3	3	2	2	2	2	1	1	1
4	7	7	7	6	6	6	6	5	5	5	5	4	4	4	3	3	3	3	2	2	2
5	8	8	8	7	7	7	7	6	6	6	6	5	5	5	4	4	4	4	3	3	3
6	9	9	9	8	8	8	8	7	7	7	7	6	6	6	5	5	5	5	4	4	4
7	10	10	10	9	9	9	9	8	8	8	8	7	7	7	6	6	6	6	5	5	5
8	11	11	11	10	10	10	10	9	9	9	9	8	8	8	7	7	7	7	6	6	6
9	12	12	12	11	11	11	11	10	10	10	10	9	9	9	8	8	8	8	7	7	7
10	13	13	13	12	12	12	12	11	11	11	11	10	10	10	9	9	9	9	8	8	8
11	14	14	14	13	13	13	13	12	12	12	12	11	11	11	10	10	10	10	9	9	9
12	15	15	15	14	14	14	14	13	13	13	13	12	12	12	11	11	11	11	10	10	10
13	16	16	16	15	15	15	15	14	14	14	14	13	13	13	12	12	12	12	11	11	11
14	17	17	17	16	16	16	16	15	15	15	15	14	14	14	13	13	13	13	12	12	12
15	18	18	18	17	17	17	17	16	16	16	16	15	15	15	14	14	14	14	13	13	13
16	19	19	19	18	18	18	18	17	17	17	17	16	16	16	15	15	15	15	14	14	14
17	20	20	20	19	19	19	19	18	18	18	18	17	17	17	16	16	16	16	15	15	15
18	21	21	21	20	20	20	20	19	19	19	19	18	18	18	17	17	17	17	16	16	16

Nota: PE_E: Puntuació Escalar ajustada per Edat; PE_{EE}: Puntuación escalar ajustada per edat i escolarització

Per exemplificar, una persona amb un nivell molt baix d'escolarització (< 2 anys) tindrà un augment de fins a tres punts, és a dir, d'una PE_E = 6 a una PE_{EE} = 9; mentre que una persona amb una escolarització alta (més de 15 anys), la correcció esdevé en sentit negatiu, se li resta una puntuació escalar, arribant a ser de dos punts si té 18 anys o més d'estudis. Entre els 11 i els 13 anys d'escolarització la puntuació no varia en l'ajustament.

7.3. Estudi 3. Disseny de proves d'avaluació neuropsicològica per al seguiment del deteriorament cognitiu en l'envelliment

7.3.1. Test de Denominació de Sant Pau

Fiabilitat de la prova

En primer lloc, hem volgut conèixer la fiabilitat del Test de Denominació de Sant Pau (TDSP). Tots els ítems es relacionen de forma lineal, amb una correlació significativa en tots els casos ($p < .05$). Amb aquesta prova hem volgut comprovar si el TDSP és una eina que mesura realment la denominació. S'ha utilitzat l'estadístic d'**Alfa de Cronbach**, que s'ha establert en 0,781 i que es considera acceptable.

Comparació entre les dues proves de denominació

S'han comparat els resultats obtinguts en el *Test de Denominació de Sant Pau* (TDSP) i en el clàssic *Test de Denominació de Boston* (BNT). Per concloure si les dues tasques de denominació eren similars s'ha realitzat una prova de **Rangs amb Signe de Wilcoxon**.

Les puntuacions de diferència entre els test s'han distribuït aproximadament de forma simètrica, tal com s'ha valorat a través d'un histograma amb una corba normal superposada. Dels 196 participants, 84 han assolit major puntuació en el TDSP que en el BNT, mentre que 68 han aconseguit els resultats contraris i 44 han empatat. La prova de Rangs amb signe de Wilcoxon ha determinat que no hi ha diferències estadísticament significatives entre les dues (Mdn = 55 en els dos casos), $z = 1,08$, $p = .28$.

S'ha trobat un alt grau de fiabilitat entre les mesures de les dues proves. El resultat mitjà del **Coefficient de Correlació Intraclasse** (CCI) ha estat de 0,879 amb un interval de confiança del 95% que se situa entre 0,840 i 0,909 ($F(195,195) = 8.275$, $p < .001$). Aquest coeficient té un valor elevat i ens indica una alta concordança.

També s'ha analitzat la correlació entre elles controlant l'efecte del nivell d'estudis i l'edat. Els resultats de la **correlació parcial** indiquen que existeix una correlació quan es controla l'edat i el nivell educatiu dels subjectes, ($r(192) = .745, p < .001$) (Figura 33).

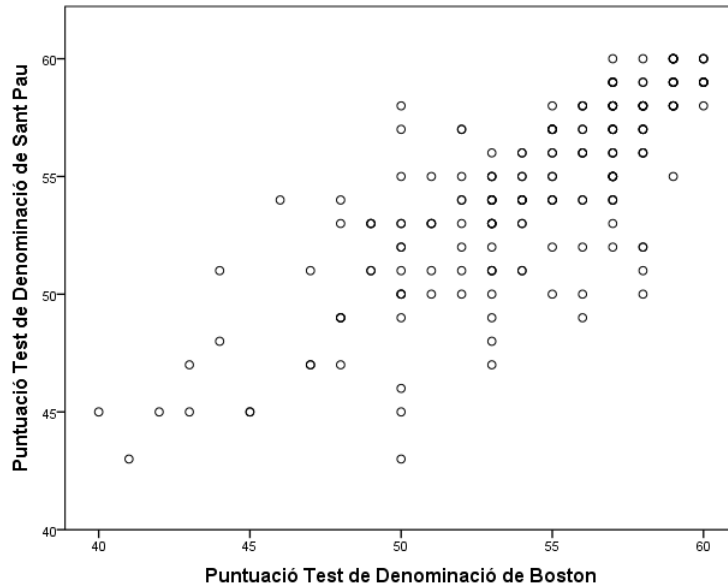


Figura 33. Gràfic de correlació entre el Test de Denominació de Boston i el Test de Denominació de Sant Pau.

A continuació, s'han comparat ítem per ítem les dues versions a través de la **prova de mostres repetides de McNemar**. En aquesta anàlisi (taula 34) s'ha detectat 10 ítems no avaluable ja que en l'aplicació de les dues proves s'ha obtingut un 100% d'encert i, per tant, no ha estat comparable, 12 ítems més senzills en el *BNT* i 15 ítems més fàcils en el *Test de Denominació de Sant Pau*. Els 23 ítems restants no han estat diferents de forma estadísticament significativa ($p > .05$).

Taula 34. Comparació ítem per ítem segons la prova estadística de McNemar

ítem	Objecte TDSP	% encert TDSP	% encert BNT	Objecte BNT	Ítem	$\chi^2(1)$	pe-valor
1	armari	100	100	llit	1		NA
2	fulla	100	100	arbre	2		NA
3	pinzell	100	100	llapis	3		NA
4	església	100	100	casa	4		NA
5	campana	100	100	rellotge	5		NA
6	ganivet	100	100	tisores	6		NA
7	raspall	99,5	100	pinta	7	0,000	.999
8	papallona	100	100	flor	8		NA
9	tornavis	99,5	99,5	martell	9	0,000	.999
10	dentífric	95,9	98	maquineta	10	0,900	.343
11	avioneta	99,5	99,5	helicòpter	11	0,000	.999
12	pal de fregar	96,4	100	escombra	12	5,143	.016*
13	gamba	98	100	pop	13	2,125	.125
14	albergínia	96,4	100	pastanaga	14	5,143	.016*
15	pinça	100	99,5	perxa	15	0,000	.999
16	llitera	96,9	99,5	termòmetre	16	2,286	.125
17	girafa	99,5	98,5	camell	17	0,250	.625
18	antifaç	89,3	85,2	màscara	18	1,441	.230
19	croissant	99,5	97,4	magdalena	19	2,250	.125
20	balancí	89,8	100	banc	20	18,050	.0001***
21	porteria	98	100	raqueta	21	2,250	.125
22	serp	100	100	cargol	22		NA
23	oasi	84,2	99,5	volcà	23	23,281	.0001***
24	estrella de mar	98,5	97,4	peix espasa	24	0,250	.625
25	diana	83,7	86,7	dard	25	0,694	.405
26	balsa	64,8	88,8	canoa	26	32,554	.0001***
27	prismàtics	90,3	74,5	globus	27	15,789	.0001***
28	castell	98,5	99,5	corona	28	0,250	.625
29	ós rentador	28,6	52	castor	29	30,682	.0001***
30	violí	99	94,4	harmònica	30	5,818	.016*
31	hipopòtam	95,4	97,4	rinoceront	31	0,750	.388
32	nous	99	95,9	gla	32	2,500	.109
33	cabana	83,2	91,3	iglu	33	6,618	.010*
34	crosses	93,4	61,7	xanques	34	53,157	.0001***
35	dau	99,5	99	dominó	35	0,000	.999
36	palmera	100	95,4	cactus	36	7,111	.004**
37	ascensor	100	100	escala	37		NA
38	xilòfon	71,4	94,4	arpa	38	37,961	.0001**
39	llitera	91,8	82,1	hamaca	39	7,200	.007**
40	cademat	99,5	99	pany	40	0,000	.999
41	estruç	90,8	79,6	pelicà	41	11,025	.001**
42	microscopi	83,7	54,1	fonendoscopi	42	46,414	.0001***
43	aqüeducte	93,9	99	piràmide	43	5,786	.013*
44	gàbia	100	99	morrió	44	0,500	.500
45	sirena	99	86,2	unicorn	45	19,862	.0001***
46	colador	95,9	98,5	embut	46	1,778	.180
47	trompeta	98,5	93,4	acordió	47	5,786	.013*
48	fil	100	100	agulla	48		NA

49	tocador	90,3	100	espàrrec	49	17,053	.0001***
50	brúixola	90,3	95,4	compàs	50	4,500	.031*
51	biberó	100	99,5	xumet	51	0,000	.999
52	faristol	60,7	93,9	trípode	52	57,690	.0001***
53	canelobre	91,3	75	pergamí	53	18,481	.0001***
54	molinet	96,9	98,5	pinça	54	0,444	.508
55	dòlmen	48,5	69,4	esfinx	55	20,779	.0001***
56	enclusa	60,2	44,4	jou	56	12,329	.0001***
57	mànega	97,4	99	regadora	57	0,571	.453
58	rodet	94,4	78,6	paleta	58	20,000	.0001***
59	penell	59,7	41,8	transportador	59	13,928	.0001***
60	zepelí	53,1	40,3	àbac	60	8,113	.004**

Nota: * $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$

Els resultats obtinguts ens indiquen que el *Test de Denominació de Sant Pau* és una bona alternativa clínica a l'ús del *Test de Denominació de Boston* en seguiments evolutius, ja que corregeix l'efecte de l'aprenentatge i permet valorar el rendiment en llenguatge, especialment en denominació. Les dades extretes de la comparació dels ítems revelen que alguns ítems són més difícils que altres, amb percentatge d'encerts inferiors al 61%, però la distribució equitativa de la dificultat entre les dues proves ens fa pensar que es tracta d'una bona tasca per avaluar la capacitat de denominació per confrontació visual. Els resultats confirmen la primera hipòtesi d'aquest estudi (3.1) de tal manera que aquesta prova presenta una bona fiabilitat i una alta correlació amb el BNT.

Influència de les variables sociodemogràfiques en el TDSP

El rendiment mitjà de la mostra ha estat de $54,42 \pm 3,93$ encerts en la nova prova de denominació. S'ha analitzat la influència d'algunes variables sociodemogràfiques com el gènere, l'edat i el nivell educatiu.

Per tal de conèixer l'efecte d'aquestes variables s'han calculat els **coeficients de correlació** (r) i **determinació** (R^2) de la puntuació bruta del TDSP (taula 35).

Com pot observar-se, tant l'edat com l'escolaritat afecten part de la variància de les puntuacions brutes, mentre que la variable gènere no mostra cap repercussió rellevant. L'edat produeix un 8,4% de la variància, mentre que els anys d'escolarització n'expliquen un 11,4%.

Taula 35. Correlacions (*r*) i coeficients de determinació (*R*²) del Test de Denominació de Sant Pau amb l'edat, l'escolaritat i el gènere

Variable	Edat (anys)		Educació (anys)		Gènere	
	<i>r</i>	<i>R</i> ²	<i>r</i>	<i>R</i> ²	<i>r</i>	<i>R</i> ²
Test de Denominació de Sant Pau	0,289	0,084	0,345	0,114	0,177	0,026

Nota: *r* = coeficient de correlació; *R*² = coeficient de determinació ajustat

Tanmateix, s'han analitzat les diferències entre subgrups en l'execució de la tasca per a cada una de les variables sociodemogràfiques esmentades.

Pel que fa al gènere s'han estudiat les diferències a través de la prova **U de Mann-Whitney**, que ha detectat un millor rendiment per part dels homes (rang mitjà = 108.60) enfront de les dones (rang mitjà = 90.10), $U = 3862.5$, $z = -2.28$, $p = .022$ (figura 34).

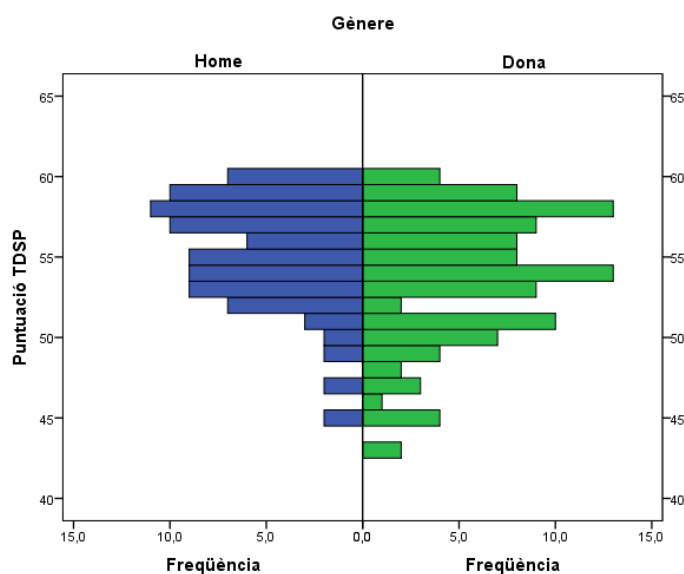


Figura 34. Gràfic piramidal de la puntuació del Test de Denominació de Sant Pau en funció del gènere.

Pel que fa al *nivell educatiu*, a través de la prova **H de Kruskal Wallis** s'ha volgut comparar el resultat en el TDSP en funció del nivell d'escolarització dels participants. S'han comparat els rangs mitjans, que s'han diferenciat de forma estadísticament significativa, $\chi^2(3) = 21.64, p < .0001$, ja que la distribució dels grups no era equitativa.

Les comparacions per parelles s'han fet seguint el procediment de Dunn (1964) amb la correcció de Bonferroni (Figura 35). Els resultats ens indiquen que les persones amb estudis superiors (rang mitjà = 114,74) rendeixen significativament millor que aquelles que tenen estudis primaris (rang mitjà = 75,03) ($p = .001$) o que no s'han escolaritzat (rang mitjà = 39,25) ($p = .009$). No s'han detectat diferències en comparar-ho amb les persones amb estudis secundaris (rang mitjà = 97,19) ni entre cap altra parella de grups.

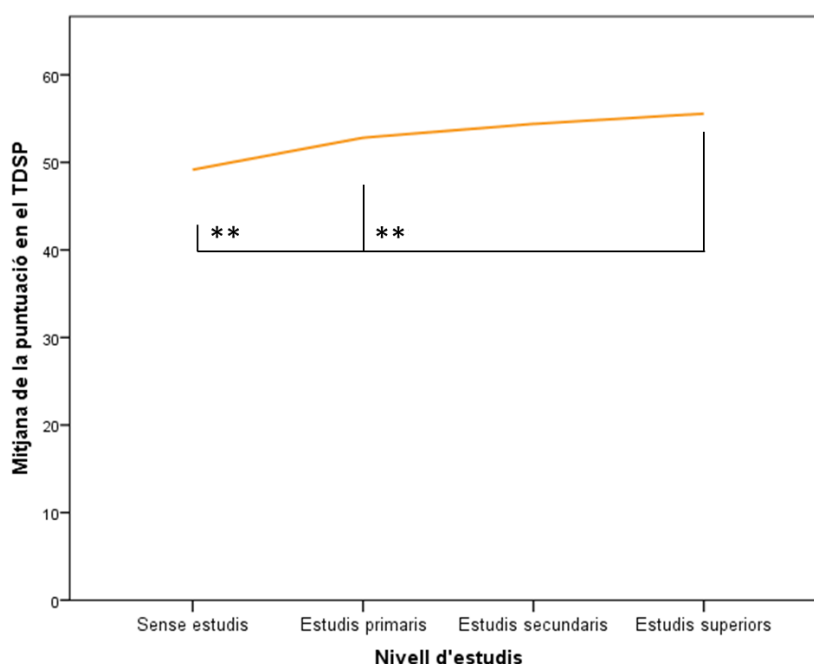


Figura 35. Perfil de la puntuació total del Test de Denominació de Sant Pau en relació al nivell educatiu.

Nota: * $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$

S'ha emprat el mateix contrast d'hipòtesi per comparar els resultats obtinguts pels diferents grups d'edat. S'han comparat els rangs mitjans. El rendiment en el Test de Denominació de Sant Pau entre els grups ha estat diferent de forma estadísticament

significativa, $\chi^2(3) = 17.17$, $p = .001$. A la taula següent podem veure les dades descriptives de la prova per a cada grup d'edat (taula 36)

Taula 36. Dades descriptives del Test de Denominació de Sant Pau.

Variable	G1 40-50 anys	G2 51-60 anys	G3 61-70 anys	G4 majors de 71	p-valor
<i>Test de Denominació de Sant Pau</i>					
Mediana	55,50	56,50	53,50	53,50	.001**
Mitjana	55,09	56,11	54,02	52,82	
Desviació Típica	3,23	2,98	3,92	4,52	
Rang	48-60	49-60	43-60	43-60	
Rang mitjà	106,50	122,70	90,85	78,61	

Nota: * $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$

Les comparacions per parelles han detectat un rendiment superior en el grup entre 51 i 60 anys (rang mitjà = 122.70), que obté resultats superiors als dos grups de més edat, entre 61 i 70 anys (rang mitjà = 90.85) ($p = .001$) i els majors de 71 (rang mitjà = 78.61) ($p = .038$). No s'han identificat altres diferències entre els grups (figura 36).

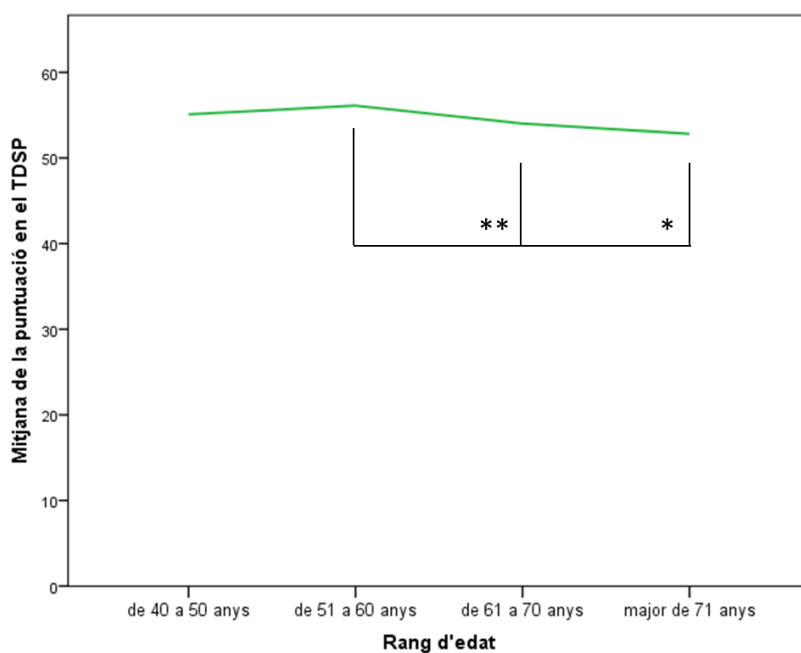


Figura 36. Perfil de la puntuació total del Test de Denominació de Sant Pau associat a l'edat. Nota: * $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$

Després de l'anàlisi de l'efecte de l'edat i del nivell educatiu en el Test de Denominació de Sant Pau és necessari crear uns valors normatius segons l'edat i ajustar aquestes puntuacions segons el nivell d'escolarització per tal de fer una aplicació i correcció clínica més acurada.

Valors normatius del Test de Denominació de Sant Pau

Per crear una taula amb **dades normatives** s'ha seguit el procediment de normalització descrit en el Mètode (veure apartat 6.1. estudi 2/estudi 3). A la taula 37 es mostren els resultats del procés de normalització que permetran el seu ús en la pràctica clínica.

Taula 37. Test de Denominació de Sant Pau. Interpretació de les puntuacions directes en puntuacions escalars i percentils segons els rangs d'edat

PE_E	Pc	Total de la mostra	40-50 anys	51-60 anys	61-70 anys	major de 71 anys
2	<1	≤ 42	≤ 46	≤ 48	≤ 42	≤ 42
3	1	43	47	-	-	43
4	2	44	-	49	43	44
5	3-5	45-46	-	-	44-45	-
6	6-10	47-49	48-50	50-51	46-49	45
7	11-18	50	51-52	52-53	50-51	46-48
8	19-28	51-52	53	54	52	49
9	29-40	53-54	54	55	53	50-52
10	41-59	55-56	55-56	56-57	54	53-54
11	60-71	57	57	58	55-56	55-56
12	72-81	58	58	59	57-58	57
13	82-89	59	59	-	-	58
14	90-94	-	-	-	59	-
15	95-97	-	-	-	-	59
16	98	-	-	-	-	-
17	99	-	-	-	-	-
18	>99	60	60	60	60	60

Nota: PE_E: Puntuació Escalar ajustada per Edat; Pc: Percentil

A continuació trobem les correccions segons el nivell educatiu, ja que explicava més d'un 11% de la variància (tornar a veure taula 35). Per ajustar la PE_E segons el nivell

d'escolarització s'ha utilitzat novament l'equació de regressió següent (Mungas et al., 1996; Jordi Peña-Casanova et al., 2009):

$$PE_{EE} = PEE - (\beta * [\text{Educació} - 12])$$

En aquest cas: $PE_{EE} = PEE - (0,280 * [\text{Educació} - 12])$. El valor obtingut s'ha truncat al nombre enter immediatament inferior (taula 38).

Taula 38. Puntuacions ajustades per anys d'escolarització seguint la fórmula: $PE_{EE} = PEE - (\beta * [\text{Educació} - 12])$ on $\beta = .280$

PE _E	Escolarització (anys)																				
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
2	5	5	5	5	4	4	4	3	3	3	3	2	2	2	1	1	1	1	0	0	0
3	6	6	6	6	5	5	5	4	4	4	4	3	3	3	2	2	2	2	1	1	1
4	7	7	7	7	6	6	6	5	5	5	5	4	4	4	3	3	3	3	2	2	2
5	8	8	8	8	7	7	7	6	6	6	6	5	5	5	4	4	4	4	3	3	3
6	9	9	9	9	8	8	8	7	7	7	7	6	6	6	5	5	5	5	4	4	4
7	10	10	10	10	9	9	9	8	8	8	8	7	7	7	6	6	6	6	5	5	5
8	11	11	11	11	10	10	10	9	9	9	9	8	8	8	7	7	7	7	6	6	6
9	12	12	12	12	11	11	11	10	10	10	10	9	9	9	8	8	8	8	7	7	7
10	13	13	13	13	12	12	12	11	11	11	11	10	10	10	9	9	9	9	8	8	8
11	14	14	14	14	13	13	13	12	12	12	12	11	11	11	10	10	10	10	9	9	9
12	15	15	15	15	14	14	14	13	13	13	13	12	12	12	11	11	11	11	10	10	10
13	16	16	16	16	15	15	15	14	14	14	14	13	13	13	12	12	12	12	11	11	11
14	17	17	17	17	16	16	16	15	15	15	15	14	14	14	13	13	13	13	12	12	12
15	18	18	18	18	17	17	17	16	16	16	16	15	15	15	14	14	14	14	13	13	13
16	19	19	19	19	18	18	18	17	17	17	17	16	16	16	15	15	15	15	14	14	14
17	20	20	20	20	19	19	19	18	18	18	18	17	17	17	16	16	16	16	15	15	15
18	21	21	21	21	20	20	20	19	19	19	19	18	18	18	17	17	17	17	16	16	16

Nota: PE_E: Puntuació Escalar ajustada per Edat; PE_{EE}: Puntuación escalar ajustada per edat i escolarització

Per exemplificar, una persona amb baix nivell d'escolarització (≤ 3 anys) tindrà un augment de fins a tres punts, mentre que una persona amb una escolarització alta (més de 14 anys), la correcció esdevé en sentit contrari, és a dir se li resta una puntuació escalar, arribant a ser de dos punts si té 18 anys o més d'estudis. Entre els 11 i els 13 anys d'escolarització la puntuació no varia en l'ajustament.

7.3.2. Fluència alternant (FAI) i d'acció (FAc)

Les fluències verbals al llarg de l'envelliment

En primer lloc, s'ha analitzat la correlació entre l'edat i el rendiment de la fluència verbal (alternant i d'acció), que és un dels components principals del funcionament executiu. La prova estadística utilitzada ha estat la **Rho d'Spearman**.

S'ha obtingut una correlació negativa mitjana entre l'edat i (1) el rendiment en la fluència verbal alternant, $r_s = -0,345$ i (2) el rendiment en la fluència verbal d'acció, $r_s = -0,356$. L'envelliment, per tant, està associat a un decrement en les fluències verbals alternant [$r_s(230) = -0,345, p < .001$] i d'acció [$r_s(230) = -0,356, p < .001$] (figura 37).

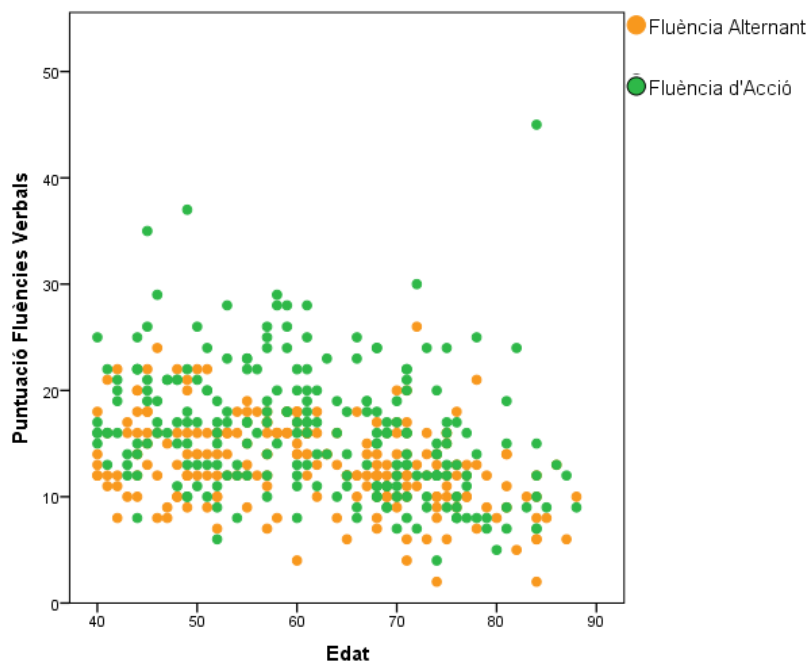


Figura 37. Gràfic de dispersió de la puntuació de les fluències verbals (alternant i d'acció) en relació amb l'edat.

S'ha fet la prova **H de Kruskal-Wallis** per determinar si hi ha diferències en el rendiment de la fluència alternant i d'acció entre els quatre grups d'edat dels participants. Els grups han estat “entre 40 i 50 anys”, “entre 51 i 60 anys”, “entre 61 i 70 anys” i “majors de 71

anys (figura 38). Les distribucions de les puntuacions han estat similars per a tots els grups.

La puntuació de la *fluència alternant* mitjana ha estat estadísticament diferent entre grups, $\chi^2(3) = 30,315$, $p < .001$. Posteriorment, s'han realitzat comparacions per parelles mitjançant el procediment de Dunn (1964) amb una correcció de Bonferroni per a comparacions múltiples. Es presenten els valors p ajustats. Aquesta anàlisi post-hoc ha revelat diferències estadísticament significatives en les puntuacions de la fluència alternant entre el grup de més de 71 anys (Mdn = 11,50) i el grup de persones d'entre 40 i 50 anys (Mdn = 14) ($p < .001$), i amb el grup d'entre 51 i 60 anys (Mdn = 16) ($p < .001$), però no entre cap altra combinació de grups.

La puntuació de la *fluència d'acció* mitjana també ha estat estadísticament diferent entre grups, $\chi^2(3) = 27,471$, $p < .001$. L'anàlisi post-hoc revela diferències estadísticament significatives en les puntuacions de la fluència d'acció entre el grup de més de 71 anys (Mdn = 12) i el grup de persones d'entre 40 i 50 anys (Mdn = 17) ($p < .001$), i amb el grup d'entre 51 i 60 anys (Mdn = 17) ($p < .001$), però no entre cap altra combinació de grups.

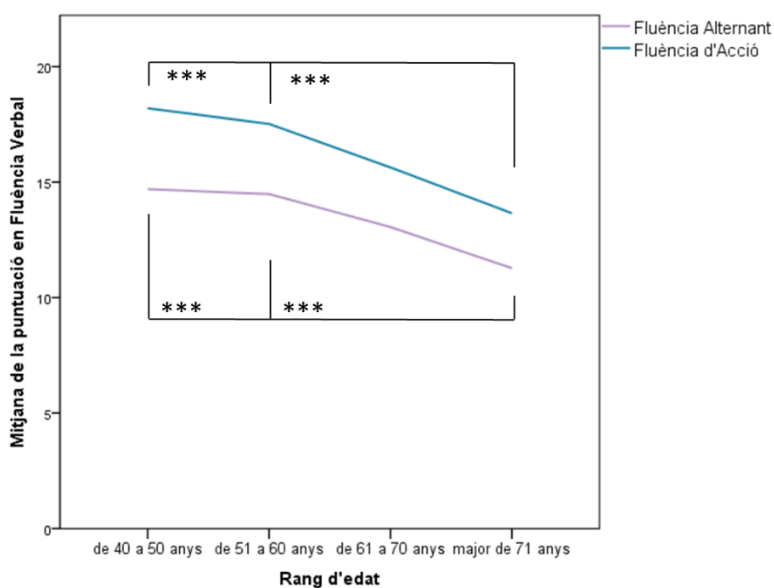


Figura 38. Perfil de les fluències verbals al llarg de l'envelliment.
 Nota: * $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$

Els resultats obtinguts en aquest apartat posen de manifest que les fluències verbals, especialment l'alternant i d'acció, es veuen significativament reduïdes durant el procés d'envelliment normal. Acceptem així la segona hipòtesi (3.2) d'aquest estudi que afirmava que es donaria aquest comportament.

Comparació de la fluència d'acció i alternant amb la fluència semàntica i fonètica

S'ha volgut relacionar de forma lineal aquestes dues proves amb la fluència verbal fonètica i semàntica a través del **coeficient de correlació de Pearson**.

S'ha obtingut una correlació positiva entre totes les fluències verbals ($p < .001$), el que denota que tenen una relació lineal i que formen part del mateix constructe (taula 39).

Taula 39. Mitjanes, desviacions estàndard i correlacions entre les fluències verbals.

		Mitjana	(DS)	2	3	4
1	Fluència alternant	13,28	(4,00)	0,458***	0,571***	0,479***
2	Fluència d'acció	16,13	(6,09)		0,462***	0,501***
3	Fluència fonètica	15,53	(4,69)			0,490***
4	Fluència semàntica	20,68	(5,80)			

Nota: * $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$

Influència de les variables sociodemogràfiques en la fluència alternant i d'acció

El rendiment mitjà de la mostra ha estat de $13,28 \pm 4,00$ punts en la fluència alternant i de $16,13 \pm 6,09$ en la d'acció. S'han calculat el **coeficients de correlació (r)** i **determinació (R^2)** de la puntuació bruta de les dues fluències verbals per analitzar la influència d'algunes variables sociodemogràfiques (taula 40).

Com es pot observar, tant l'edat com l'escolaritat influeixen en la variància de les puntuacions brutes, mentre que la variable gènere no mostra cap efecte rellevant. L'edat, explica entre un 8,6 i un 12,9% i els anys d'escolarització entre un 12,8 i un 14,8% de la variància de cada fluència respectivament.

Taula 40. Correlacions (*r*) i coeficients de determinació (*R*²) de la FAI i la FAc amb l'edat, l'escolaritat i el gènere

Variable	Edat (anys)		Educació (anys)		Gènere	
	<i>r</i>	<i>R</i> ²	<i>r</i>	<i>R</i> ²	<i>r</i>	<i>R</i> ²
<i>Fluència alternant</i>	0,364	0,129	0,363	0,128	0,064	0,000
<i>Fluència d'acció</i>	0,300	0,086	0,389	0,148	0,006	-0,004

Nota: *r* = coeficient de correlació; *R*² = coeficient de determinació ajustat

Després de l'anàlisi de l'efecte d'aquestes variables sociodemogràfiques es creu convenient crear uns valors normatius segons l'edat i ajustar aquestes puntuacions segons el nivell d'escolarització per tal de fer una millor aplicació i correcció clínica.

Valors normatius de les fluències verbals: alternant i d'acció

S'ha seguit el procediment de **normalització** descrit en el Mètode (veure punt 6.1. estudi 2/estudi 3). A les taules es mostren els resultats del procés de normalització que permetran l'ús en la pràctica clínica de la fluència verbal alternant (taula 41) i d'acció (taula 42).

Taula 41. *Fluència alternant.* Conversió de puntuacions directes en puntuacions escalars segons els rangs d'edat

PE _E	Pc	Total de la mostra	40-50 anys	51-60 anys	61-70 anys	major de 71 anys
2	<1	≤ 3	≤ 4	≤ 5	≤ 5	-
3	1	4	5	6	6	1-2
4	2	5	6-7	7-8	7	3
5	3-5	6-7	8	9	8	4
6	6-10	8	9	10	9	5-6
7	11-18	9	10-11	11	10	7
8	19-28	10-11	12	12	11	8-9
9	29-40	12	13	13	12	10
10	41-59	13	14-15	14-15	13	11
11	60-71	14-15	16	16	14	12-13
12	72-81	16	17-18	17	15	14
13	82-89	17	19	18	16	15-16
14	90-94	18-19	20	19	17	17
15	95-97	20	21-22	20	18	18-19
16	98	21	23	21-22	19	20
17	99	22	24-25	23	20	21
18	>99	≥ 23	≥ 26	≥ 24	≥ 21	≥ 22

Nota: PE_E: Puntuació Escalar ajustada per Edat; Pc: Percentil

Taula 42. Fluència d'acció. Conversió de puntuacions directes en puntuacions escalars segons els rangs d'edat

PE_E	Pc	Total de la mostra	40-50 anys	51-60 anys	61-70 anys	major de 71 anys
2	<1		≤ 3	≤ 3	≤ 3	-
3	1	1-2	4-5	4-5	4	-
4	2	3-4	6-7	6	5-6	1
5	3-5	5-6	8-9	7-8	7-8	2-3
6	6-10	7-9	10-11	9-10	9	4-5
7	11-18	10-11	12-13	11-12	10-11	6-8
8	19-28	12-13	14-15	13-14	12-13	9-10
9	29-40	14-15	16-17	15-16	14	11-12
10	41-59	16-17	18-19	17-18	15-16	13-14
11	60-71	18-19	20-21	19-20	17-18	15-16
12	72-81	20-21	22	21-22	19	17-19
13	82-89	22-23	23-24	23-24	20-21	20-21
14	90-94	24-25	25-26	25-26	22-23	22-23
15	95-97	26-27	27-28	27-28	24	24-25
16	98	28-29	29-30	29-30	25-26	26-28
17	99	30-31	31-32	31	27-28	29-30
18	>99	≥ 32	≥ 33	≥ 32	≥ 29	≥ 31

Nota: PE_E: Puntuació Escalar ajustada per Edat; Pc: Percentil

Per ajustar la PE_E segons el nivell d'escolarització s'ha utilitzat novament l'equació de regressió següent (Mungas et al., 1996; Jordi Peña-Casanova et al., 2009):

$$PE_{EE} = PEE - (\beta * [\text{Educació} - 12]),$$

sent $\beta = 0,303$ en l'alternant i $\beta = 0,494$ en la d'acció. Els valor obtinguts s'han truncat al nombre enter immediatament inferior (taula 43 per l'alternant i 44 per la d'acció).

Taula 43. Fluència alternant. Puntuacions ajustades per anys d'escolarització seguint la fórmula: $PE_{EE} = PEE - (\beta$
 * [Educació - 12]) on $\beta = .303$

PE _E	Escolarització (anys)																				
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
2	6	5	5	5	4	4	4	4	3	3	3	2	2	2	1	1	1	0	0	0	0
3	7	6	6	6	5	5	5	5	4	4	4	3	3	3	2	2	2	1	1	1	1
4	8	7	7	7	6	6	6	6	5	5	5	4	4	4	3	3	3	2	2	2	2
5	9	8	8	8	7	7	7	7	6	6	6	5	5	5	4	4	4	3	3	3	3
6	10	9	9	9	8	8	8	8	7	7	7	6	6	6	5	5	5	4	4	4	4
7	11	10	10	10	9	9	9	9	8	8	8	7	7	7	6	6	6	5	5	5	5
8	12	11	11	11	10	10	10	10	9	9	9	8	8	8	7	7	7	6	6	6	6
9	13	12	12	12	11	11	11	11	10	10	10	9	9	9	8	8	8	7	7	7	7
10	14	13	13	13	12	12	12	12	11	11	11	10	10	10	9	9	9	8	8	8	8
11	15	14	14	14	13	13	13	13	12	12	12	11	11	11	10	10	10	9	9	9	9
12	16	15	15	15	14	14	14	14	13	13	13	12	12	12	11	11	11	10	10	10	10
13	17	16	16	16	15	15	15	15	14	14	14	13	13	13	12	12	12	11	11	11	11
14	18	17	17	17	16	16	16	16	15	15	15	14	14	14	13	13	13	12	12	12	12
15	19	18	18	18	17	17	17	17	16	16	16	15	15	15	14	14	14	13	13	13	13
16	20	19	19	19	18	18	18	18	17	17	17	16	16	16	15	15	15	14	14	14	14
17	21	20	20	20	19	19	19	19	18	18	18	17	17	17	16	16	16	15	15	15	15
18	22	21	21	21	20	20	20	20	19	19	19	18	18	18	17	17	17	16	16	16	16

Nota: PE_E: Puntuació Escalar ajustada per Edat; PE_{EE}: Puntuació escalar ajustada per edat i escolarització

En la fluència alternant, una persona sense escolaritzar augmentarà quatre puntuacions escalars, mentre que aquells que tenen baix nivell d'escolarització (≤ 3 anys) tindran un augment de fins a tres punts. Una persona amb una escolarització alta (més de 14 anys) obtindrà correcció en el sentit contrari, se li restarà una puntuació escalar, arribant a ser de dos punts si té 17 anys o més d'estudis. Entre els 11 i els 13 anys d'escolarització la puntuació no varia en l'ajustament.

Taula 44. Fluència d'acció. Puntuacions ajustades per anys d'escolarització seguint la fórmula: $PE_{EE} = PEE - (\beta * [Educació - 12])$ on $\beta = .494$

PE _E	Escolarització (anys)																				
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
2	8	7	7	6	6	5	5	4	4	3	3	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0
3	9	8	8	7	7	6	6	5	5	4	4	3	3	3	2	2	1	1	0	0	0
4	10	9	9	8	8	7	7	6	6	5	5	4	4	4	3	3	2	2	1	1	0
5	11	10	10	9	9	8	8	7	7	6	6	5	5	5	4	4	3	3	2	2	1
6	12	11	11	10	10	9	9	8	8	7	7	6	6	6	5	5	4	4	3	3	2
7	13	12	12	11	11	10	10	9	9	8	8	7	7	7	6	6	5	5	4	4	3
8	14	13	13	12	12	11	11	10	10	9	9	8	8	8	7	7	6	6	5	5	4
9	15	14	14	13	13	12	12	11	11	10	10	9	9	9	8	8	7	7	6	6	5
10	16	15	15	14	14	13	13	12	12	11	11	10	10	10	9	9	8	8	7	7	6
11	17	16	16	15	15	14	14	13	13	12	12	11	11	11	10	10	9	9	8	8	7
12	18	17	17	16	16	15	15	14	14	13	13	12	12	12	11	11	10	10	9	9	8
13	19	18	18	17	17	16	16	15	15	14	14	13	13	13	12	12	11	11	10	10	9
14	20	19	19	18	18	17	17	16	16	15	15	14	14	14	13	13	12	12	11	11	10
15	21	20	20	19	19	18	18	17	17	16	16	15	15	15	14	14	13	13	12	12	11
16	22	21	21	20	20	19	19	18	18	17	17	16	16	16	15	15	14	14	13	13	12
17	23	22	22	21	21	20	20	19	19	18	18	17	17	17	16	16	15	15	14	14	13
18	24	23	23	22	22	21	21	20	20	19	19	18	18	18	17	17	16	16	15	15	14

Nota: PE_E: Puntuació Escalar ajustada per Edat; PE_{EE}: Puntuación escalar ajustada per edat i escolarització

En la fluència d'acció trobem un efecte més important del nivell educatiu. En aquest cas una persona analfabeta tindrà un augment de sis puntuacions escalars i aquells amb baix nivell educatiu (≤ 4 anys) tindran un augment d'entre quatre i cinc punts. A una persona amb una escolarització alta (més de 14 anys) se li restarà una puntuació escalar i que anirà augmentant a mesura que es tinguin més anys d'estudis. Entre els 11 i els 13 anys d'escolarització la puntuació no varia en l'ajustament.

7.3.3. Test dels Quadrats

Fiabilitat de la prova

L'objectiu principal per a aquesta prova és conèixer si es tracta d'una eina fiable per avaluar la velocitat de processament i la capacitat visuoespacial. S'ha obtingut una relació lineal entre tots els ítems, amb correlacions significatives en tots els casos ($p < .05$). Aquests resultats indiquen que els ítems formen part d'un mateix constructe.

Per identificar la precisió amb què el Test dels Quadrats mesura les habilitats anomenades, s'ha utilitzat l'**alpha de Cronbach**, que s'ha fixat en un valor molt alt, sent de 0,949.

Influència de variables sociodemogràfiques

El rendiment mig de la mostra ha estat de $57,11 \pm 28,11$ en la puntuació total del Test dels Quadrats, que prové de la resta del nombre total d'encerts menys els errors comesos. S'ha analitzat la influència de l'edat, el gènere i el nivell educatiu sobre la puntuació final, el nombre d'encerts i el d'errors.

Amb l'objectiu d'avaluar l'efecte d'aquestes variables s'han calculat els **coeficients de correlació** (r) i **determinació** (R^2) de les puntuacions brutes (taula 45).

Tant l'edat com l'escolaritat expliquen part de la variància de les puntuacions brutes, mentre que la variable gènere no mostra cap efecte rellevant.

Pel que fa a l'edat, la variància explicada (R^2) va des de valors mínims ($< 1\%$), com en el cas dels errors, a un valor alt com en el cas dels encerts i la puntuació final ($\geq 30\%$).

En els anys d'escolarització succeeix un efecte similar. Els errors provoquen una variància baixa (4%), mentre que en la puntuació final i en els encerts hi ha un efecte de l'educació més significatiu (18,8-19,6%) .

Taula 45. Correlacions (*r*) i coeficients de determinació (*R*²) de la puntuació total, el nombre d'encerts i errors del Test dels Quadrats amb l'edat, l'escolaritat i el gènere

Variable	Edat (anys)		Educació (anys)		Gènere	
	<i>r</i>	<i>R</i> ²	<i>r</i>	<i>R</i> ²	<i>r</i>	<i>R</i> ²
<i>Puntuació Total</i>	0,552	0,300	0,440	0,188	0,212	0,039
<i>Nombre d'encerts</i>	0,571	0,322	0,449	0,196	0,175	0,024
<i>Nombre d'errors</i>	0,142	0,014	0,215	0,040	0,296	0,082

Nota: *r* = coeficient de correlació; *R*² = coeficient de determinació ajustat

El Test dels Quadrats com a marcador de deteriorament cognitiu molt lleu

S'ha dividit la mostra en dos grups a partir de la puntuació de normalitat del MoCA (≥ 26) i posteriorment s'han comparat les puntuacions obtingudes en el test entre els dos grups a través d'una anàlisi **t-Student** per conèixer si aquesta prova trobava diferències subtils dins de la població cognitivament sana ($MMSE \geq 27$). A la taula 46 es poden revisar les dades descriptives de cada prova, així com de l'edat i els anys d'escolarització.

Les puntuacions en el test dels quadrats s'ha distribuït de forma normal, segons la prova de Shapiro-Wilk ($p > .05$), i s'ha detectat homogeneïtat de variàncies, segons l'estadístic de Levene ($p = .352$). Els resultats de la t-Student posen de manifest que les persones que tenen un major rendiment cognitiu ($MoCA \geq 26$) executen millor el test dels quadrats ($\bar{X} = 64,75$, $DS = 25,24$) que les persones amb puntuacions inferiors a 26 en el MoCA ($\bar{X} = 42,20$, $DS = 25,35$) de forma estadísticament significativa, $M = -22,55$, 95% CI [-33,09, -12,02], $t(118) = -4,239$, $p < .001$.

Com que s'han definit canvis associats a l'edat i al nivell d'escolarització, es creu convenient realitzar una **ANCOVA** per corregir les diferències per edat i nivell cultural. Després de realitzar l'ajustament per a aquestes dues variables es manté l'efecte del

rendiment cognitiu, avaluat amb el MoCA, en l'execució del Test dels Quadrats, $F(1, 116) = 5,301, p < .0001, \eta^2 \text{ parcial} = .044$.

Taula 46. Dades descriptives de l'edat, l'escolarització, el MMSE, el MoCA i el Test dels Quadrats entre els grups dividits segons la puntuació obtinguda en el MoCA.

Variable	MoCA \geq 26 (n = 85)	MoCA < 26 (n = 35)	p-valor
<i>Edat</i>			
Mediana	58	70	.002**
Mitjana	58,75	66,51	
Desviació Típica	11,15	12,83	
Rang	40 - 81	40 - 87	
<i>Anys d'escolarització</i>			
Mediana	18,00	11,00	.005 **
Mitjana	14,86	12,11	
Desviació Típica	4,07	5,22	
Rang	8 - 18	0 - 18	
<i>MMSE</i>			
Mediana	30	29	.001***
Mitjana	29,46	28,71	
Desviació Típica	0,73	1,15	
Rang	27 - 30	27 - 30	
<i>MoCA</i>			
Mediana	28	24	.0001***
Mitjana	27,78	23,34	
Desviació Típica	1,38	1,91	
Rang	26 - 30	17 - 25	
<i>Test dels Quadrats</i>			
Mediana	66,00	38,00	
Mitjana	64,75	42,20	.0001***
Desviació Típica	25,24	29,35	
Rang	-1 - 118	-1 - 109	

Nota: * $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$

Per tant, el Test dels Quadrats permet conèixer la velocitat de processament visuoespacial i és capaç de detectar canvis cognitius molt subtils que podrien considerar-se com a marcadors de deteriorament cognitiu en etapes prodròmiques, confirmant així la darrera hipòtesi d'aquest estudi (3.3).

Valors normatius del Test dels Quadrats

S'ha seguit el procediment de **normalització** descrit en el Mètode (veure punt 6.1. estudi 2/estudi 3). A les taules es mostren els resultats del procés de normalització del Test dels Quadrats (taula 47).

Taula 47. Test dels Quadrats. Conversió de puntuacions directes en puntuacions escalars segons els rangs d'edat

PE_E	Pc	Total de la mostra	40-50 anys	51-60 anys	61-70 anys	major de 71 anys
2	<1	0-3	0-9	0-9	-	-
3	1	4	10-11	10-15	0-6	
4	2	5	12	16-20	7	0-4
5	3-5	6-9	13-24	21-35	8	5
6	6-10	10-18	25-34	36-38	9-17	6
7	11-18	19-29	35-43	39-50	18-25	7-13
8	19-28	30-40	44-53	51-52	26-37	14-19
9	29-40	41-50	54-66	53-64	38-44	20-27
10	41-59	51-66	67-82	65-78	45-61	28-42
11	60-71	67-73	83-92	79-82	62-69	43-51
12	72-81	74-83	93-96	83-94	70-73	52-62
13	82-89	84-95	97-108	95-98	74-82	63-67
14	90-94	96-100	109-113	99-105	83-90	68-69
15	95-97	101-110	114-117	106-116	91-100	70-71
16	98	111-114	-	-	101-102	72
17	99	115-117	-	117		
18	>99	≥ 118	≥ 118	≥ 118	≥ 103	≥ 73

Nota: PE_E: Puntuació Escalar ajustada per Edat; Pc: Percentil

A continuació trobem les correccions segons el nivell educatiu. Per ajustar la PE_E segons el nivell d'escolarització s'ha utilitzat de nou l'equació de regressió següent (Mungas et al., 1996; Jordi Peña-Casanova et al., 2009):

$$PE_{EE} = PEE - (\beta * [\text{Educació} - 12]), \text{ sent } \beta = 0,440.$$

Els valors obtinguts s'han truncat al nombre enter immediatament inferior (taula 48).

Taula 48. Test dels Quadrats. Puntuacions ajustades per anys d'escolarització seguint la fórmula: $PE_{EE} = PEE - (\beta * [\text{Educació} - 12])$ on $\beta = .440$

PE _E	Escolarització (anys)																				
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
2	7	7	6	6	6	5	5	4	4	3	3	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0
3	8	8	7	7	7	6	6	5	5	4	4	3	3	3	2	2	1	1	0	0	0
4	9	9	8	8	8	7	7	6	6	5	5	4	4	4	3	3	2	2	1	1	0
5	10	10	9	9	9	8	8	7	7	6	6	5	5	5	4	4	3	3	2	2	1
6	11	11	10	10	10	9	9	8	8	7	7	6	6	6	5	5	4	4	3	3	2
7	12	12	11	11	11	10	10	9	9	8	8	7	7	7	6	6	5	5	4	4	3
8	13	13	12	12	12	11	11	10	10	9	9	8	8	8	7	7	6	6	5	5	4
9	14	14	13	13	13	12	12	11	11	10	10	9	9	9	8	8	7	7	6	6	5
10	15	15	14	14	14	13	13	12	12	11	11	10	10	10	9	9	8	8	7	7	6
11	16	16	15	15	15	14	14	13	13	12	12	11	11	11	10	10	9	9	8	8	7
12	17	17	16	16	16	15	15	14	14	13	13	12	12	12	11	11	10	10	9	9	8
13	18	18	17	17	17	16	16	15	15	14	14	13	13	13	12	12	11	11	10	10	9
14	19	19	18	18	18	17	17	16	16	15	15	14	14	14	13	13	12	12	11	11	10
15	20	20	19	19	19	18	18	17	17	16	16	15	15	15	14	14	13	13	12	12	11
16	21	21	20	20	20	19	19	18	18	17	17	16	16	16	15	15	14	14	13	13	12
17	22	22	21	21	21	20	20	19	19	18	18	17	17	17	16	16	15	15	14	14	13
18	23	23	22	22	22	21	21	20	20	19	19	18	18	18	17	17	16	16	15	15	14

Nota: PE_E: Puntuació Escalar ajustada per Edat; PE_{EE}: Puntuación escalar ajustada per edat i escolarització

Remarquem l'efecte important de l'escolarització: una persona sense estudis augmentarà cinc puntuacions escalars, mentre que aquelles persones amb baix nivell d'escolarització (≤ 4 anys) tindran un augment de fins a quatre punts. A una persona amb una escolarització alta (més de 14 anys) se li restarà una puntuació escalar, arribant a ser de dos punts si té 16 anys o més d'estudis. Entre els 11 i els 13 anys d'escolarització la puntuació no varia en l'ajustament.

8. DISCUSSIÓ

8.1. Estudi 1. Comparació de la sensibilitat i especificitat de tres proves d'screening cognitiu per a la detecció precoç del deteriorament cognitiu i la malaltia d'Alzheimer

8.1.1. Descripció i característiques de la mostra

8.1.2. Comparació entre les proves d'screening cognitiu

8.1.3. Els punts de tall per al deteriorament cognitiu i la demència

8.2. Estudi 2. Seguiment del deteriorament cognitiu en el procés d'envelliment

8.2.1. Descripció i característiques de la mostra

8.2.2. L'atenció i la velocitat de processament al llarg del procés d'envelliment

8.2.3. El paper de la reserva cognitiva com a element protector davant el deteriorament

8.2.4. El nou Montreal Cognitive Assessment (versió 8.1)

8.3. Estudi 3. Disseny de proves d'avaluació neuropsicològica per al seguiment del deteriorament cognitiu en l'envelliment

8.3.1. Test de Denominació de Sant Pau

8.3.2. Fluència alternant i d'acció

8.3.3. Test dels Quadrats

8.4. Limitacions i consideracions futures

8. DISCUSSIÓ

En aquest capítol relacionarem la metodologia emprada en aquesta investigació i els resultats obtinguts en cada estudi amb els objectius presentats, en base a la literatura prèvia. Finalment, s'inclouen les limitacions que hem detectat i es plantegen línies futures d'investigació.

Donat l'augment del nombre de persones grans i de la prevalença del deteriorament cognitiu lleu i la malaltia d'Alzheimer és necessari fer una detecció precoç dels canvis cognitius per tal de poder identificar alteracions que facin sospitar d'un deteriorament o de l'inici d'una demència (Apóstolo et al., 2019; Brem & Sensi, 2018). Aquesta detecció pot fer-se a través de proves d'*screening* que ofereixen una primera aproximació al perfil cognitiu però que s'han de veure recolzades per una exploració neuropsicològica completa, que requereix l'ús d'instruments estandarditzats per valorar el funcionament cognitiu (Hemmy et al., 2020; Schaefer & Meager, 2019). Tot i així, actualment disposem de poques proves que permetin fer un seguiment adequat i controlar la possible evolució dels canvis cognitius en l'envelliment, el DCL o la malaltia d'Alzheimer (Goldberg et al., 2015). Per tant, cal disposar d'eines d'avaluació noves i actualitzades que permetin fer una correcta detecció i un seguiment evolutiu òptim per facilitar els recursos disponibles i millorar la qualitat de vida. En aquest sentit s'ha establert l'objectiu general de la present tesi doctoral, que consisteix en estudiar la contribució de diferents proves neuropsicològiques en la detecció del deteriorament cognitiu així com en l'anàlisi de la seva evolució a nivell clínic. Per tal d'assolir-lo s'han dissenyat tres estudis, que ens han permès aportar dades sobre l'avaluació neuropsicològica i dissenyar noves proves per facilitar el seguiment evolutiu i afavorir la detecció precoç dels canvis neuropsicològics en el procés d'envelliment.

Els resultats obtinguts en aquesta tesi recolzen les hipòtesis plantejades en els objectius i aporten nous coneixements sobre l'estudi de les funcions cognitives tant en l'envelliment, com en el deteriorament cognitiu lleu i la malaltia d'Alzheimer.

A continuació ens referim als tres estudis concrets d'aquesta investigació, dels quals s'aniran comentant els resultats obtinguts en relació a la literatura prèvia.

8.1. Estudi 1. Comparació de la sensibilitat i especificitat de tres proves d'screening cognitiu per a la detecció precoç del deteriorament cognitiu i la malaltia d'Alzheimer

L'objectiu principal d'aquest estudi és comparar l'eficàcia, la sensibilitat i l'especificitat del *Mini-Mental State Examination* (MMSE), el *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) i la *Parkinson Disease – Cognitive Rating Scale* (PD-CRS), determinar quina d'aquestes eines d'avaluació clínica diferencia amb més precisió entre l'envelliment normal, el deteriorament cognitiu lleu i la demència, i quina discrimina millor entre subtipus de DCL.

En relació als resultats d'aquest estudi, es confirmen les hipòtesis plantejades, segons les quals la PD-CRS és l'eina més sensible i específica a l'hora de detectar i predir el diagnòstic de deteriorament cognitiu, en detriment del MMSE, que s'ha utilitzat fins el moment com a *gold standard*. Tanmateix s'han establert uns punts de tall, tant pel MMSE com pel MoCA, que són més exigents que els proposats en la literatura prèvia.

8.1.1. Característiques clíniques de la mostra

Com s'ha descrit anteriorment, es va comparar un grup de pacients sense deteriorament cognitiu i un amb deteriorament cognitiu. En aquest darrer cas, es van incloure els pacients a qui el neuròleg referent havia orientat clínicament com un deteriorament cognitiu lleu, segons els criteris de Petersen et al. (1999), o malaltia d'Alzheimer, segons els criteris del DSM-5 (APA, 2013) o la NINCD-ADRA (McKhann et al., 1984). Altres

tipus de demència van quedar descartades en la pertinença d'aquest estudi degut a la seva menor prevalença en la societat i en la mostra estudiada (Barragán Martínez et al., 2019) i inferior indicació de proves d'screening cognitiu validades per a altres tipus de deteriorament cognitiu (Blázquez Alisente et al., 2011; Muñoz-Céspedes & Tirapu-Ustárroz, 2001).

Entre els factors de risc cardiovascular descrits durant la investigació, la hipertensió i la dislipèmia són els més freqüents en tots els grups, com s'ha identificat en estudis poblacionals realitzats prèviament (Bloch, 2016; Chockalingam et al., 2006; Mattiuzzi et al., 2020; Mills et al., 2020). La hipertensió arterial ha estat el factor més observat en la mostra, sent present entre un 43,3 i un 57,1% dels casos amb deteriorament cognitiu i en un 52% de les persones amb malaltia d'Alzheimer. Els resultats obtinguts denoten una predisposició a la HTA en el cas del deteriorament cognitiu i la malaltia d'Alzheimer, que concorden amb el proposat anteriorment per altres autors, i és que la HTA mantinguda en el temps augmenta el risc de patir demència (Sacuiu, 2016; Walker et al., 2017). Sobre el colesterol, també hem trobat una alta predisposició en el deteriorament cognitiu (50%) i l'Alzheimer (66,7%), d'acord amb estudis anteriors (Anstey et al., 2017; Sacuiu, 2016; Solomon et al., 2009).

A nivell de troballes en neuroimatge s'ha registrat una interacció significativa entre la presència i el grau d'atròfia cortical i el subgrup diagnòstic. Els nostres resultats concorden amb els proposats per altres autors que, en estudis longitudinals han observat la presència i acceleració d'atròfia cortical en la progressió a la malaltia d'Alzheimer, fent-se més evidents en el deteriorament cognitiu on hem detectat nivells lleus i moderats d'atròfia (Leung et al., 2013; Tapiola et al., 2008). Com sabem, el grau d'atròfia cortical s'associa amb la progressió de la malaltia (Barragán Martínez et al., 2019; Ferrer Abizanda, 2010), i en el nostre cas ha estat present en tots els participants amb Malaltia

d'Alzheimer. Tot i així, en aquest estudi no hem obtingut cap relació entre el diagnòstic i la presència de leucoaraiosi a diferència del que proposen altres autors, que refereixen una important correlació entre la presència d'aquestes troballes en neuroimatge i el deteriorament cognitiu (Burke & Barnes, 2006; Fernando & Ince, 2004; Simpson et al., 2007).

8.1.2. Comparació entre les proves d'screening cognitiu

La conclusió principal d'aquest estudi és que l'escala *Parkinson Disease-Cognitive Rating Scale* (PD-CRS) es pot considerar com la prova de cribratge amb el major grau de sensibilitat i especificitat per discriminar entre el deteriorament cognitiu lleu (DCL) i la malaltia d'Alzheimer, i també a l'hora de distingir entre les persones cognitivament sanes i amb un principi de deteriorament cognitiu. Els resultats d'aquesta tesi suggereixen que aquest test de cribratge és l'únic instrument, d'entre els estudiats, capaç de diferenciar amb precisió entre l'envelliment normal i el deteriorament cognitiu lleu amnèsic de domini únic. Considerem que si es redueix el punt de tall a 59 punts permetria maximitzar la sensibilitat (93,30%) en el cribratge de demència, d'acord amb un estudi similar realitzat prèviament amb la PD-CRS (Ruzafa-Valiente et al., 2015).

Tot i que el *Mini-Mental State Examination* ha estat reconegut com el “*gold standard*” en la detecció de la demència, durant molts anys han mancat altres instruments de cribratge neuropsicològic per a la identificació del deteriorament cognitiu lleu, motiu pel qual generalment s'ha utilitzat aquesta eina (Reisberg et al., 2010, 2008). Els resultats demostren que el MoCA pot ser definit com a millor eina que el MMSE per detectar el deteriorament cognitiu lleu, d'acord amb els estudis duts a terme per Pinto et al. (2019) i Senda et al., (2020) o la revisió de Hemmy et al. (2020). Altrament, les nostres anàlisis suggereixen que el MoCA i la PD-CRS són les millors eines de cribratge per discriminar i predir el diagnòstic clínic, ja que han obtingut uns coeficients estadísticament

significatius per ser els predictors més forts en l'assignació de grups i, per tant, serien les proves d'elecció per fer un primer diagnòstic clínic orientatiu. Aquests resultats són congruents amb els d'investigadors com Damian et al. (2011) i Dong et al. (2012), que demostren l'eficàcia del *Montreal Cognitive Assessment* per reconèixer un deteriorament cognitiu en individus amb més risc de patir demència.

Els nostres resultats en la capacitat discriminant del MoCA coincideixen amb Li et al. (2018), que concloua que aquest test permet diferenciar els diferents subtipus de deteriorament cognitiu lleu. En el cas d'aquesta investigació hem comprovat que ha estat l'única de les tres proves d'screening administrades capaç de distingir entre els dos subtipus de DCL estudiats (el domini únic i el múltiple domini), probablement sigui per la influència de les variables de component visuoconstructiu i executiu.

Adicionalment, aquest estudi s'ha dut a terme per determinar quin test pot ser el millor instrument de cribratge per predir el diagnòstic mèdic i discriminar entre subtipus de DCL. En contraposició a les conclusions d'estudis anteriors (Lonie et al., 2009), defensem que és possible establir una orientació diagnòstica mitjançant instruments de cribratge adequats, com la PD-CRS o el MoCA. Per tant, podem concloure que aquestes eines es poden utilitzar per fer inferències sobre el possible curs clínic del DCL i guiar el procés diagnòstic si el temps i els recursos són limitats.

8.1.3. Punts de tall per al deteriorament cognitiu i la demència

Un altre dels objectius del nostre estudi ha estat establir els millors punts de tall de les tres proves de cribratge mitjançant l'estipulació de les puntuacions amb la màxima sensibilitat i especificitat. En aquest sentit, els resultats ens indiquen que es confirma la hipòtesi plantejada segons la qual els punts de tall detallats en aquesta investigació són

més exigents que els proposats per altres investigacions anteriors en relació al MMSE i al MoCA.

Els estudis realitzats en la població espanyola amb el *Mini-Mental State Examination* estimen que es considera un punt de tall de 24 o 25 com a valor indicatiu de la demència, amb alta sensibilitat i especificitat (ambdues superiors al 87%) i s'estableix una modificació de les puntuacions en funció de l'edat i el nivell cultural (Blesa et al., 2001). La present investigació recolza aquest punt de tall de 24 amb una alta sensibilitat (84%), a diferència de l'exposat per Coll de Tuero (2010), que recordava que al 1997, quan es va estandarditzar el MMSE, es va situar una puntuació de tall de 26 com a indicador de probable demència.

Els nostres resultats confirmen que el MMSE presenta dificultats en la detecció de les alteracions fronto-subcorticals i no té un bon rendiment a l'hora de detectar el Deteriorament cognitiu lleu, entre altres motius, ja que no presenta ítems que avaluïn el funcionament executiu o frontal, tal i com proposen diversos autors (Blesa et al., 2001; Coll de Tuero, 2010; Fontán-Scheitler et al., 2004; McKhann et al., 1984; Román & Royall, 1999; Siqueira et al., 2019). Per aquest motiu, considerem més adient que l'avaluació inicial davant la sospita de deteriorament cognitiu incipient sigui amb tests d'screening de major exigència cognitiva, com el MoCA o la PD-CRS. Tot i així, creiem com Marra, Caterina, & Guido (2000) que aquesta prova augmenta la seva sensibilitat en la demència i que, per tant, permetria fer un bon control evolutiu i classificar-ne l'evolució d'acord amb la pèrdua de punts any per any.

En relació al *Montreal Cognitive Assessment*, els resultats concorden amb Lozano-Gallego et al. (2009), Ojeda et al. (2016) i amb Siqueira et al., (2019) en què és un test més complet que el MMSE i amb major dificultat. Els nostres resultats indiquen puntuacions més baixes en tots els grups d'una prova a l'altra, ja que inclouen les tasques

de visuoconstrucció més complexes i de funcionament frontal que manquen en la prova anteriorment descrita.

Alguns estudis que s'han fet sobre l'aplicació clínica del MoCA suggereixen que un punt de tall de 19 o 20 funciona amb una capacitat de detecció moderada pel deteriorament cognitiu lleu (sensibilitat 76,2% i especificitat 66,7%) i un tall de 13 o 14 per la demència (sensibilitat 84,3% i especificitat 71%) (Lozano-Gallego et al., 2009; Pereiro et al., 2017).

Les nostres anàlisis no donen suport a aquesta constatació, posant de manifest que un punt de tall de 22 ofereix una precisió diagnòstica més elevada (del 80,8%) per al DCL i una puntuació de 19 proporciona la mateixa sensibilitat que la proposada pels autors per detectar la demència (84%). Aquestes diferències probablement estan relacionades amb el fet que la mostra d'aquest estudi té major nivell d'escolarització que en les altres dues investigacions de dades normatives i, a més a més, en aquesta tesi doctoral s'ha vist que el MoCA pot estar influenciat per variables com el nivell d'estudis (Freitas et al., 2012).

D'acord amb estudis anteriors, les persones amb diagnòstic de DCL han obtingut puntuacions dins del rang de la normalitat en el cas del MMSE (amb una mitjana entre 26 i 27 en els dos subtipus), però tenen puntuacions que es consideren alterades en el MoCA (entre 20 i 22 punts) (Lezak et al., 2012; Smith et al., 2007; Siqueira et al., 2019).

Pel que fa referència a l'anàlisi de punts de tall de la *Parkinson Disease – Cognitive Rating Scale*, la nostra investigació ha obtingut menor precisió diagnòstica que altres estudis fets anteriorment, per la qual cosa creiem convenient no definir altres punts de tall que els que ofereix Fernández de Bobadilla et al. (2013) en relació a la detecció de l'Alzheimer; tanmateix el nostre estudi conclou que una puntuació de 82 ens ofereix un rigor diagnòstic equiparable al de l'autor per a la detecció del DCL.

En conclusió, és necessari disposar de més eines d'*screening* cognitiu que tinguin una elevada sensibilitat i especificitat en la detecció tant del deteriorament cognitiu lleu, com en el cas de la malaltia d'Alzheimer i que les puntuacions de tall per aquestes proves s'ajustin al major rigor diagnòstic possible. Al llarg d'aquesta investigació hem anat veient la necessitat de fer un diagnòstic precoç per tal de poder fer un seguiment més acurat i implementar les estratègies necessàries perquè el declivi cognitiu sigui més lent.

8.2. Estudi 2. Seguiment del deteriorament cognitiu en el procés d'envelliment

L'objectiu principal d'aquest estudi consisteix en comprendre i predir l'evolució de l'atenció i la velocitat de processament al llarg de l'envelliment, considerant-los com a potencials indicadors de declivi cognitiu incipient, per aquest motiu vam creure oportú relacionar-ho amb la reserva cognitiva com a element protector. També es va administrar la nova versió del *Montreal Cognitive Assessment* (8.1).

En relació als resultats d'aquest estudi, es confirmen les hipòtesis plantejades, segons les quals tant la velocitat de processament com l'atenció són dos elements molt sensibles al declivi i aquest efecte està molt relacionat amb la reserva cognitiva. Finalment, hem vist que la versió 8.1 del MoCA presenta una bona fiabilitat en la nostra mostra.

8.2.1. Característiques clíniques de la mostra

Com a criteris d'inclusió, els participants d'aquest estudi no podien presentar cap tipus de deteriorament cognitiu diagnosticat ni objectivable a través de proves d'avaluació neuropsicològica. La mostra ha estat formada per persones d'entre 40 i 89 anys sense deteriorament cognitiu.

En referència als factors de risc, hem detectat la presència de colesterol i d'hipertensió conjuntament en més d'un 30% dels casos. A més a més, s'han distingit de forma significativa entre els grups d'edat, augmentant de forma evident a partir dels 51 anys, tal

i com referia Barnett et al. (2012), que després dels 50 anys la prevalença de FRCV augmenta, així com també succeeix amb les comorbiditats.

Pel que fa als antecedents familiars, un 40,4% dels participants ha tingut un familiar amb deteriorament cognitiu, principalment amb malaltia d'Alzheimer (81,70%), seguit per demència associada a la malaltia de Parkinson (9,60%), demència vascular (4,80%) o altres tipus de deteriorament cognitiu no filiat (3,90%). Aquests resultats es poden relacionar amb l'alta prevalença de la malaltia d'Alzheimer ja que és la demència degenerativa primària més freqüent; els resultats a nivell poblacional la situen entre el 60 i el 70% de totes les demències. El percentatge d'aquest antecedent familiar dins la nostra mostra d'estudi està en consonància amb els diferents estudis que n'estableixen la incidència i la prevalença (Barragán Martínez et al., 2019; Garre-Olmo, 2018).

8.2.2. L'atenció i la velocitat de processament al llarg del procés d'envelliment

Hem vist que l'atenció i la velocitat amb què processem la informació estan estretament relacionades, i de forma inversa amb l'edat. Per tant, es confirma la nostra hipòtesi, segons la qual aquestes dues funcions són molt sensibles al declivi.

L'anàlisi dels diferents subcomponents de la prova d'atenció sostinguda d2-R ens ha permès conèixer tant la capacitat atencional com la velocitat de processament perceptiu de la informació el llarg de l'envelliment. Hem detectat una disminució progressiva de les dues funcions cognitives a mesura que les persones van envellint. Hem pogut determinar un alentiment de les funcions cognitives que precisen de l'atenció i la velocitat de processament per al seu correcte funcionament.

Com sabem, l'atenció és un dels processos cognitius més centrals i de la qual en depenen la major part de les funcions neuropsicològiques (Lubrini et al., 2013) i, per tant, la disminució de la capacitat atencional repercuteix en el correcte funcionament cognitiu.

Durant la tasca del d2-R es posa en marxa la inhibició, l'atenció sostinguda i selectiva, ja que es tracta d'una tasca continua i repetitiva en la qual s'han d'inhibir certs estímuls i atendre'n d'altres (Sohlberg & Mateer, 1987).

Hem observat un efecte clar de l'edat en el rendiment total d'aquesta prova, de manera que el grup format per les persones majors de 70 anys ha rendit significativament pitjor que tots els altres grups. Les nostres conclusions van en la línia dels estudis previs (Cohen et al., 2019; Park & Reuter-Lorenz, 2009; Rog & Fink, 2013), que destacaven que les persones grans presenten una habilitat més reduïda per suprimir eficaçment els estímuls irrelevantes i mostren una desregulació atencional de forma generalitzada, la qual cosa dificulta el funcionament d'altres capacitats cognitives. També coincideixen amb alguns estudis recents que han posat de manifest que en l'envelliment trobem un clar efecte en l'atenció sostinguda (Flores Villavicencio et al., 2020). Dels nostres resultats s'extreu que l'edat pot predir de forma estadísticament significativa el rendiment atencional i que l'augment d'un any d'edat comporta una disminució mitjana d'1,30 punts en aquesta prova d'atenció.

Altres autors han fet palès que la disminució de l'atenció, pot ser un indicador tant de deteriorament cognitiu lleu com de progressió cap a demència (Kirova et al., 2015; Prado et al., 2019; Saunders & Summers, 2010). És per això que considerem molt important avaluar l'atenció durant l'exploració neuropsicològica i així detectar de forma precoç aquests indicadors i poder actuar en conseqüència.

Els nostres resultats també indiquen un clar efecte de l'edat en la velocitat de processament, i és que segons les nostres dades, cada any disminueix 1,31 punts en aquesta prova com a conseqüència de l'augment de l'alentiment. Tal i com sustenten Bruna, Subirana, et al. (2011) i Salthouse (2013), la disminució de la velocitat de processament de la informació està vinculada a l'edat i podria ser també un signe prodròmic de deteriorament cognitiu (Andriuta et al., 2019) o un indicador de progressió a demència (Prado et al., 2019).

8.2.3. La reserva cognitiva com a element protector davant el deteriorament cognitiu associat a l'edat

La capacitat atencional i la velocitat de processament són funcions cognitives que pateixen canvis al llarg de l'envelliment (Rog & Fink, 2013), per aquest motiu volíem conèixer quin paper té la reserva cognitiva davant el declivi d'aquestes funcions. Tal com s'ha definit, el model de reserva cognitiva es planteja com un concepte actiu i dinàmic que suggereix que el cervell intenta fer front a les canvis cerebrals involutius utilitzant estratègies compensatòries (Stern, 2002; Stern et al., 2018).

Per tal d'assolir aquest objectiu s'han repetit les anàlisis de la influència de l'edat després de controlar l'efecte de la variable reserva cognitiva, mesurada a través del qüestionari de Rami et al. (2011). Considerem que la prova dissenyada permet conèixer de forma àmplia el concepte ja que inclou variables importants en la valoració de la reserva cognitiva, com el nivell d'estudis, l'ocupació laboral, els coneixements musicals i la lectura entre d'altres.

Després de controlar aquesta covariable, els resultats indiquen que l'atenció i la velocitat de processament també disminueixen amb l'edat, però ja no es diferencien a partir dels 61 anys, demostrant-se així com un element protector davant el declivi d'aquestes funcions i confirmant la nostra hipòtesi prèviament plantejada. Els nostres resultats

coincideixen amb diversos estudis que apunten que la reserva cognitiva, i especialment el nivell educatiu premòrbid, ajuden a compensar els dèficits que es provoquen amb l'envelliment o la neurodegeneració i retardar l'inici dels símptomes associats (Baumgart et al., 2015; Beydoun et al., 2014; Marioni et al., 2012; Mercado, 2019; Pettigrew & Soldan, 2019; Sacuiu, 2016; Stern, 2006). És per aquest motiu que considerem fonamental tenir en compte la reserva cognitiva i conèixer els canvis que se succeeixen de forma normativa amb l'edat per afavorir la detecció precoç del deteriorament cognitiu lleu. D'acord amb diversos autors, cal contribuir en el desenvolupament i manteniment de la reserva cognitiva per tal de mitigar els efectes negatius dels canvis cognitius associats a l'edat, per tal de poder definir certa protecció contra l'inici d'un procés neurodegeneratiu (Arenaza-Urquijo et al., 2011; Baker et al., 2017; Stern et al., 2018).

8.2.4. Montreal Cognitive Assessment (versió 8.1)

El darrer objectiu d'aquest estudi es plantejava per tal d'estudiar el rendiment de la versió 8.1 del MoCA en la població espanyola, fer-ne l'anàlisi de la fiabilitat i establir uns valors normatius. Els nostres resultats ens han permès acceptar la hipòtesi que ens plantejàvem i concloure que la versió 8.1 presenta una bona fiabilitat en la població espanyola.

En primer lloc, es va estudiar la fiabilitat com a propietat psicomètrica del MoCA. Es va avaluar la consistència interna a través de l'alfa de Cronbach ja que és una de les tècniques més utilitzades per conèixer i estimar la fiabilitat d'una prova. Els ítems que la conformen han demostrat tenir una relació lineal, la qual cosa ens informa que formen part d'un mateix constructe. El resultat indica un nivell de fiabilitat acceptable. En la validació de la versió anterior del MoCA es va establir una alfa de 0,76 (Lozano-Gallego et al., 2009). Els nostres resultats ($\alpha = 0,726$) indiquen que la consistència interna de la versió 8.1 és similar a la versió anterior.

En segon lloc, es va revisar la influència de variables sociodemogràfiques com l'edat, el gènere i el nivell educatiu sobre el rendiment en aquesta prova. Únicament s'ha detectat que el nivell d'escolarització i l'edat expliquen part de la variància de les puntuacions (entre un 18 i un 20%), mentre que el gènere no mostra cap efecte. Altres autors, com Freitas, Simões, Alves, & Santana (2012), ja havien fet notar aquest efecte en el MoCA 7.1.

Pel que fa al nivell d'escolarització, els resultats indiquen que les persones amb estudis superiors obtenen majors puntuacions en el resultat final de la prova que les persones amb menor grau d'escolarització, d'acord amb Lezak et al. (2012) que recorda que al final de la prova s'ha de sumar un punt en cas que el nivell d'escolaritat sigui inferior als 12 anys. Alguns ítems són més susceptibles a l'efecte de l'educació. És el cas de l'índex visuoespacial-executiu, que inclou una tasca d'alternança entre la seqüenciació numèrica i alfabètica; el domini atencional, que presenta una clara tendència a les puntuacions més altes per part dels subjectes més escolaritzats i que integra una tasca de resta seriada de 7 en 7; els ítems corresponents al llenguatge on es repeteixen dues frases gramaticalment complexes i es demana una tasca de fluència fonètica; l'abstracció i finalment la memòria a llarg termini.

En relació a l'edat, només s'han detectat diferències en la puntuació total a partir dels 71 anys. Pel que fa als dominis, se n'han registrat en la funció visuoespacial-executiva, el llenguatge, l'abstracció i la memòria diferida, ja que probablement són funcions cognitives més sensibles al declivi associat a l'edat. Els nostres resultats concorden amb altres estudis fets prèviament, que han demostrat que les funcions frontals-executives, com la formació de conceptes, l'abstracció i la flexibilitat cognitiva, disminueixen a partir dels 70 anys (Salthouse, 2013; Wecker et al., 2005; Yegla et al., 2019). Pel que fa al llenguatge, amb l'envelliment també es veu afectada la fluïdesa verbal amb consigna

fonètica, que és la capacitat per recuperar paraules de la memòria declarativa que comencen amb una lletra o un so en particular, en el cas del MoCA 8.1, la lletra “F” (Kempler et al., 1998). En els adults cognitivament sans, hem constatat que els canvis en la memòria són relativament menors, però durant el procés d’envelliment i més específicament a partir dels 50 anys, sabem que s’incrementa la taxa d’oblits a la vegada que disminueix la capacitat per adquirir nova informació (Flores Villavicencio et al., 2020).

Després de l’anàlisi de l’efecte de les variables edat i escolarització en la versió 8.1 del *Montreal Cognitive Assessment*, es va fer patent la necessitat de crear uns valors normatius segons l’edat i d’ajustar les puntuacions segons el nivell d’escolarització. Per tal de poder crear una taula amb dades normatives en funció de grups d’edat es va seguir el procediment dut a terme en nombrosos projectes de baremació, com el NEURONORMA de Peña-Casanova et al. (2009). Es van ajustar les puntuacions segons el nivell d’escolarització, seguint l’equació proposada inicialment per Mungas, Marshall, Weldon, Haan, & Reed (1996). La correcció de la prova d’acord tant amb l’edat com amb el nivell educatiu permet que els resultats siguin més acurats i que es pugui dur a terme una millor adaptació a la pràctica clínica i que permeti detectar petits canvis en la població general amb diferents nivells culturals per afavorir una detecció més precoç dels canvis cognitius vinculats al deteriorament no associat a l’edat.

D’aquest segon estudi es corrobora la importància de tenir present el rendiment cognitiu dins dels paràmetres de la normalitat, coneixent el declivi associat a l’edat, sobretot en funcions superiors clau com l’atenció o la velocitat de processament que podrien interferir en el rendiment de l’exploració neuropsicològica completa. Tanmateix, remarquem la necessitat de promoure la reserva cognitiva al llarg de la vida, ja que s’ha demostrat la seva repercussió positiva a tots els nivells.

8.3. Estudi 3. Disseny de proves d'avaluació neuropsicològica per al seguiment del deteriorament cognitiu en l'envelliment

L'objectiu fonamental és crear noves eines d'avaluació per a fomentar un millor diagnòstic i seguiment evolutiu del procés de deteriorament cognitiu. Amb aquesta finalitat s'ha creat i validat una nova prova de denominació, s'ha estudiat el comportament de dues fluències verbals i s'ha validat una nova eina d'avaluació de la velocitat de processament visuoperceptiu.

En relació als resultats d'aquest estudi, es confirmen les hipòtesis plantejades. En primer lloc, el nou test de denominació presenta una bona fiabilitat i correlaciona de forma elevada amb el seu homòleg, també hem corroborat que l'execució de les fluències verbals es veuen alterades durant el procés d'envelliment i, finalment, s'ha pogut determinar el Test dels Quadrats com una eina fiable per a l'avaluació dels dominis previstos.

8.3.1. Test de Denominació de Sant Pau

Les valoracions neuropsicològiques repetides són freqüents per tal d'avaluar l'evolució i/o la involució del rendiment cognitiu. Com a conseqüència, sovint es produeixen canvis en el rendiment que podrien atribuir-se a la familiaritat i a l'exposició als instruments o als ítems (Beglinger et al., 2005; Goldberg et al., 2015). Trobem els anomenats efectes de la pràctica (Calamia et al., 2012), que es defineixen per la millora en la puntuació deguda a la memòria o a les estratègies d'aprenentatge. Per tant, i d'acord amb Calamia et al. (2012), es va considerar important crear una prova alternativa a l'ús del clàssic *Test de Denominació de Boston* (BNT) per a l'avaluació de la denominació, utilitzant diferents estímuls a la forma original i eliminant els guanys deguts a la memòria per a ítems

concrets. Estudis independents han demostrat que l'ús de formes alternatives minimitzen els efectes de la pràctica (Beglinger et al., 2005).

Amb aquesta finalitat es va dissenyar el *Test de Denominació de Sant Pau* (TDSP) i se n'ha estudiat la seva fiabilitat. S'ha obtingut una alta correlació entre ítems així com una alfa de Cronbach acceptable, per tant considerem que el TDSP és una eina que mesura realment la denominació per confrontació visual. Seguidament, es van comparar els resultats en les dues proves administrades de forma consecutiva conlcoent que no existien diferències entre elles a nivell estadístic i es va obtenir un elevat coeficient de correlació intraclasse que s'ha utilitzat per valorar el grau de fiabilitat entre les mesures de les dues proves. D'aquesta manera, es confirma la hipòtesi plantejada que determinava una bona fiabilitat i elevada correlació entre les dues proves.

També s'han comparat ítem per ítem les dues versions. Els resultats ens indiquen que el *Test de Denominació de Sant Pau* és una bona alternativa clínica a l'ús del BNT en seguiments evolutius, ja que corregeix l'efecte de l'aprenentatge i permet valorar el rendiment en llenguatge, específicament la denominació. Les dades obtingudes en la comparació dels ítems revelen que alguns són més difícils que altres, amb percentatge d'encerts inferiors al 61%, però la distribució equitativa de la dificultat entre les dues proves ens fa pensar que es tracta d'una bona tasca per avaluar la capacitat de denominació per confrontació visual.

Per tant, els nostres resultats van en la línia de Calamia et al. (2012) que remarcaven la importància de la semblança entre les formes originals i alternatives en les seves propietats psicomètriques, especialment en la dificultat dels ítems.

Un cop definit com una bona eina alternativa per a l'avaluació de la denominació, vam analitzar la influència de les variables sociodemogràfiques sobre els resultats per tal de

considerar la indicació d'establir-ne uns valors normatius. Tant l'edat com l'escolaritat expliquen part de la variància de les puntuacions brutes, mentre que la variable gènere no mostra cap efecte rellevant. Pel que fa a l'edat, s'ha observat un rendiment superior entre els 50 i els 60 anys per sobre dels altres grups de més edat. Si bé alguns estudis mostren que la denominació sembla mantenir-se estable fins als 70 anys, per anar disminuint a partir d'aquesta edat (Albert, Heller, & Milberg, 1988), els nostres resultats recolzen aquells estudis que diuen que la disminució comença una dècada abans (Verhaegen & Poncelet, 2013). En relació al nivell d'escolarització s'obté un efecte important d'aquesta variable, on les persones amb estudis superiors rendeixen significativament millor en aquesta tasca de denominació que aquelles persones amb estudis primaris o sense estudis. Després de l'anàlisi de l'efecte tant de l'edat com del nivell educatiu en el *Test de Denominació de Sant Pau* vam veure necessari crear uns valors normatius segons l'edat i ajustar aquestes puntuacions segons el nivell d'escolarització seguint amb el mateix procediment que en el segon estudi. La correcció de la prova tenint uns barems adaptats segons l'edat i el nivell educatiu permet valorar de forma més acurada el rendiment i comparar-lo amb les puntuacions ja corregides seguint els mateixos paràmetres del *Boston Naming Test*.

8.3.2. Fluència alternant i d'acció

S'ha complert la hipòtesi plantejada en aquesta part de l'estudi que recolzava que les proves de fluència verbal, que tant poden considerar-se tasques representatives del rendiment de les funcions frontals com del llenguatge, són sensibles als canvis propis del procés d'envelliment (Kempler et al., 1998).

En aquest tercer estudi analitzem la fluència alternant i d'acció ja que pensem que són tasques de fluïdesa verbal més exigents i sensibles als canvis involutius de l'envelliment

normal. Actualment no es disposen de barems en població espanyola ajustats a l'edat i al nivell educatiu. Hem obtingut una alta correlació entre aquestes fluències i la semàntica i la fonètica, que ens indicaria que formen part d'un mateix constructe i que, per tant, es podrien utilitzar de forma paral·lela per fer un seguiment evolutiu i permetria als neuropsicòlegs disposar de més eines per valorar la capacitat de fluència verbal i reduir l'efecte de l'aprenentatge per la sobre utilització del mateix instrument.

Hem analitzat la correlació entre l'edat i aquestes variables obtenint un decrement en les fluències verbals alternant i d'acció en l'envelliment. Els resultats principals de la distribució de les puntuacions segons l'edat indiquen diferències estadísticament significatives entre les puntuacions per al grup de més de 71 anys en comparació amb els menors de 60 anys, d'acord amb Perea, Ladera, & Rodriguez (2005) que observaven un decrement especialment a partir dels 75 anys. Altres autors, com Costa et al. (2014) mostren una disminució progressiva durant l'envelliment, en concret en la fluència alternant ja que requereix la posada en marxa alhora de diversos elements de control frontal-executiu.

Seguidament hem estudiat la influència d'algunes variables sociodemogràfiques i s'ha observat que tant l'edat com l'escolaritat expliquen part important de la variància de les puntuacions brutes de la prova. Per aquest motiu es creen uns valors normatius que permetin la seva aplicació i correcció. Els resultats que es derivin d'aquestes taules de correcció podran ser comparats amb les fluències semàntica i fonètica i analitzar així la seva evolució durant l'envelliment i, tal com suggereixen McDonnell et al. (2019), utilitzar aquestes proves que són senzilles i ràpides d'aplicar, com a eines d'screening per a la detecció precoç del deteriorament cognitiu.

8.3.3. Test dels Quadrats

La darrera part d'aquest estudi consisteix en l'anàlisi de la fiabilitat i la normalització del Test dels Quadrats, una prova de velocitat de processament visuoperceptiu que s'ha mostrat com un marcador molt sensible al deteriorament cognitiu molt subtil (García-Sánchez et al., 2019).

Per identificar la precisió del Test dels Quadrats s'ha utilitzat l'alpha de Cronbach, que s'ha determinat en un valor excel·lent ($\alpha = 0.949$). L'edat i l'escolaritat expliquen part de la variància dels resultats, sent del 30% per l'edat i del 19,6% en el nivell educatiu.

Els resultats obtinguts en aquesta investigació posen de manifest que les persones que tenen un major rendiment cognitiu executen millor el *Test dels Quadrats*. Així mateix, en vistes que s'observava un efecte de l'edat i el nivell d'escolarització es va repetir l'anàlisi controlant l'efecte de les covariables. Els resultats també van indicar una millor realització de la prova per part de les persones amb major rendiment cognitiu global.

Posteriorment, i veient l'efecte de l'edat i el nivell d'escolarització, es va realitzar la normalització dels resultats i les taules de correcció segons el nivell educatiu.

Podem concloure que el *Test dels Quadrats* permet conèixer la velocitat de processament visuoespacial i és capaç de detectar canvis cognitius molt subtils que podrien considerar-se com a marcadors de deteriorament cognitiu en etapes prodròmiques.

Aquest tercer estudi permet la incorporació de nous instruments a la pràctica clínica amb les puntuacions normatives ajustades a l'edat i al nivell educatiu. Cal disposar de més eines validades per tal d'afavorir el seguiment evolutiu tant en el procés d'envelliment com en el deteriorament cognitiu i les demències.

8.4. Limitacions de l'estudi i futures línies d'investigació

Per concloure aquest capítol és necessari destacar les *limitacions* que ens hem trobat durant aquesta investigació, les quals constituïran el punt de partida per definir noves línies de futur en les investigacions que es puguin derivar d'aquesta tesi.

En primer lloc, hem de tenir present el tamany de la mostra. En relació al primer estudi, convindria haver inclòs més participants tant amb malaltia d'Alzheimer com més controls sans, ja que això donaria més confiabilitat als nostres resultats i augmentaria el poder discriminant dels instruments. Tanmateix, atès que la prevalença de deteriorament cognitiu lleu i malaltia d'Alzheimer reflecteix la incidència d'aquestes patologies a nivell poblacional, els resultats obtinguts a la nostra mostra semblen generalitzables per al conjunt de la població. En relació al segon i tercer estudi, tot i que considerem que la mostra és suficientment àmplia per assolir uns resultats concloents, si cada grup d'edat hagués comptat amb més participació els resultats serien més exhaustius.

En segon lloc, i en termes generals, entre les limitacions de la mostra cal destacar que el reclutament s'ha limitat fonamentalment a l'àrea metropolitana de Barcelona, si bé s'ha comptat amb la participació de la població general de proximitat, la qual cosa podria oferir resultats lleugerament esbiaixats.

En tercer lloc, el temps dedicat a la recollida de dades clíniques i l'execució de l'exploració neuropsicològica ha estat extensa, superant l'hora en la majoria dels casos, la qual cosa ha influït negativament en la participació d'algunes persones en l'estudi, en no disposar d'aquest temps. Aquest fet se suma a la dificultat per cercar participants que complissin unes edats i característiques tan concretes com les exigides en els criteris d'inclusió. Hauria estat convenient poder comptar amb una mostra més extensa que

permetés que els resultats generats en format de taules normatives segons grups d'edat fossin més generalitzables.

Una de les principals *linies futures d'investigació* a curt termini és difondre els resultats finals sobretot els relatius a l'ús de les proves alternatives d'avaluació per a fer un correcte seguiment evolutiu del deteriorament cognitiu. Especialment seria d'interès publicar les dades normatives i de correcció a nivell clínic, així com proposar la possibilitat d'editar i publicar el *Test de Denominació de Sant Pau* i el *Test dels Quadrats*. Tanmateix, seria convenient poder comparar aquesta darrera prova amb una que avaluï velocitat de processament i capacitat visuoespacial. És important remarcar que s'està pendent de publicar els resultats obtinguts en el primer estudi, sota el nom "*Efficacy of the PD-CRS as a screening instrument in Mild Cognitive Impairment and dementia*".

A mitjà i llarg termini, seria interessant poder validar el TDSP amb població clínic per definir la seva propietat discriminant en casos de trastorns del llenguatge com l'afàsia i de deteriorament cognitiu. En el cas del primer estudi, seria recomanable incloure altres tests d'screening cognitiu per avaluar la seva idoneïtat i comprovar si alguna d'elles obté major sensibilitat i especificitat.

Amb l'augment del nombre de persones grans, cada vegada caldrà disposar de majors i millors proves que permetin fer una detecció precoç del deteriorament cognitiu i, per tant, posar en marxa una intervenció primerenca i optimitzar així els recursos. Aquest és, doncs, un àmbit fonamental en què cal seguir investigant per l'envelliment de la població i l'augment dels trastorns neurodegeneratius. Tenir proves que permetin fer una detecció precoç així com la possibilitat de fer-ne un seguiment evolutiu és un repte en la investigació actual sobre avaluació neuropsicològica, i la seva aplicabilitat en l'àmbit clínic suposa un al·licient per seguir amb la recerca en aquest camp.

9. CONCLUSIONS

9. CONCLUSIONS

D'acord amb els objectius plantejats en aquesta tesi doctoral, i en base als resultats obtinguts i descrits es poden extreure les següents conclusions:

1. L'escala *Parkinson Disease – Cognitive Rating Scale* (PD-CRS) i el *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) són les millors proves de cribratge cognitiu, d'entre les estudiades, per fer un primer diagnòstic clínic orientatiu de deteriorament cognitiu.
2. L'escala *Parkinson Disease-Cognitive Rating Scale* es pot considerar com la prova d'screening amb el major grau de sensibilitat i especificitat per detectar el principi de deteriorament cognitiu i per discriminar entre el deteriorament cognitiu lleu (DCL) i la malaltia d'Alzheimer.
3. El MoCA mostra un poder significativament major de discriminació i predicció diagnòstica del deteriorament cognitiu (DCL i demència) que el *Mini-Mental State Examination*.
4. L'atenció i la velocitat de processament disminueixen de forma progressiva amb l'edat i afecten totes les esferes cognitives. La identificació d'aquests canvis ens permetria fer una detecció precoç del deteriorament cognitiu molt subtil.
5. La reserva cognitiva es postula com un factor protector davant del declivi cognitiu propi de l'envelliment, especialment a partir dels 60 anys, motiu pel qual cal promoure el seu desenvolupament i manteniment al llarg de la vida.
6. La versió 8.1 del *Montreal Cognitive Assessment* ha demostrat tenir una bona consistència interna i no estar influenciada pel gènere però sí per l'edat i el nivell cultural. La baremació en població espanyola s'ha realitzat per primera vegada en aquest estudi i els valors normatius obtinguts s'han corregit segons aquestes variables sociodemogràfiques.

7. El *Test de Denominació de Boston* ha estat fins ara la prova majoritàriament utilitzada en l'avaluació de la denominació, provocant efectes d'aprenentatge per la seva administració repetida. El *Test de Denominació de Sant Pau* ha demostrat una àmplia correlació amb l'anterior i una elevada fiabilitat i, per tant, pot ser emprat de forma paral·lela per evitar els efectes de la pràctica en el seguiment evolutiu del deteriorament cognitiu.
8. Les proves d'avaluació de fluència alternant i d'acció són tasques de fluïdesa verbal més exigents i sensibles als canvis involutius de l'envelliment normal i són bones alternatives clíniques per valorar la capacitat de fluència verbal.
9. El *Test dels Quadrats* permet conèixer el rendiment en la velocitat de processament visuoperceptiu i és capaç de detectar canvis cognitius molt subtils que podrien ser marcadors de deteriorament cognitiu en etapes prodròmiques.
10. Les noves proves d'avaluació neuropsicològica alternatives tenen validesa psicomètrica i clínica i poden contribuir tant al diagnòstic com al seguiment evolutiu del procés d'envelliment i del deteriorament cognitiu.
11. L'edat i el nivell educatiu han mostrat la seva interferència sobre el rendiment cognitiu en totes les proves neuropsicològiques estudiades, per la qual cosa és necessari disposar de taules de correcció normalitzades, especialment durant el procés d'envelliment.

III. REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

- Abulafia, C., Fiorentini, L., Loewenstein, D. A., Curiel-Cid, R., Sevlever, G., Nemeroff, C. B., ... Guinjoan, S. M. (2019). Executive functioning in cognitively normal middle-aged offspring of late-onset Alzheimer's disease patients. *Journal of Psychiatric Research, 112*, 23–29. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.02.016>
- Alberca, R., & López-Pousa, S. (2002). *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Madrid: Panamericana.
- Alberca Serrano, R. (2010). Síntomas psicológicos y conductuales de la enfermedad de Alzheimer. In R. Alberca & S. López-Pousa (Eds.), *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias* (4th ed.). Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Alberca Serrano, R. (2011). Del envejecimiento a la demencia. In R. Alberca & S. López-Pousa (Eds.), *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias* (4th ed., pp. 17–27). Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Albert, M. S., DeKosky, S., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., ... Phelps, C. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging- Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association, 7*(3), 270–279. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>
- Albert, M. S., Heller, H. S., & Milberg, W. (1988). Changes in naming ability with age. *Psychology and Aging, Vol. 3*, pp. 173–178. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.3.2.173>
- Allegri, R. F., Arizaga, R. L., Bavec, C. V, Colli, L. P., Demey, I., Fernández, M. C., ... Zuin, D. R. (2011). Enfermedad de Alzheimer. Guía de práctica clínica. *Neurología Argentina, 3*(2), 120–137.
- Alvarado García, A. M., & Salazar Maya, Á. M. (2014). Análisis del concepto de envejecimiento. *Gerokomos, 25*(2), 57–62. <https://doi.org/10.4321/s1134-928x2014000200002>
- Alzheimer's Disease International. (2019). *World Alzheimer Report 2019. Attitudes to dementia*. https://doi.org/10.1007/978-3-030-10814-4_23

- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Washington: American Psychiatric Association.
- Amirrad, F., Bousoik, E., Shamloo, K., Al-shiyab, H., Nguyen, V. V., & Montazeri, H. (2017). *Alzheimer's Disease: Dawn of a New Era?* 184–225.
- Anderson, N. D. (2019). State of the science on mild cognitive impairment (MCI). *CNS Spectrums*, 24(1), 78–87. <https://doi.org/10.1017/S1092852918001347>
- Anderton, B. H. (2002). Ageing of the brain. *Mechanisms of Ageing and Development*, 123, 811–817. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11869738>
- Andriuta, D., Diouf, M., Roussel, M., & Godefroy, O. (2019). Is Reaction Time Slowing an Early Sign of Alzheimer's Disease? A Meta-Analysis. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 47(4–6), 281–288. <https://doi.org/10.1159/000500348>
- Anstey, K. J., Ashby-Mitchell, K., & Peters, R. (2017). Updating the evidence on the association between serum cholesterol and risk of late-life dementia: Review and meta-analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*, 56(1), 215–228. <https://doi.org/10.3233/JAD-160826>
- Apóstolo, J., Bobrowicz-Campos, E., Gil, I., Silva, R., Costa, P., Couto, F., ... Almeida, M. (2019). Cognitive Stimulation in Older Adults: An Innovative Good Practice Supporting Successful Aging and Self-Care. *Translational Medicine*, 19(13), 90–94. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31360672>
- Apostolova, L. G. (2016). Alzheimer disease. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology*, 22(2, Dementia), 419–434. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000307>
- Apostolova, L. G., & Cummings, J. L. (2008). Neuropsychiatric manifestations in mild cognitive impairment: A systematic review of the literature. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 25(2), 115–126. <https://doi.org/10.1159/000112509>
- Aranciva, F., Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R. M., Rognoni, T., ... Peña-Casanova, J. (2012). Estudios normativos españoles en población adulta joven (Proyecto NEURONORMA jóvenes): Normas para el Boston Naming Test y el Token Test. *Neurología*, 27(7), 394–399. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2011.12.016>

- Aranda, L., Gordillo-Villatoro, M., Enamorado, J. M., & López-Zamora, M. (2017). Estudio del lenguaje en las diferentes fases de la enfermedad de Alzheimer a través del Test de Boston. *Revista de Logopedia, Foniatria y Audiología*, 37(3), 111–120. <https://doi.org/10.1016/j.rlfa.2017.02.002>
- Ardila, A. (2007). *Neuropsicología Clínica*. Mèxic: El Manual Moderno.
- Arenaza-Urquijo, E. M., Bosch, B., Sala-Llonch, R., Solé-Padullés, C., Junqué, C., Fernández-Espejo, D., ... Bartrés-Faz, D. (2011). Specific anatomic associations between white matter integrity and cognitive reserve in normal and cognitively impaired elders. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 19(1), 33–42. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181e448e1>
- Aretouli, E., Tsilidis, K. K., & Brandt, J. (2013). Four-year outcome of mild cognitive impairment: The contribution of executive dysfunction. *Neuropsychology*, 27(1), 95–105. <https://doi.org/10.1037/a0030481>
- Arevalo-Rodriguez, I., Smailagic, N., Ciapponi, A., Sanchez-Perez, E., Giannakou, A., Roquéi Figuls, M., ... Cullum, S. (2013). Mini-Mental state examination (MMSE) for the detection of Alzheimer’s disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(10), 2015. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010783>
- Artiola i Fortuny, L., Romo, D. ., Heaton, R. ., & Pardee, R. . (1999). *Manual de normas y procedimientos para la Bateria Neuropsicológica en Español*. Tucson: m Press.
- Assal, F. (2019). History of Dementia. *Frontiers of Neurology and Neuroscience*, 44, 118–126. <https://doi.org/10.1159/000494959>
- Atkinson, R. ., & Shiffrin, R. . (1968). Human memory: a proposed system and its control processes. In K. . Spence & J. . Spence (Eds.), *The psychology of learning and motivation*. New York: Academic Press.
- Atri, A. (2019). The Alzheimer’s Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management. *Medical Clinics of North America*, Vol. 103, pp. 263–293. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.10.009>
- Au, R., Joung, P., Nicholas, M., Obler, L. K., Kass, R., & Albert, M. L. (1995). Naming Ability Across the Adult Life Span. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 2(4),

300–311. <https://doi.org/10.1080/13825589508256605>

- Bäckman, L., Almkvist, O., Andersson, J., Nordberg, A., Winblad, B., Reineck, R., & Långström, B. (1997). Brain activation in young and older adults during implicit and explicit retrieval. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9(3), 378–391. <https://doi.org/10.1162/jocn.1997.9.3.378>
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. (1974). Working memory. In G. Bower (Ed.), *The Psychology of Learning and Motivation* (Vol. 8, pp. 47–89). New York: Academic Press.
- Baker, L. M., Laidlaw, D. H., Cabeen, R., Akbudak, E., Conturo, T. E., Correia, S., ... Paul, R. H. (2017). Cognitive reserve moderates the relationship between neuropsychological performance and white matter fiber bundle length in healthy older adults. *Brain Imaging and Behavior*, 11(3), 632–639. <https://doi.org/10.1007/s11682-016-9540-7>
- Ball, K. K., & Vance, D. E. (2008). Everyday life applications and rehabilitation of processing speed deficits: Aging as a model for clinical populations. In J. DeLuca & J. J. Kalmar (Eds.), *Information Processing Speed in Clinical Populations* (pp. 243–263). <https://doi.org/10.4324/9780203783054>
- Baltes, P. B., & Baltes, M. M. (1990). Psychological perspectives on successful aging: The model of selective optimization with compensation. In P. B. Baltes & M. M. Baltes (Eds.), *Successful Aging. Perspectives from the Behavioral Sciences* (pp. 1–34). <https://doi.org/10.1017/cbo9780511665684.003>
- Baquero, M., Blasco, R., Campos-García, A., Garcés, M., Fages, E. M., & Andreu-Català, M. (2004). Estudio descriptivo de los trastornos conductuales en el deterioro cognitivo leve. *Revista de Neurología*, 38(4), 323–326. <https://doi.org/10.33588/rn.3804.2003541>
- Barnett, K., Mercer, S. W., Norbury, M., Watt, G., Wyke, S., & Guthrie, B. (2012). Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: A cross-sectional study. *The Lancet*, 380(9836), 37–43. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60240-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60240-2)
- Barragán Martínez, D., García Soldevilla, M. A., Parra Santiago, A., & Tejeiro Martínez, J. (2019). Enfermedad de Alzheimer. *Medicine*, 12(74), 4338–4346.

<https://doi.org/10.1016/j.med.2019.03.012>

- Baudic, S., Barba, G. D., Thibaudet, M. C., Smaghe, A., Remy, P., & Traykov, L. (2006). Executive function deficits in early Alzheimer's disease and their relations with episodic memory. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *21*(1), 15–21. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2005.07.002>
- Baumgart, M., Snyder, H. M., Carrillo, M. C., Fazio, S., Kim, H., & Johns, H. (2015). Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimer's and Dementia*, *11*(4), 718–726. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2015.08.003>
- Beglinger, L. J., Gaydos, B., Tangphao-Daniels, O., Duff, K., Kareken, D. A., Crawford, J., ... Siemers, E. R. (2005). Practice effects and the use of alternate forms in serial neuropsychological testing. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *20*(4), 517–529. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2004.12.003>
- Benton, A. L., Sivan, A. B., Hamsher, K., Varney, N. R., & Spreen, O. (1994). *Contributions to Neuropsychological Assessment - A Clinical Manual*. Retrieved from <https://www.parinc.com/Products/Pkey/64>
- Bernejo-Pareja, F., Porta-Etessam, J., Díaz-Guzmán, J., & Martínez-Martín, P. (2008). *Más de cien escalas en Neurología*. Madrid: Aula Médica.
- Beydoun, M. A., Beydoun, H. A., Gamaldo, A. A., Teel, A., Zonderman, A. B., & Wang, Y. (2014). Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*, *14*, 643. Retrieved from <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L605313952%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-14-643>
- Bigler, E. D. (2007). A motion to exclude and the “fixed” versus “flexible” battery in “forensic” neuropsychology: challenges to the practice of clinical neuropsychology. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *22*(1), 45–51. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2006.06.019>

- Blázquez Alisente, J. L., González Rodríguez, B., & Paúl Lapedriza, N. (2011). Evaluación neuropsicológica. In J. Tirapu-Ustárroz, M. Ríos - Lago, & F. Maestú (Eds.), *Manual de Neuropsicología* (2nd ed.). Barcelona: Viguera.
- Blázquez Alisente, J. L., & Zulaica Cardoso, A. (2013a). Estimulació cognitiva y rehabilitación neuropsicológica de las praxias. In E. Muñoz Marrón (Ed.), *Estimulación cognitiva y rehabilitación neuropsicológica*. Barcelona: Editorial UOC.
- Blázquez Alisente, J. L., & Zulaica Cardoso, A. (2013b). Estimulación cognitiva y rehabilitación neuropsicológica de la percepción. In E. Muñoz Marrón (Ed.), *Estimulación cognitiva y rehabilitación neuropsicológica*. Barcelona: Editorial UOC.
- Blesa, R., Pujol, M., Aguilar, M., Santacruz, P., Bertran-Serra, I., Hernández, G., ... NORMACODEM. (2001). Clinical validity of the “mini-mental state” for Spanish speaking communities. *Neuropsychologia*, *39*, 1150–1157.
- Bloch, M. J. (2016). Worldwide prevalence of hypertension exceeds 1.3 billion. *Journal of the American Society of Hypertension*, *10*(10), 753–754. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2016.08.006>
- Borella, E., Carretti, B., Mitolo, M., Zavagnin, M., Caffarra, P., Mammarella, N., ... Piras, F. (2016). Characterizing cognitive inhibitory deficits in mild cognitive impairment. *Psychiatry Research*, *251*, 342–348. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.12.037>
- Borges, C. R., Poyares, D., Piovezan, R., Nitrini, R., & Brucki, S. (2019). Alzheimer’s disease and sleep disturbances: a review. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, *77*(11), 815–824. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20190149>
- Borson, S., Scanlan, J., Brush, M., Vitaliano, P., & Dokmak, A. (2000). The mini-cog: a cognitive “vital signs” measure for dementia screening in multi-lingual elderly. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *15*(11), 1021–1027. [https://doi.org/10.1002/1099-1166\(200011\)15:11<1021::aid-gps234>3.0.co;2-6](https://doi.org/10.1002/1099-1166(200011)15:11<1021::aid-gps234>3.0.co;2-6)
- Bozzetto Ambrosi, P., Barbosa da Silva, M. A., & Bozzetto Ambrosi, C. (2017). The Role of Neuroimaging in the Ageing Brain. *Journal of Neurology & Stroke*, *7*(5), 5–8. <https://doi.org/10.15406/jnsk.2017.07.00251>

- Bradley, K. M., O'Sullivan, V. T., Soper, N. D. ., Nagy, Z., King, E. M.-F., Smith, A. D., & Shepstone, B. J. (2002). Cerebral perfusion SPET correlated with Braak pathological stage in Alzheimer's disease. *Brain*, *125*(8), 1772–1781. <https://doi.org/10.1093/brain/awf185>
- Brandt, J., Aretouli, E., Neijstrom, E., Samek, J., Manning, K., Albert, M. S., & Bandeen-Roche, K. (2009). Selectivity of Executive Function Deficits in Mild Cognitive Impairment. *Neuropsychology*, *23*(5), 607–618. <https://doi.org/10.1037/a0015851>
- Brem, A. K., & Sensi, S. L. (2018). Towards Combinatorial Approaches for Preserving Cognitive Fitness in Aging. *Trends in Neurosciences*, Vol. 41, pp. 885–897. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2018.09.009>
- Brickencamp, R. (1962). *d2, Test de Atención*. Göttingen, Germany: Hogrefe.
- Bruen, P. D., McGeown, W. J., Shanks, M. F., & Venneri, A. (2008). Neuroanatomical correlates of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Brain*, *131*(9), 2455–2463. <https://doi.org/10.1093/brain/awn151>
- Bruna, O., Pelegrín, C., Bartrés, D., Gramunt, N., Subirana, J., & Dergham, A. (2011). Deterioro cognitivo leve. In O. Bruna, T. Roig, M. Puyuelo, C. Junqué, & Á. Ruano (Eds.), *Rehabilitación neuropsicológica: intervención y práctica clínica*. Barcelona: Elsevier-Masson.
- Bruna, O., Signo, S., & Molins, M. (2018). *Intervención neuropsicológica en trastornos neurodegenerativos*. Madrid: Editorial Síntesis.
- Bruna, O., Subirana, J., Puyuelo, M., Virgili, C., Villalta, V., & Signo, S. (2011). Velocidad de procesamiento de la información como medida para la valoración del deterioro cognitivo. Estudio preliminar. *Alzheimer, Real Invest Demenc.*, *47*(47), 33–39.
- Burke, S. N., & Barnes, C. A. (2006). Neural plasticity in the ageing brain. *Nature*, *7*(1), 30–40. <https://doi.org/10.1038/nrn1809>
- Butters, M. A., Young, J. B., Lopez, O., Aizenstein, H. J., Mulsant, B. H., Reynolds, C. F., ... Becker, J. T. (2008). Pathways linking late-life depression to persistent cognitive impairment and dementia. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *10*(3), 345–357.

- Cabada Giadás, T., & García de Eulate Ruiz de Galarreta, M. R. (2018). Enfermedades neurodegenerativas. In J. L. del Cura, S. Pedraza, À. Gayete, & À. Rovira (Eds.), *Radiología Esencial* (p. 1558). Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry reduction in older adults: The HAROLD model. *Psychology and Aging*, *17*(1), 85–100. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.17.1.85>
- Cabeza, R., Nyberg, L., & Park, D. C. (2009). Cognitive Neuroscience of Aging: Linking cognitive and cerebral aging. In *Cognitive Neuroscience of Aging: Linking cognitive and cerebral aging*. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195156744.001.0001>
- Cacho, J., García-García, R., Arcaya, J., Vicente, J. L., & Lantada, N. (1999). Una propuesta de aplicación y puntuación del test del reloj en la enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurología*, *28*(7), 648–655.
- Caillaud, M., Hudon, C., Boller, B., Brambati, S., Duchesne, S., Lorrain, D., ... Belleville, S. (2019). Evidence of a relation between hippocampal volume, white-matter hyperintensities, and cognition in Subjective Cognitive Decline and Mild Cognitive Impairment. *Journals of Gerontology: Psychological Sciences*, 1–11. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbz120>
- Calamia, M., Markon, K., & Tranel, D. (2012). Scoring higher the second time around: Meta-analyses of practice effects in neuropsychological assessment. *Clinical Neuropsychologist*, *26*(4), 543–570. <https://doi.org/10.1080/13854046.2012.680913>
- Camacho, V., Gómez-Grande, A., Sopena, P., García-Solís, D., Gómez Río, M., Lorenzo, C., ... Arbizu, J. (2018). Amyloid PET in neurodegenerative diseases with dementia. *Revista Espanola de Medicina Nuclear e Imagen Molecular*, *37*(6), 397–406. <https://doi.org/10.1016/j.remn.2018.03.004>
- Campo, P., Maestú, F., Fernández, S., & Ortiz, T. (2008). Memoria. In F. Maestú, M. Ríos, & R. Cavestero (Eds.), *Neuroimagen. Técnicas y procesos*. Barcelona: Masson.
- Cappell, K. A., Gmeindl, L., & Reuter-Lorenz, P. A. (2010). Age differences in prefrontal recruitment during verbal working memory maintenance depend on memory load. *Cortex*, *46*(4), 462–473. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.11.009>

- Carnero-Pardo, C., Rego-García, I., Barrios-López, J. M., Blanco-Madera, S., Calle-Calle, R., López-Alcalde, S., & Vílchez-Carrillo, R. (2019). Evaluación de la utilidad diagnóstica y validez discriminativa del Test del Reloj y del Mini-Cog en la detección del deterioro cognitivo. *Neurología, In press*.
- Carnero-Pardo, C., & Vílchez-Carrillo, R. (2010). Diagnóstico de demencia en las consultas generales de neurología. In R. Alberca Serrano & S. López-Pousa (Eds.), *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias* (4th ed.). Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Carstensen, L. L., & Mikels, J. A. (2005). At the intersection of emotion and cognition: Aging and the positivity effect. *Current Directions in Psychological Science, 14*(3), 117–121. <https://doi.org/10.1111/j.0963-7214.2005.00348.x>
- Casaletto, K. B., & Heaton, R. K. (2017). Neuropsychological Assessment: Past and Future. *Journal of the International Neuropsychological Society, 23*(9–10), 778–790. <https://doi.org/10.1017/s1355617717001060>
- Cataldo, J. K., Prochaska, J. J., & Glantz, S. A. (2010). Cigarette smoking is a risk factor for Alzheimer's disease: An analysis controlling for tobacco industry affiliation. *Journal of Alzheimer's Disease, 19*(2), 465–480. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-1240>
- Cavalcanti de Noronha, Í. F., dos Santos Barreto, S., & Zazo Ortiz, K. (2018). The influence of education on performance of adults on the Clock Drawing Test. *Dementia & Neuropsychologia, Vol. 12*, pp. 61–67. scielo.
- Chandra, A., Dervenoulas, G., & Politis, M. (2019). Magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Journal of Neurology, 266*(6), 1293–1302. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9016-3>
- Chandra, A., Valkimadi, P. E., Pagano, G., Cousins, O., Dervenoulas, G., & Politis, M. (2019). Applications of amyloid, tau, and neuroinflammation PET imaging to Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Human Brain Mapping, Vol. 40*, pp. 5424–5442. <https://doi.org/10.1002/hbm.24782>
- Chang, Y. L., Jacobson, M. W., Fennema-Notestine, C., Hagler, D. J., Jennings, R. G., Dale, A. M., & McEvoy, L. K. (2010). Level of executive function influences verbal memory in amnesic mild cognitive impairment and predicts prefrontal and posterior

- cingulate thickness. *Cerebral Cortex*, 20(6), 1305–1313.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhp192>
- Chasteen, A. L., Park, D. C., & Schwarz, N. (2001). Implementation intentions and facilitation of prospective memory. *Psychological Science*, 12(6), 457–461.
<https://doi.org/10.1111/1467-9280.00385>
- Chehrehnegar, N., Nejati, V., Shati, M., Rashedi, V., Lotfi, M., Adelirad, F., & Foroughan, M. (2020). Early detection of cognitive disturbances in mild cognitive impairment: a systematic review of observational studies. *Psychogeriatrics*, 20(2), 212–228. <https://doi.org/10.1111/psyg.12484>
- Cheng, Y.-W., Chen, T.-F., & Chiu, M.-J. (2017). From mild cognitive impairment to subjective cognitive decline: conceptual and methodological evolution. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 491–498.
<https://doi.org/10.2147/NDT.S123428>
- Chockalingam, A., Campbell, N. R., & Fodor, J. G. (2006). Worldwide epidemic of hypertension. *Canadian Journal of Cardiology*, 22(7), 553–555.
[https://doi.org/10.1016/S0828-282X\(06\)70275-6](https://doi.org/10.1016/S0828-282X(06)70275-6)
- Cipriani, G., Dolciotti, C., Picchi, L., & Bonuccelli, U. (2011). Alzheimer and his disease: A brief history. *Neurological Sciences*, 32(2), 275–279.
<https://doi.org/10.1007/s10072-010-0454-7>
- Cipriani, G., Ulivi, M., Danti, S., Lucetti, C., & Nuti, A. (2016). Sexual disinhibition and dementia. *Psychogeriatrics*, Vol. 16, pp. 145–153.
<https://doi.org/10.1111/psyg.12143>
- Coen, R. F., Cahill, R., & Lawlor, B. A. (2011). Things to watch out for when using the Montreal cognitive assessment (MoCA). *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 26, 107–108. <https://doi.org/10.002/gps.2456>
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Hillsdale, N.J.: L. Erlbaum Associates.
- Cohen, R. A., Marsiske, M. M., & Smith, G. E. (2019). Neuropsychology of aging. In S. T. DeKosky & S. Asthana (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 167, pp. 149–180). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804766-8.00010-8>

- Coll de Tuero, G. (2010). Detección y diagnóstico de demencia en la consulta de atención primaria. In R. Alberca Serrano & S. López-Pousa (Eds.), *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias* (4th ed.). Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Cooper, C., Sommerlad, A., Lyketsos, C. G., & Livingston, G. (2015). Modifiable predictors of dementia in mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, *172*(4), 323–334. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.14070878>
- Costa, A., Bagoj, E., Monaco, M., Zabberoni, S., De Rosa, S., Papantonio, A. M., ... Carlesimo, G. A. (2014). Standardization and normative data obtained in the Italian population for a new verbal fluency instrument, the phonemic/semantic alternate fluency test. *Neurological Sciences*, *35*(3), 365–372. <https://doi.org/10.1007/s10072-013-1520-8>
- Croisile, B. (1999). Agraphia in Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, Vol. 10, pp. 226–230. <https://doi.org/10.1159/000017124>
- Cummings, J. L. (1986). Subcortical Dementia Neuropsychology, Neuropsychiatry, and Pathophysiology. *British Journal of Psychiatry*, *149*(6), 682–697. <https://doi.org/10.1192/bjp.149.6.682>
- Cummings, J., Ritter, A., & Rothenberg, K. (2019). Advances in Management of Neuropsychiatric Syndromes in Neurodegenerative Diseases. *Current Psychiatry Reports*, Vol. 21. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1058-4>
- Da-Silva-González, Á., Soto-Cámara, R., González-Santos, J., & Da-Silva-Domingo, G. (2019). Disfagia y Trastornos de la Conducta Alimenticia en la persona con Demencia: Protocolo de Actuación. *International Journal of Developmental and Educational Psychology INFAD Revista de Psicología*, *2*(2), 207–216. Retrieved from <http://infad.eu/RevistaINFAD/OJS/index.php/IJODAEP/article/view/1912>
- Damian, A., Jacobson, S., Hentz, J., Belden, C., Shill, H., Sabbagh, M., ... Adler, C. (2011). The Montreal Cognitive Assessment and the Mini-Mental State Examination as Screening Instruments for Cognitive Impairment: Item Analyses and Threshold Scores Thesis. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *31*(2), 126–131.
- Davies, G. ., & Bolton, C. . (2017). Age-related changes in the respiratory system. In H. . Fillit, K. Rockwood, & J. Young (Eds.), *Brocklehurst's Textbook of Geriatric*

Medicine and Gerontology (8th ed.). Philadelphia: Elsevier.

- Davis, S. W., Dennis, N. A., Daselaar, S. M., Fleck, M. S., & Cabeza, R. (2008). Qué PASA? The Posterior-Anterior Shift in Aging. *Cerebral Cortex* *May*, *18*, 1201–1209. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm155>
- de Bruin, N., Bryant, D. C., MacLean, J. N., & Gonzalez, C. L. R. (2016). Assessing visuospatial abilities in healthy aging: A novel visuomotor task. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *8*(FEB). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00007>
- de Faria, C. A., Alves, H. V. D., & Charchat-Fichman, H. (2015). The most frequently used tests for assessing executive functions in aging. *Dementia e Neuropsychologia*, *9*(2), 149–155. <https://doi.org/10.1590/1980-57642015dn92000009>
- De la Serna de Pedro, I. (2000a). Cambios físicos y psíquicos relacionados con la edad. In *Manual de Psicogeriatría Clínica*. Barcelona: Masson.
- De la Serna de Pedro, I. (2000b). Demencias. In *Manual de Psicogeriatría Clínica*. Barcelona: Masson.
- de Pedro-Cuesta, J., Virués-Ortega, J., Vega, S., Seijo-Martínez, M., Saz, P., Rodríguez, F., ... del Barrio, J. L. (2009). Prevalence of dementia and major dementia subtypes in Spanish populations: A reanalysis of dementia prevalence surveys, 1990-2008. *BMC Neurology*, *9*, 55. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-9-55>
- De Roeck, E. E., De Deyn, P. P., Dierckx, E., & Engelborghs, S. (2019). Brief cognitive screening instruments for early detection of Alzheimer's disease: A systematic review. *Alzheimer's Research and Therapy*, Vol. 11. <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0474-3>
- Della Sala, S., Spinnler, H., & Venneri, A. (2004). Walking difficulties in patients with Alzheimer's disease might originate from gait apraxia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *75*(2), 196–201. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2002.008805>
- Demey, I., Zimmerman, M., Allegri, R. F., Serrano, C. M., & Taragano, F. E. (2007). Trastornos Conductuales en el deterioro cognitivo leve. *Vertex*, *18*, 252–257.
- Deng, W., Aimone, J. B., & Gage, F. H. (2010). New neurons and new memories: how does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory? *Nature Reviews*

Neuroscience, 11(5), 339–350. <https://doi.org/10.1038/nrn2822>.New

- Deus Yela, J., Deví Bastida, J., & Sáinz Pelayo, M. del P. (2018). *Neuropsicología de la enfermedad de Alzheimer*. Madrid: Editorial Síntesis.
- Dew, I. T. Z., Buchler, N., Dobbins, I. G., & Cabeza, R. (2012). Where Is ELSA? The Early to Late Shift in Aging. *Cerebral Cortex*, 22(11), 2542–2553. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr334>
- Dickson, D. W., Crystal, H. A., Mattiace, L. A., Masur, D. M., Blau, A. D., Davies, P., ... Aronson, M. K. (1992). Identification of normal and pathological aging in prospectively studied nondemented elderly humans. *Neurobiology of Aging*, 13(1), 179–189. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(92\)90027-U](https://doi.org/10.1016/0197-4580(92)90027-U)
- Dickstein, D. L., Kabaso, D., Rocher, A. B., Luebke, J. I., Wearne, S. L., & Hof, P. R. (2007). Changes in the structural complexity of the aged brain. *Aging Cell*, 6(3), 275–284. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2007.00289.x>
- Dietlin, S., Soto, M., Kiyasova, V., Pueyo, M., De Mauleon, A., Delrieu, J., ... Vellas, B. (2019). Neuropsychiatric Symptoms and Risk of Progression to Alzheimer’s Disease Among Mild Cognitive Impairment Subjects. *Journal of Alzheimer’s Disease*, 70(1), 25–34. <https://doi.org/10.3233/JAD-190025>
- Díez-Nicolás, J., & Fernández-Ballesteros, R. (2001). Imagen, conocimiento y experiencia de la Enfermedad de Alzheimer y trastorno afines. In J. Díez-Nicolás & R. Fernández-Ballesteros (Eds.), *Enfermedad de Alzheimer y Trastornos afines*. Madrid: Obra Social Caja Madrid.
- Dillon, C., Serrano, C. M., Castro, D., Leguizamón, P. P., Heisecke, S. L., & Taragano, F. E. (2013). Behavioral symptoms related to cognitive impairment. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 9, 1443–1455. <https://doi.org/10.2147/NDT.S47133>
- Dimitra, S., Verganelakis, D. A., Gotsis, E., Toulas, P., Papatriantafillou, J., Karageorgiou, C., ... Papadimitriou, A. (2013). Diffusion tensor imaging (DTI) in the detection of white matter lesions in patients with mild cognitive impairment (MCI). *Acta Neurologica Belgica*, 113(4), 441–451. <https://doi.org/10.1007/s13760-013-0197-3>

- Diniz, B. S., Butters, M. A., Albert, S. M., Dew, M. A., & Reynolds, C. F. (2013). Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *British Journal of Psychiatry*, *202*(5), 329–335. <https://doi.org/DOI: 10.1192/bjp.bp.112.118307>
- Dong, Y., Lee, W. Y., Basri, N. A., Lowes Collinson, S., Merchant, R. A., Venketasubramanian, N., & Li-Hsian Chen, C. (2012). The Montreal Cognitive Assessment is superior to the Mini-Mental State Examination in detecting patients at higher risk of dementia. *International Psychogeriatrics*, *24*(11), 1749–1755.
- Downes, J. J., Sharp, H. M., Costall, B. M., Sagar, H. J., & Howe, J. (1993). Alternating fluency in parkinson's disease: An evaluation of the attentional control theory of cognitive impairment. *Brain*, *116*(4), 887–902. <https://doi.org/10.1093/brain/116.4.887>
- Du, A. T., Schuff, N., Amend, D., Laakso, M. P., Hsu, Y. Y., Jagust, W. J., ... Weiner, M. W. (2001). Magnetic resonance imaging of the entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, *71*(4), 441–447. <https://doi.org/10.1136/jnnp.71.4.441>
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., DeKosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., ... Scheltens, P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurology*, *6*(8), 734–746. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70178-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70178-3)
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J. L., Blennow, K., ... Cummings, J. L. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: The IWG-2 criteria. *The Lancet. Neurology*, *13* (6)(JUNE), 614–649. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70090-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70090-0)
- Dubois, B., Hampel, H., Feldman, H. H., Scheltens, P., Aisen, P., Andrieu, S., ... Jack, C. R. (2016). Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's and Dementia*, Vol. 12, pp. 292–323. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.02.002>
- Dunn, O. J. (1964). Multiple Comparisons Using Rank Sums. *Technometrics*, *6*(3), 241–252. <https://doi.org/10.1080/00401706.1964.10490181>

- Ebaid, D., Crewther, S. G., MacCalman, K., Brown, A., & Crewther, D. P. (2017). Cognitive processing speed across the lifespan: Beyond the influence of motor speed. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9(MAR). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00062>
- Economou, A. (2009). Memory score discrepancies by healthy middle-aged and older individuals: The contributions of age and education. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15(6), 963–972. <https://doi.org/10.1017/S1355617709990580>
- El Haj, M., Roche, J., Jardri, R., Kapogiannis, D., Gallouj, K., & Antoine, P. (2017). Clinical and neurocognitive aspects of hallucinations in Alzheimer's disease. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 83, 713–720. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.02.021>.Clinical
- Eling, P. (2019). History of Neuropsychological Assessment. *Frontiers of Neurology and Neuroscience*, 44, 164–178. <https://doi.org/10.1159/000494963>
- Erkkinen, M. G., Kim, M.-O., & Geschwind, M. D. (2018). Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 10(4).
- Eskildsen, S. F., Coupé, P., García-Lorenzo, D., Fonov, V., Pruessner, J. C., & Collins, L. (2013). Prediction of Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment from the ADNI cohort using patterns of cortical thinning. *NeuroImage*, 65, 511–521. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>
- Fein, G., & Di Sclafani, V. (2004). Cerebral reserve capacity: implications for alcohol and drug abuse. *Alcohol (Fayetteville, N.Y.)*, 32(1), 63–67. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2003.10.003>
- Feldman, H. H., & Woodward, M. (2005). The staging and assessment of moderate to severe Alzheimer disease. *Neurology*, Vol. 65, pp. S10–S17. https://doi.org/10.1212/wnl.65.6_suppl_3.s10
- Fernández-Ballesteros, R., Zamarrón, M. D., López, M. D., Molina, M. A., Díez, J., Montero, P., & Schettini, R. (2010). Envejecimiento con éxito: criterios y predictores. *Psicothema*, 22(4), 641–647.

- Fernández de Bobadilla, R., Pagonabarraga, J., Martínez-Horta, S., Pascual-Sedano, B., Campolongo, A., & Kulisevsky, J. (2013). Parkinson's disease-cognitive rating scale: Psychometrics for mild cognitive impairment. *Movement Disorders, 28*(10), 1376–1383. <https://doi.org/10.1002/mds.25568>
- Fernando, M. S., & Ince, P. G. (2004). Vascular pathologies and cognition in a population-based cohort of elderly people. *Journal of the Neurological Sciences, 226*(1-2 SPEC.ISS.), 13–17. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2004.09.004>
- Ferrer, A., Formiga, F., Sanz, H., Monserrate, E., & Verges, D. (2014). Envejecimiento satisfactorio e indicadores de fragilidad en los mayores de la comunidad. Estudio Octabaix. *Atención Primaria, 46*(9), 475–482.
- Ferrer Abizanda, I. (2010). Neuropatología de la enfermedad de Alzheimer. In R. Alberca & S. López-Pousa (Eds.), *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias* (4th ed., pp. 165–178). Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Fischer, P., Jungwirth, S., Zehetmayer, S., Weissgram, S., Hoenigschnabl, S., Gelpi, E., ... Tragl, K. H. (2007). Conversion from subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer dementia. *Neurology, 68*(4), 288–291. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000252358.03285.9d>
- Flores Villavicencio, M. E., Rodríguez Díaz, M., González Pérez, G. J., Robles Bañuelos, J. R., & Valle Barbosa, M. A. (2020). Declive Cognitivo De Atención Y Memoria En Adultos Mayores Sanos. *Cuadernos de Neuropsicología / Panamerican Journal of Neuropsychology, 14*(1), 65–78. <https://doi.org/10.7714/CNPS/14.1.208>
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). “Mini-Mental State”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research, 12*, 189–198. <https://doi.org/10.3744/snak.2003.40.2.021>
- Fontán-Scheitler, L. E., Lorenzo-Otero, J., & Silveira-Brussain, A. (2004). Perfil de alteración en el Mini-Mental State Examination en pacientes con deterioro cognitivo leve. *Revista de Neurología, 39*(4), 316–321. <https://doi.org/10.33588/rn.3904.2004207>
- Freitas, S., Simões, M. R., Alves, L., & Santana, I. (2012). Montreal Cognitive Assessment: Influence of Sociodemographic and Health Variables. *Archives of Clinical Neuropsychology, 27*(2), 165–175. <https://doi.org/10.1093/arclin/acr116>

- Frutos-Alegría, M. T., Moltó-Jordà, J. M., Morera-Guitart, J., Sánchez-Pérez, A., & Ferrer-Navajas, M. (2007). Perfil neuropsicológico del deterioro cognitivo leve con afectación de múltiples áreas cognitivas. Importancia de la amnesia en la distinción de dos subtipos de pacientes. *Revista de Neurología*, 44(8), 455–459. <https://doi.org/10.33588/rn.4408.2006438>
- Gallagher, D., Coen, R., Kilroy, D., Belinski, K., Bruce, I., Coakley, D., ... Lawlor, B. A. (2011). Anxiety and behavioural disturbance as markers of prodromal Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 26(2), 166–172. <https://doi.org/10.1002/gps.2509>
- Gallagher, D., Fischer, C. E., & Iaboni, A. (2017). Neuropsychiatric Symptoms in Mild Cognitive Impairment: An Update on Prevalence, Mechanisms, and Clinical Significance. *Canadian Journal of Psychiatry*, 62(3), 161–169. <https://doi.org/10.1177/0706743716648296>
- Gallagher, D., Kiss, A., Lanctot, K., & Herrmann, N. (2018). Depression and Risk of Alzheimer Dementia: A Longitudinal Analysis to Determine Predictors of Increased Risk among Older Adults with Depression. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 26(8), 819–827. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jagp.2018.05.002>
- Ganguli, M., Chang, C. C. H., Snitz, B. E., Saxton, J. A., Vanderbilt, J., & Lee, C. W. (2010). Prevalence of mild cognitive impairment by multiple classifications: The monongahela-youngioghenny healthy aging team (MYHAt) project. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 18(8), 674–683. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181cdee4f>
- García-Ribas, G., Arbizu, J., Carrió, I., Garrastachu, P., & Martínez-Lage, J. (2016). Biomarcadores por tomografía por emisión de positrones (PET): imagen de la patología de Alzheimer y la neurodegeneración al servicio del diagnóstico clínico. *Neurología*, 2–4. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.03.002>
- García-Sánchez, C., Molins-Sauri, M., Grunden, N., Bruna-Rabassa, O., Pascual-Sedano, B., & Estévez-González, A. (2019). *El test de "los cuadrados": Reducción de la velocidad de procesamiento visuoespacial como marcador del deterioro cognitivo muy leve*. Sevilla: LXXI Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología.

- Garre-Olmo, J. (2018). Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. *Revista de Neurología*, *66*(11).
- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K., ... Winblad, B. (2006). Mild cognitive impairment. *Lancet (London, England)*, *367*(9518), 1262–1270. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68542-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68542-5)
- Gavrila, D., Antúnez, C., Tormo, M. J., Carles, R., García Santos, J. M., Parrilla, G., ... Navarro, C. (2009). Prevalence of dementia and cognitive impairment in Southeastern Spain: The Ariadna study. *Acta Neurologica Scandinavica*, *120*(5), 300–307. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2009.01283.x>
- George, D. R., Whitehouse, P. J., & Ballenger, J. (2011). The Evolving Classification of Dementia: Placing the DSM-V in a Meaningful Historical and Cultural Context and Pondering the Future of “Alzheimer’s.” *Culture, Medicine and Psychiatry*, *35*(3), 417–435. <https://doi.org/10.1007/s11013-011-9219-x>
- Gerstenecker, A., & Mast, B. (2015). Mild cognitive impairment: A history and the state of current diagnostic criteria. *International Psychogeriatrics*, *27*(2), 199–211. <https://doi.org/10.1017/S1041610214002270>
- Gilsoul, J., Simon, J., Hogge, M., & Collette, F. (2019). Do attentional capacities and processing speed mediate the effect of age on executive functioning? *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, *26*(2), 282–317. <https://doi.org/10.1080/13825585.2018.1432746>
- Godefroy, O., Martinaud, O., Verny, M., Mosca, C., Lenoir, H., Bretault, E., & Roussel, M. (2014). The dysexecutive syndrome of alzheimer’s disease: The GREFEX study. *Journal of Alzheimer’s Disease*, *42*(4), 1203–1208. <https://doi.org/10.3233/JAD-140585>
- Goh, J. O., & Park, D. C. (2009). Neuroplasticity and cognitive aging: The scaffolding theory of aging and cognition. *Restorative Neurology and Neuroscience*, *27*(5), 391–403. <https://doi.org/10.3233/RNN-2009-0493>
- Goldberg, T. E., Harvey, P. D., Wesnes, K. A., Snyder, P. J., & Schneider, L. S. (2015). Practice effects due to serial cognitive assessment: Implications for preclinical Alzheimer’s disease randomized controlled trials. *Alzheimer’s and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*, *1*(1), 103–111.

<https://doi.org/10.1016/j.dadm.2014.11.003>

- Golden, C. (2006). *Stroop: el test de colores y palabras*. Madrid: TEA.
- Golden, C. J., Purisch, A. D., & Hammeke, T. A. (1979). *The Luria-Nebraska Neuropsychological Battery: A Manual for Clinical and Experimental Uses*. Retrieved from <https://search.lib.virginia.edu/catalog/u224503>
- González Rodríguez, B., Jodar Vicente, M., & Muñoz Marrón, E. (2014). Neuropsicología de la memoria. In D. Redolar (Ed.), *Neuropsicología*. Barcelona: Editorial UOC.
- González Rodríguez, B., & Muñoz Marrón, E. (2008). *Estimulación de la memoria en personas mayores. Principios básicos y ejercicios prácticos*. Madrid: Editorial Síntesis.
- Grady, C. L., & Craik, F. I. M. (2000). Changes in memory processing with age. *Current Opinion in Neurobiology*, 10(2), 224–231. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(00\)00073-8](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(00)00073-8)
- Grady, C. L., McIntosh, A. R., & Craik, F. I. M. (2003). Age-related differences in the functional connectivity of the hippocampus during memory encoding. *Hippocampus*, 13(5), 572–586. <https://doi.org/10.1002/hipo.10114>
- Grady, C. L. (2013). Functional Neuroimaging Studies of Aging. In P. R. Hof & V. Mobbs, Charles (Eds.), *Handbook of the Neuroscience of Aging* (pp. 11–18). Londres: Academic Press.
- Grady, Cheryl L., Bernstein, L. J., Beig, S., & Siegenthaler, A. L. (2002). The effects of encoding task on age-related differences in the functional neuroanatomy of face memory. *Psychology and Aging*, 17(1), 7–23. <https://doi.org/10.1037//0882-7974.17.1.7>
- Grady, Cheryl L., Maisog, J. M., Horwitz, B., Ungerleider, L. G., Mentis, M. J., Salerno, J. A., ... Haxby, J. V. (1994). Age-related changes in cortical blood flow activation during visual processing of faces and location. *Journal of Neuroscience*, 14(3 II), 1450–1462. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.14-03-01450.1994>
- Grande, G., Qiu, C., & Fratiglioni, L. (2020). Prevention of dementia in an ageing world: Evidence and biological rationale. *Ageing Research Reviews*, 64(March), 101045.

<https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101045>

- Grandi, F., & Tirapu Ustárroz, J. (2017). Cognitive neuroscience of aging: explanatory models. *Revista Espanola de Geriatria y Gerontologia*, Vol. 52, pp. 326–331. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2017.02.005>
- Guarino, A., Favieri, F., Boncompagni, I., Agostini, F., Cantone, M., & Casagrande, M. (2019). Executive functions in Alzheimer disease: A systematic review. *Frontiers in Aging Neuroscience*, Vol. 10, p. 437. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00437>
- Guarino, A., Forte, G., Giovannoli, J., & Casagrande, M. (2020). Executive functions in the elderly with mild cognitive impairment: a systematic review on motor and cognitive inhibition, conflict control and cognitive flexibility. *Aging and Mental Health*, Vol. 24, pp. 1028–1045. <https://doi.org/10.1080/13607863.2019.1584785>
- Gurera, J. W., & Isaacowitz, D. M. (2019). Emotion regulation and emotion perception in aging: A perspective on age-related differences and similarities. In N. B. T.-P. in B. R. Srinivasan (Ed.), *Emotion and Cognition* (Vol. 247, pp. 329–351). <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2019.02.007>
- Guzman-Martinez, L., Maccioni, R. B., Farías, G. A., Fuentes, P., & Navarrete, L. P. (2019). Biomarkers for Alzheimer’s Disease. *Current Alzheimer Research*, 16(6), 518–528. <https://doi.org/10.2174/1567205016666190517121140>
- Hanseeuw, B. J., Betensky, R. A., Jacobs, H. I. L., Schultz, A. P., Sepulcre, J., Becker, J. A., ... Johnson, K. (2019). Association of Amyloid and Tau with Cognition in Preclinical Alzheimer Disease: A Longitudinal Study. *JAMA Neurology*, 76(8), 915–924. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.1424>
- Harada, C. N., Natelson Love, M. C., & Triebel, K. L. (2013). Normal cognitive aging. *Clinics in Geriatric Medicine*, 29(4), 737–752. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.002>
- Hata, K., Nakamoto, K., Nunomura, A., Sone, D., Maikusa, N., Ogawa, M., ... Matsuda, H. (2019). Automated Volumetry of Medial Temporal Lobe Subregions in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 33(3), 206–211. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000318>
- Hazan, E., Frankenburg, F., Brenkel, M., & Shulman, K. (2018). The test of time: a

- history of clock drawing. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 33(1), e22–e30. <https://doi.org/10.1002/gps.4731>
- Heaton, R., Chelune, G., Talley, J., Kay, G., & Curtiss, G. (2001). *Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin*. Madrid: TEA Ediciones.
- Hemmy, L. S., Linskens, E. J., Silverman, P. C., Miller, M. A., Talley, K. M. C., Taylor, B. C., ... Fink, H. A. (2020). Brief Cognitive Tests for Distinguishing Clinical Alzheimer-Type Dementia From Mild Cognitive Impairment or Normal Cognition in Older Adults With Suspected Cognitive Impairment. *Annals of Internal Medicine*, 172(10), 678–687. <https://doi.org/10.7326/M19-3889>
- Herholz, K. (2010). Cerebral glucose metabolism in preclinical and prodromal Alzheimers disease. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 10(11), 1667–1673. <https://doi.org/10.1586/ern.10.136>
- Holsinger, T., Plassman, B. L., Stechuchak, K. M., Burke, J. R., Coffman, C. J., & Williams, J. W. J. (2012). Screening for cognitive impairment: comparing the performance of four instruments in primary care. *Journal of the American Geriatrics Society*, 60(6), 1027–1036. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.03967.x>
- Hosmer, D. W., Lemeshow, S., & Sturdivant, R. X. (2013). *Applied logistic regression*. (3rd ed.). Wiley.
- Howlet, S. . (2017). Effects of aging on the cardiovascular system. In H. . Fillit, K. Rockwwod, & J. Young (Eds.), *Brocklehurst's Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology* (8th ed.). Philadelphia: Elsevier.
- Hoz, M. De, Garrido, D., & García-retamero, R. (2021). Alteraciones lingüísticas en pacientes con deterioro cognitivo leve. Revisión sistemática. *Revista de Neurología*, 72(3), 67–76. <https://doi.org/10.33588/rn.7203.2020411>.
- Huang, C., Eidelberg, D., Habeck, C., Moeller, J., Svensson, L., Tarabula, T., & Julin, P. (2007). Imaging markers of mild cognitive impairment: Multivariate analysis of CBF SPECT. *Neurobiology of Aging*, 28(7), 1062–1069. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.05.017>
- Hughes, C. P., Berg, L., Danziger, W. L., Coben, L. A., & Martin, R. L. (1982). A new

- clinical scale for the staging of dementia. *British Journal of Psychiatry*, 140(6), 566–572. <https://doi.org/10.1192/bjp.140.6.566>
- Ihle-Hansen, H., & Ihle-Hansen, H. (2018). Aging Brain and Neurological Changes. In S. Masiero & U. Carraro (Eds.), *Rehabilitation Medicine for Elderly Patients* (pp. 15–20). <https://doi.org/10.1007/978-3-319-57406-6>
- Instituto Nacional de Estadística. (2009). *Anuario Estadístico de España*. Madrid: Librería del INE.
- Irish, M., Lawlor, B. A., Coen, R. F., & O'Mara, S. M. (2011). Everyday episodic memory in amnesic mild cognitive impairment: A preliminary investigation. *BMC Neuroscience*, 12(1), 80. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-12-80>
- Isaacowitz, D. M., Livingstone, K. M., & Castro, V. L. (2017). Aging and Emotions: Experience, Regulation, and Perception. *Current Opinion in Psychology*, 17, 79–83. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.03.040>
- Jack, C. R., Albert, M. S., Knopman, D. S., McKhann, G. M., Sperling, R. A., Carrillo, M. C., ... Phelps, C. H. (2011). Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 7(3), 257–262. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.004>
- Jahn, H. (2013). Memory loss in alzheimer's disease. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 15(4), 445–454. <https://doi.org/10.31887/dcns.2013.15.4/hjahn>
- Jeste, D. V., & Finkel, S. I. (2000). Psychosis of Alzheimer's disease and related dementias: Diagnostic criteria for a distinct syndrome. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, Vol. 8, pp. 29–34. <https://doi.org/10.1097/00019442-200002000-00004>
- Jodar Vicente, M., & Redolar Ripoll, D. (2014). Neuropsicología del lenguaje. In D. Redolar (Ed.), *Neuropsicología*. Barcelona: Editorial UOC.
- Johansson, L., Guo, X., Hällström, T., Norton, M. C., Waern, M., Östling, S., ... Skoog, I. (2013). Common psychosocial stressors in middle-aged women related to longstanding distress and increased risk of Alzheimer's disease: a 38-year longitudinal population study. *BMJ Open*, 3(9), e003142.

<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003142>

- Johansson, M., Stomrud, E., Lindberg, O., Westman, E., Johansson, P. M., van Westen, D., ... Hansson, O. (2020). Apathy and anxiety are early markers of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 85, 74–82. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.10.008>
- Johnson, K. A., Minoshima, S., Bohnen, N. I., Donohoe, K. J., Foster, N. L., Herscovitch, P., ... Amyloid Imaging Taskforce. (2013). Appropriate use criteria for amyloid PET: a report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, 9(1). <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.01.002>
- Jones, S. A., De Marco, M., Manca, R., Bell, S. M., Blackburn, D. J., Wilkinson, I. D., ... Venneri, A. (2019). Altered frontal and insular functional connectivity as pivotal mechanisms for apathy in Alzheimer's disease. *Cortex*, 119, 100–110. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2019.04.008>
- Jung, Y. H., Park, S., Jang, H., Cho, S. H., Kim, S. J., Kim, J. P., ... Kim, H. J. (2020). Frontal-executive dysfunction affects dementia conversion in patients with amnesic mild cognitive impairment. *Scientific Reports*, 10(1), 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-57525-6>
- Jurado, M. Á. (2013). Enfermedad de Alzheimer. In M. Á. Jurado, M. Mataró, & R. Pueyo (Eds.), *Neuropsicología de las enfermedades neurodegenerativas* (pp. 35–64). Madrid: Editorial Síntesis.
- Jurado, M. Á., Mataró, M., & Pueyo, R. (2013). *Neuropsicología de las enfermedades neurodegenerativas*. Madrid: Editorial Síntesis.
- Kaasinen, V., & Rinne, J. O. (2002). Functional imaging studies of dopamine system and cognition in normal aging and Parkinson's disease. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 26(7), 785–793. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(02)00065-9)
- Kamenski, G., Dorner, T., Lawrence, K., Psota, G., Rieder, A., Schwarz, F., ... Strotzka, S. (2009). Detection of dementia in primary care: comparison of the original and a modified Mini-Cog Assessment with the Mini-Mental State Examination. *Mental Health in Family Medicine*, 6(4), 209–217.

- Kaplan, E. F., Goodglass, H., & Weintraub, S. (1983). *The Boston Naming Test* (2nd ed.). Philadelphia: Lea and Febiger.
- Katzman, R., Aronson, M., Fuld, P., Kawas, C., Brown, T., Morgenstern, H., ... Ooi, W. L. (1989). Development of dementing illnesses in an 80-year-old volunteer cohort. *Annals of Neurology*, 25(4), 317–324. <https://doi.org/10.1002/ana.410250402>
- Kempler, D., Teng, E. L., Dick, M., Taussig, I. M., & Davis, D. S. (1998). The effects of age, education, and ethnicity on verbal fluency. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 4(6), 531–538. <https://doi.org/10.1017/S1355617798466013>
- Kirova, A. M., Bays, R. B., & Lagalwar, S. (2015). Working Memory and Executive Function Decline across Normal Aging, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer's Disease. *BioMed Research International*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/748212>
- Kunzmann, U., & Thomas, S. (2014). Multidirectional age differences in anger and sadness. *Psychology and Aging*, 29(1), 16–27. <https://doi.org/10.1037/a0035751>
- La Rue, A. (2010). Healthy Brain Aging: Role of Cognitive Reserve, Cognitive Stimulation, and Cognitive Exercises. *Clinics in Geriatric Medicine*, Vol. 26, pp. 99–111. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2009.11.003>
- Langa, K. M., & Levine, D. A. (2014). The diagnosis and management of MCI: a clinical review. *Journal of American Medical Association*, 312(23), 2551–2561. <https://doi.org/10.1016/j.humov.2008.02.015.Changes>
- Lara, E., Koyanagi, A., Olaya, B., Lobo, A., Miret, M., Tyrovolas, S., ... Haro, J. M. (2016). Mild cognitive impairment in a Spanish representative sample: prevalence and associated factors. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 31(8), 858–867. <https://doi.org/10.1002/gps.4398>
- Larner, A. J. (2018). Mini-Mental State Examination: diagnostic test accuracy study in primary care referrals. *Neurodegenerative Disease Management*, 8(5), 301–305. <https://doi.org/10.2217/nmt-2018-0018>
- Lazarov, O., Mattson, M. P., Peterson, D. A., Pimplikar, S. W., & van Praag, H. (2010). When Neurogenesis Encounters Aging and Disease. *Trends in Neuroscience*,

33(12), 569–579. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-11-28>

Lenoir, H., & Siéroff, É. (2019). Les troubles de la perception visuelle dans la maladie d'Alzheimer. *Geriatric et Psychologie Neuropsychiatrie Du Vieillissement*, Vol. 17, pp. 307–316. <https://doi.org/10.1684/pnv.2019.0815>

Leung, K. K., Bartlett, J. W., Barnes, J., Manning, E. N., Ourselin, S., & Fox, N. C. (2013). Cerebral atrophy in mild cognitive impairment and Alzheimer disease: Rates and acceleration. *Neurology*, 80(7), 648–654. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318281ccd3>

Lezak, M. D., Howieson, D. B., & Loring, D. W. (2004). *Neuropsychological Assessment* (5th ed.). New York: Oxford.

Lezak, M., Howieson, D., Bigler, E., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological Assessment* (5th ed.). New York: Oxford University Press.

Lezak, M. (1982). The Problem of Assessing Executive Functions. *International Journal of Psychology*, 17(1–4), 281–297. <https://doi.org/10.1080/00207598208247445>

Lezak, M. (2012). Neuropathology for Neuropsychologists. In M.D. Lezak, D. B. Howieson, E. D. Bigler, & D. Tranel (Eds.), *Neuropsychological Assessment* (5th ed., pp. 1161–1170). New York: Oxford University Press.

Li, Xiao-ling, Hu, N., Tan, M., Yu, J., & Tan, L. (2014). Behavioral and Psychological Symptoms in Alzheimer ' s Disease. *BioMed Research International*.

Li, Xinwei, Li, D., Li, Q., Li, Y., Li, K., Li, S., & Han, Y. (2016). Hippocampal subfield volumetry in patients with subcortical vascular mild cognitive impairment. *Scientific Reports*, 6. <https://doi.org/10.1038/srep20873>

Li, Xudong, Jia, S., Zhou, Z., Jin, Y., Zhang, X., Hou, C., ... Jiao, J. (2018). The role of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and its memory tasks for detecting mild cognitive impairment. *Neurological Sciences*, 39(6), 1029–1034. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3319-0>

Lingo VanGilder, J., Walter, C. S., Hengge, C. R., & Schaefer, S. Y. (2020). Exploring the relationship between visuospatial function and age-related deficits in motor skill transfer. *Aging Clinical and Experimental Research*, 32(8), 1451–1458. <https://doi.org/10.1007/s40520-019-01345-w>

- Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., Ames, D., Ballard, C. G., Banerjee, S., ... Mukadam, N. (2020). Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet*, *396*(July), 413–445.
- Livingston, G., Sommerlad, A., Orgeta, V., Costafreda, S. G., Huntley, J., Ames, D., ... Mukadam, N. (2017). The Lancet International Commission on Dementia Prevention and Care. *The Lancet*, *390*(10113), 2673–2734. Retrieved from http://discovery.ucl.ac.uk/1567635/1/Livingston_Dementia_prevention_intervention_care.pdf
- Llamas-Velasco, S., Llorente-Ayuso, L., Contador, I., & Bermejo-Pareja, F. (2015). Versiones en español del Minimental State Examination (MMSE). Cuestiones para su uso en la práctica clínica. *Revista de Neurología*, *61*(8), 363–371. <https://doi.org/10.33588/rn.6108.2015107>
- Lloret, A., Esteve, D., Lloret, M. A., Cervera-Ferri, A., Lopez, B., Nepomuceno, M., & Monllor, P. (2019). When does Alzheimer's disease really start? The role of biomarkers. *International Journal of Molecular Sciences*, Vol. 20. <https://doi.org/10.3390/ijms20225536>
- Lobo, A., Escobar, V., Ezquerro, J., & Seva Díaz, A. (1980). “El Mini-Examen Cognoscitivo” (Un test sencillo, práctico, para detectar alteraciones intelectuales en pacientes psiquiátricos). [The “Mini-Examen Cognoscitivo”: A simple and practical test to detect intellectual dysfunctions in psychiatric patients.]. *Revista de Psiquiatría y Psicología Médica*, *14*(5), 39–57.
- Lobo, A., Launer, L. J., Fratiglioni, L., Andersen, K., Di Carlo, A., Breteler, M. M., ... Hofman, A. (2000). Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurology*, *54*(11 SUPPL. 5), 1–10.
- López-Álvarez, J., & Agüera-Ortiz, L. F. (2015). Nuevos criterios diagnósticos de la demencia y la enfermedad de Alzheimer: una visión desde la psicogeriatría. *Psicogeriatría*, *5*(1), 3–14. <https://doi.org/10.1590/S1020-49892001000800001>
- López-Pousa, S., & Garre-Olmo, J. (2010). La demencia: concepto y epidemiología. In R. Alberca & S. López-Pousa (Eds.), *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias* (4th ed.). Madrid: Panamericana.

- Lopez, O. L., & Kuller, L. H. (2019). Epidemiology of aging and associated cognitive disorders: Prevalence and incidence of Alzheimer's disease and other dementias. In *Handbook of Clinical Neurology* (1st ed., Vol. 167). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804766-8.00009-1>
- Lozano-Gallego, M., Hernández-Ferrándiz, M., Turró-Garriga, O., Pericot-Nierga, I., López-Pousa, S., & Vilalta-Franch, J. (2009). Validación del Montreal Cognitive Assessment (MoCA): test de cribado para el deterioro cognitivo leve. Datos preliminares. *Alzheimer. Realidades e Investigación En Demencia*, *43*, 4–11.
- Lubrini, G., Periañez Morales, J. A., & Ríos-Lago, M. (2013). Estimulación cognitiva y rehabilitación neuropsicológica de la atención. In E. Muñoz Marrón (Ed.), *Estimulación cognitiva y rehabilitación neuropsicológica* (p. 60). <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Luria, A. R. (1966). Higher cortical functions in man. In *Higher cortical functions in man*. Oxford, England: Basic Books.
- Luria, A. R. (1999). Outline for the neuropsychological examination of patients with local brain lesions. *Neuropsychology Review*, *9*(1), 9–22. <https://doi.org/10.1023/A:1025686819804>
- Luszcz, M. A., & Bryan, J. (1999). Toward understanding age-related memory loss in late adulthood. *Gerontology*, *45*(1), 2–9. <https://doi.org/10.1159/000022048>
- Ma, L. (2020). Depression, Anxiety, and Apathy in Mild Cognitive Impairment: Current Perspectives. *Frontiers in Aging Neuroscience*, Vol. 12. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00009>
- Magri, F., Cravello, L., Barili, L., Sarra, S., Cinchetti, W., Salmoiraghi, F., ... Ferrari, E. (2006). Stress and dementia: the role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Aging Clinical and Experimental Research*, *18*(2), 167–170. <https://doi.org/10.1007/BF03327435>
- Mahalingam, S., & Chen, M.-K. (2019). Neuroimaging in Dementias. *Seminars in Neurology*, *39*(02), 188–199.
- Marioni, R. E., Van Den Hout, A., Valenzuela, M. J., Brayne, C., & Matthews, F. E. (2012). Active cognitive lifestyle associates with cognitive recovery and a reduced

- risk of cognitive decline. *Journal of Alzheimer's Disease*, 28(1), 223–230. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-110377>
- Marra, C., Caterina, M., & Guido, S. (2000). Predictors of Cognitive Decline in the Early Stage of Probable Alzheimer's Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 11, 212–218.
- Martin, E., & Velayudhan, L. (2020). Neuropsychiatric Symptoms in Mild Cognitive Impairment: A Literature Review. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, Vol. 49, pp. 146–155. <https://doi.org/10.1159/000507078>
- Matsuda, H., Shigemoto, Y., & Sato, N. (2019). Neuroimaging of Alzheimer's disease: focus on amyloid and tau PET. *Japanese Journal of Radiology*, Vol. 37, pp. 735–749. <https://doi.org/10.1007/s11604-019-00867-7>
- Mattiuzzi, C., Sanchis-Gomar, F., & Lippi, G. (2020). Worldwide burden of LDL cholesterol: Implications in cardiovascular disease. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 30(2), 241–244. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2019.09.008>
- McDonnell, M., Dill, L., Panos, S., Amano, S., Brown, W., Giurgius, S., ... Miller, K. (2019). Verbal fluency as a screening tool for mild cognitive impairment. *International Psychogeriatrics*, 1–8. <https://doi.org/10.1017/S1041610219000644>
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34(7), 939. <https://doi.org/10.3233/JAD-122299>
- McKhann, G., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., ... Phelps, C. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 263–269. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
- Menegardo, C. S., Friggi, F. A., Scardini, J. B., Rossi, T. S., Vieira, T. D. S., Tieppo, A., & Morelato, R. L. (2019). Sundown syndrome in patients with alzheimer's disease

- dementia. *Dementia e Neuropsychologia*, 13(4), 469–474. <https://doi.org/10.1590/1980-57642018dn13-040015>
- Mercado, F. (2019). Enfermedad de Alzheimer. In F. Micheli & M. M. Fernández Pardal (Eds.), *Neurología*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.
- Mills, K. T., Stefanescu, A., & He, J. (2020). The global epidemiology of hypertension. *Nature Reviews Nephrology*, 16(4), 223–237. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0244-2>
- Minaker, K. L. (2011). Common Clinical Sequelae of Aging. In L. Goldman & A. I. Schafer (Eds.), *Goldman's Cecil Medicine* (24th ed., pp. 104–110). <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-1604-7.00024-5>
- Ministerio de Sanidad y Consumo. (2007). *Prevención de la dependencia en personas mayores. 1ª Conferencia de prevención y promoción de la salud*.
- Mitchell, A. J. (2009). A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *Journal of Psychiatric Research*, 43, 411–431. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2008.04.014>
- Modrego, P. J., & Ferrández, J. (2004). Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type: A prospective cohort study. *Archives of Neurology*, 61(8), 1290–1293. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.8.1290>
- Molins-Sauri, M., Casellas-Pujol, E., Grunden, N., Bruna-Rabassa, O., & García-Sánchez, C. (2018). *Un nuevo test de denominación como prueba alternativa al Boston Naming Test*. Sevilla: LXXI Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología.
- Molinuevo, J. L., & Peña-Casanova, J. (2009). *Guía oficial para la práctica clínica en demencias: conceptos, criterios y recomendaciones*. Barcelona: Prous Science.
- Monastero, R., Mangialasche, F., Camarda, C., Ercolani, S., & Camarda, R. (2009). A systematic review of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 18(1), 11–30. <https://doi.org/10.3233/JAD-2009-1120>

- Mora, F., Segovia, G., & del Arco, A. (2008). Glutamate-dopamine-GABA interactions in the aging basal ganglia. *Brain Research Reviews*, Vol. 58, pp. 340–353. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.10.006>
- Mrak, R. E., Griffin, S. T., & Graham, D. I. (1997). Aging-associated Changes in Human Brain. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 56(12), 1269–1275.
- Mueller, S. G., Schuff, N., Yaffe, K., Madison, C., Miller, B., & Weiner, M. W. (2010). Hippocampal atrophy patterns in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Human Brain Mapping*, 31(9), 1339–1347. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>
- Mungas, D., Marshall, S. C., Weldon, M., Haan, M., & Reed, B. R. (1996). Age and education correction of Mini-Mental State Examination for English and Spanish-speaking elderly. *Neurology*, 46(3), 700–706. <https://doi.org/10.1212/wnl.46.3.700>
- Muñoz-Céspedes, J., & Tirapu-Ustárroz, J. (2001). Evaluación Neuropsicológica. In J. M. Muñoz-Céspedes & J. Tirapu-Ustárroz (Eds.), *Rehabilitación Neuropsicológica* (pp. 67–90). Madrid: Editorial Síntesis.
- Muñoz Céspedes, J. M., & Tirapu Ustárroz, J. (2004). *Rehabilitación de las funciones ejecutivas*. 38(7), 656–663.
- Muñoz Marrón, E., & González Rodríguez, B. (2009). Estimulación cognitiva y rehabilitación neuropsicológica de la memoria. In E. Muñoz Marrón (Ed.), *Estimulación cognitiva y rehabilitación neuropsicológica* (pp. 81–129). Barcelona: Editorial UOC.
- Muñoz Marrón, E., & González Rodríguez, B. (2013). Estimulación cognitiva y rehabilitación neuropsicológica de la memoria. In E. Muñoz Marrón (Ed.), *Estimulación cognitiva y rehabilitación neuropsicológica*. Barcelona: Editorial UOC.
- Mushtaq, G., Khan, J., & Kamal, M. (2014). Biological Mechanisms Linking Alzheimer's Disease and Type-2 Diabetes Mellitus. *CNS & Neurological Disorders*, 13(7).
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédiría, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., ... Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *Journal of the American Geriatrics*

Society, 53, 695–699. <https://doi.org/10.1029/WR017i002p00410>

- Nathan, P. J., Lim, Y. Y., Abbott, R., Galluzzi, S., Marizzoni, M., Babiloni, C., ... Frisoni, G. B. (2017). Association between CSF biomarkers, hippocampal volume and cognitive function in patients with amnesic mild cognitive impairment (MCI). *Neurobiology of Aging*, 53, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.01.013>
- Neafsey, E. J., & Collins, M. A. (2011). Moderate alcohol consumption and cognitive risk. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 7(1), 465–484. <https://doi.org/10.2147/ndt.s23159>
- Nestor, P. J., Fryer, T. D., Smielewski, P., & Hodges, J. R. (2003). Limbic hypometabolism in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Annals of Neurology*, 54(3), 343–351. <https://doi.org/10.1002/ana.10669>
- Nikolac Perkovic, M., & Pivac, N. (2019). Genetic Markers of Alzheimer's Disease. In *Advances in Experimental Medicine and Biology* (Vol. 1192, pp. 27–52). https://doi.org/10.1007/978-981-32-9721-0_3
- Novotny, S. A., Warren, G. L., & Hamrick, M. W. (2015). Aging and the muscle-bone relationship. *Physiology*, 30(1), 8–16. <https://doi.org/10.1152/physiol.00033.2014>
- Ojeda, N., Del Pino, R., Ibarretxe-Bilbao, N., Schretlen, D. J., & Peña, J. (2016). Montreal Cognitive Assessment Test: normalization and standardization for Spanish population. *Revista de Neurologia*, 63(11), 488–496. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27874165>
- Olabarrieta Paúl, M., & López, Ó. L. (2010). Marcadores diagnósticos para la enfermedad de Alzheimer. In R. Alberca & S. López-Pousa (Eds.), *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias* (4th ed., pp. 225–242). Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Olazarán, J., Hoyos-Alonso, M. C., del Ser, T., Garrido Barral, A., Conde-Sala, J. L., Bermejo-Pareja, F., ... Carnero-Pardo, C. (2016). Aplicación práctica de los test cognitivos breves. *Neurologia*. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2015.07.009>
- Olsson, B., Lautner, R., Andreasson, U., Öhrfelt, A., Portelius, E., Bjerke, M., ... Zetterberg, H. (2016). CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*, 15(7), 673–

684. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00070-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00070-3)

Organización Mundial de la Salud. (1992). *Clasificación Internacional de Enfermedades* (10th ed.). Madrid: Meditor.

Osterrieth, P. A. (1944). Le test de copie d'une figure complexe; contribution à l'étude de la perception et de la mémoire. [Test of copying a complex figure; contribution to the study of perception and memory.]. *Archives de Psychologie*, 30, 206–356.

Overton, M., Pihlgård, M., & Elmståhl, S. (2019). Prevalence and Incidence of Mild Cognitive Impairment across Subtypes, Age, and Sex. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 1–14. <https://doi.org/10.1159/000499763>

Ownby, R. L., Crocco, E., Acevedo, A., John, V., & Loewenstein, D. (2006). Depression and Risk for Alzheimer Disease: Systematic Review, Meta-analysis, and Metaregression Analysis. *Archives of General Psychiatry*, 63(5), 530–538. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.5.530>

Pagonabarraga, J., Kulisevsky, J., Llebaria, G., García-Sánchez, C., Pascual-Sedano, B., & Gironell, A. (2008a). Parkinson's disease-cognitive rating scale: A new cognitive scale specific for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 23(7), 998–1005. <https://doi.org/10.1002/mds.22007>

Pallarés, I., Peris, B., Santas, J. F., Suller, N., & Pastor, M. del C. (2015). Emoción y desarrollo evolutivo: Infancia, adolescencia y vejez. *Àgora De Salut*, (1), 85–96. <https://doi.org/10.6035/agorasalut.2015.1.6>

Palmer, K., Berger, A. K., Monastero, R., Winblad, B., Bäckman, L., & Fratiglioni, L. (2007). Predictors of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology*, 68(19), 1596–1602. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000260968.92345.3f>

Palmer, Katie, Backman, L., Winblad, B., & Fratiglioni, L. (2008). Mild cognitive impairment in the general population: Occurrence and progression to alzheimer disease. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 16(7), 603–611. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181753a64>

Park, D. C., & Reuter-Lorenz, P. A. (2009). The Adaptive Brain: aging and neurocognitive scaffolding. *Annual Review of Psychology*, 60, 173–196.

<https://doi.org/10.1146/annurev.psych.59.103006.093656>.The

- Pascual Millán, L. F. (2010). Tipos básicos y clasificación etiopatogénica de las demencias. In R. Alberca & S. López-Pousa (Eds.), *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias* (4th ed., pp. 41–48). Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Pasqualetti, P., Moffa, F., Chioventa, P., Carlesimo, G. A., Caltagirone, C., & Rossini, P. M. (2002). Mini-Mental State Examination and Mental Deterioration Battery: Analysis of the Relationship and Clinical Implications. *Journal of the American Geriatrics Society*, *50*, 1577–1581.
- Payer, D., Marshuetz, C., Sutton, B., Hebrank, A., Welsh, R. C., & Park, D. C. (2006). Decreased neural specialization in old adults on a working memory task. *NeuroReport*, *17*(5), 487–491. <https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000209005.40481.31>
- Peña-Casanova, J. (1991). Programa integrado de exploración neuropsicológica - test barcelona: bases teóricas, objetivos y contenidos. *Revista de Logopedia, Foniatría y Audiología*, *11*(2), 66–79. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0214-4603\(91\)75505-8](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0214-4603(91)75505-8)
- Peña-Casanova, Jordi, Quiñones-Úbeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Quintana-Aparicio, M., Aguilar, M., Badenes, D., ... Blesa, R. (2009). Spanish multicenter normative studies (NEURONORMA project): Norms for verbal fluency tests. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *24*(4), 395–411. <https://doi.org/10.1093/arclin/acp042>
- Pennanen, C., Kivipelto, M., Tuomainen, S., Hartikainen, P., Hänninen, T., Laakso, M. P., ... Soininen, H. (2004). Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early AD. *Neurobiology of Aging*, *25*(3), 303–310. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(03\)00084-8](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(03)00084-8)
- Perea, M. V., Ladera, V., & Rodriguez, M. Á. (2005). Fluencia de acciones en personas mayores. *Psicothema*, *17*(2), 263–266.
- Pereira, F. V., de Oliveira, F. F., Schultz, R. R., & Bertolucci, P. H. F. (2016). Balance impairment does not necessarily coexist with gait apraxia in mild and moderate Alzheimer's disease. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, *74*(6), 450–455. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20160063>

- Pérez Romero, A., & González Garrido, S. (2018). The importance of behavioural and psychological symptoms in Alzheimer's disease. *Neurologia*, Vol. 33, pp. 378–384. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.02.024>
- Perry, R. J., & Hodges, J. R. (2000). Fate of patients with questionable (very mild) Alzheimer's disease: longitudinal profiles of individual subjects' decline. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 11(6), 342–349. <https://doi.org/10.1159/000017264>
- Peter-Derex, L., Yammine, P., Bastuji, H., & Croisile, B. (2015). Sleep and Alzheimer's disease. *Sleep Medicine Reviews*, Vol. 19, pp. 29–38. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2014.03.007>
- Peters, R. (2006). Ageing and the brain. *Journal of Postgraduate Medicine*, 82, 84–88. <https://doi.org/10.1002/path.2089>
- Petersen, R. C. (2004a). Mild cognitive impairment. *Continuum*, 10(1), 9–28.
- Petersen, R. C. (2004b). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 183–194. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x>
- Petersen, R. C. (2016). Mild Cognitive Impairment. *Continuum*, 22(2), 404–418. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.95.012702>
- Petersen, R. C., Caracciolo, B., Brayne, C., Gauthier, S., Jelic, V., & Fratiglioni, L. (2014). Mild Cognitive Impairment: a concept in evolution. *Journal of International Medicine*, 275(3), 214–228. <https://doi.org/10.1111/joim.12190>
- Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., ... Winblad, B. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 58(12), 1985–1992. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.12.1985>
- Petersen, R. C., Lopez, O., Armstrong, M. J., Getchius, T. S. D., Ganguli, M., Gloss, D., ... Rae-Grant, A. (2018). Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment. Report of the guideline development, dissemination, and implementation. *Neurology*, 90(3), 126–135. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004826>
- Petersen, R. C., Roberts, R. O., Knopman, D. S., Geda, Y. E., Cha, R. H., Pankratz, V.

- S., ... Rocca, W. A. (2010). Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men: The Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology*, 75(10), 889–897. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f11d85>
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild Cognitive Impairment: Clinical Characterization and Outcome. *Archives of Neurology*, 56, 303–308. <https://doi.org/10.1001/archneur.56.6.760>
- Petersen, R. C., Stevens, J. C., Ganguli, M., Tangalos, E. G., Cummings, J. L., & DeKosky, S. T. (2001). Practice parameter: Early detection of dementia: Mild cognitive impairment (an evidence-based review). *American Academy of Neurology*, 56(9), 1133–1142. <https://doi.org/10.1212/WNL.56.9.1133>
- Pettigrew, C., & Soldan, A. (2019). Defining Cognitive Reserve and Implications for Cognitive Aging. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 19(1). <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0917-z>
- Piatt, A. L., Fields, J. A., Paolo, A. M., & Tröster, A. I. (1999). Action (verb naming) fluency as an executive function measure: Convergent and divergent evidence of validity. *Neuropsychologia*, 37(13), 1499–1503. Retrieved from [http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L29539804%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1016/S0028-3932\(99\)00066-4%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=00283932&id=doi:10.1016%2FS0028-3932%2899%2900066-4&atitle=Action+%28](http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L29539804%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1016/S0028-3932(99)00066-4%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=00283932&id=doi:10.1016%2FS0028-3932%2899%2900066-4&atitle=Action+%28)
- Pinto, T. C. C., Machado, L., Bulgacov, T. M., Rodrigues-Júnior, A. L., Costa, M. L. G., Ximenes, R. C. C., & Sougey, E. B. (2019). Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) screening superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) in the detection of mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's Disease (AD) in the elderly? *International Psychogeriatrics*, 31(4), 491–504. <https://doi.org/10.1017/S1041610218001370>
- Plassman, B. L., Langa, K. M., Fisher, G. G., Heeringa, S. G., Weir, D. R., Ofstedal, M. B., ... Wallace, R. B. (2008). Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States. *Annals of Internal Medicine*, 148(6), 427–434. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-148-6-200803180-00005>
- Poppelreuter, W., & Weiskrantz J., L. A.-Z. (1990). Disturbances of Lower and Higher

- Visual Capacities Caused by Occipital Damage: With Special Reference to the Psychopathological, Pedagogical, Industrial, and Social Implications. In *History of Neuroscience*. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780198521907.001.0001>
- Portellano Pérez, J. A., & García Alba, J. (2014). Bases conceptuales de la atención. In J. A. Portellano Pérez & J. García Alba (Eds.), *Neuropsicología de la atención, las funciones ejecutivas y la memoria* (pp. 73–90). Madrid: Editorial Síntesis.
- Prado, C. E., Watt, S., Treeby, M. S., & Crowe, S. F. (2019). Performance on neuropsychological assessment and progression to Dementia: A meta-analysis. *Psychology and Aging, 34*(7), 954–977. <https://doi.org/10.1037/pag0000410>
- Prince, M., Bryce, R., Albanese, E., Wimo, A., Ribeiro, W., & Ferri, C. P. (2013). The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's and Dementia, 9*(1), 63-75.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.11.007>
- Prince, M., Wimo, A., Guerchet, M., Ali, G.-C., Wu, Y.-T., & Prina, M. (2015). World Alzheimer Report. The Global Impact of Dementia. An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. Retrieved from <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015.pdf>
- Profenno, L. A., Porsteinsson, A. P., & Faraone, S. V. (2010). Meta-Analysis of Alzheimer's Disease Risk with Obesity, Diabetes, and Related Disorders. *Biological Psychiatry, 67*(6), 505–512. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.02.013>
- Rajah, M. N., & D'Esposito, M. (2005). Region-specific changes in prefrontal function with age: A review of PET and fMRI studies on working and episodic memory. *Brain, 128*(9), 1964–1983. <https://doi.org/10.1093/brain/awh608>
- Rami, L, Molinuevo, J. L., Sanchez-Valle, R., Bosch, B., & Villar, A. (2007). Screening for amnesic mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease with M@T (Memory Alteration Test) in the primary care population. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 22*(4), 294–304. <https://doi.org/10.1002/gps.1672>
- Rami, Lorena, Valls-Pedret, C., Bartrés-Faz, D., Caprile, C., Solé-Padullés, C., Castellví, M., ... Molinuevo, J. L. (2011). Cuestionario de reserva cognitiva . Valores obtenidos en población anciana sana y con enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurología, 52*(4), 195–201.

- Randolph, C., Lansing, A. E., Ivnik, R. J., Cullum, C. M., & Hermann, B. P. (1999). Determinants of confrontation naming performance. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *14*(6), 489–496. [https://doi.org/10.1016/S0887-6177\(98\)00023-7](https://doi.org/10.1016/S0887-6177(98)00023-7)
- Rathore, S., Habes, M., Iftikhar, M. A., Shacklett, A., & Davatzikos, C. (2017). A review on neuroimaging-based classification studies and associated feature extraction methods for Alzheimer’s disease and its prodromal stages. *Neuroimage*, *155*, 530–548. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.03.040>
- Real Academia Española. (n.d.). Corpus de Referencia del Español Actual. Retrieved from <http://corpus.rae.es/lfrecuencias.html>
- Raz, N., Lindenberger, U., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Head, D., Williamson, A., ... Acker, J. D. (2005). Regional brain changes in aging healthy adults: General trends, individual differences and modifiers. *Cerebral Cortex*, *15*(11), 1676–1689. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhi044>
- Reisberg, B., Ferris, S. ., De Leon, M., & Crook, T. (1982). The global Deterioration Scale for Assessment of Primary Degenerative Dementia. *American Journal of Psychiatry*, *13*(9), 1136–1139.
- Reisberg, B., Jamil, I. A., Khan, S., Monteiro, I., Torossian, C., Ferris, S., ... Wegiel, J. (2010). Staging Dementia. *Principles and Practice of Geriatric Psychiatry: Third Edition*, 162–169. <https://doi.org/10.1002/9780470669600.ch31>
- Reisberg, B., Prichep, L., Mosconi, L., John, E. R., Glodzik-Sobanska, L., Boksay, I., ... de Leon, M. J. (2008). The pre-mild cognitive impairment, subjective cognitive impairment stage of Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s and Dementia*, *4*(1 SUPPL. 1), 98–108. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2007.11.017>
- Reisberg, B., Sclan, S. G., Franssen, E., Kluger, A., & Ferris, S. H. (1994). Dementia staging in chronic care populations. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *8*, 291–311.
- Reñé, R., Sánchez, C., Del Barrio, J. L., Juncadella, M., Manubens, J. M., Estela, J., ... Ramón, J. M. (2007). Prevalence of Dementia Subtypes in El Prat de Llobregat, Catalonia, Spain: The PRATICON Study. *Neuroepidemiology*. <https://doi.org/10.1159/000108597>

- Reuter-Lorenz, P. A., & Cappell, K. A. (2008). Neurocognitive aging and the compensation hypothesis. *Current Directions in Psychological Science*, Vol. 17, pp. 177–182. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8721.2008.00570.x>
- Reuter-Lorenz, P. A., & Park, D. C. (2014). How Does it STAC Up? Revisiting the Scaffolding Theory of Aging and Cognition. *Neuropsychology Review*, 24(3), 355–370. <https://doi.org/10.1007/s11065-014-9270-9>
- Rey, A. (1941). L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique. (Les problems.). [The psychological examination in cases of traumatic encephalopathy. Problems.]. *Archives de Psychologie*, 28, 215–285.
- Rey, André. (1964). *Rey Auditory Verbal Learning Test*. Paris: Press Universitaire de France.
- Ribeiro, F., Guerreiro, M., & De Mendonça, A. (2007). Verbal learning and memory deficits in mild cognitive impairment. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 29(2), 187–197. <https://doi.org/10.1080/13803390600629775>
- Ribera Casado, J. . (2011). *Libro blanco del envejecimiento activo. Envejecer con buena salud*. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Instituto de Mayores y Servicios Sociales (IMSERSO).
- Ritchie, K. (2004). Mild cognitive impairment: An epidemiological perspective. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 6(4), 401–408.
- Roalf, D. R., Sydnor, V. J., Woods, M., Wolk, D. A., Scott, J. C., Reddy, R., & Moberg, P. J. (2020). A quantitative meta-analysis of brain glutamate metabolites in aging. *Neurobiology of Aging*, 95, 240–249. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2020.07.015>
- Roberts, R. O., Geda, Y. E., Knopman, D. S., Cha, R. H., Pankratz, V. S., Boeve, B. F., ... Petersen, R. C. (2012). The incidence of MCI differs by subtype and is higher in men: The Mayo Clinic study of aging. *Neurology*, 78(5), 342–351. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182452862>
- Roberts, Rosebud O., Geda, Y. E., Knopman, D. S., Teresa, J. ., Christanson, B., Pankratz, V. S., ... Petersen, R. C. (2008). Duration and Severity of Diabetes Are Associated with Mild Cognitive Impairment. *Archives of Neurology*, 65(8), 1066–1073.

<https://doi.org/10.1001/archneur.65.8.1066>.Duration

- Rog, L. A., & Fink, J. W. (2013). Mild Cognitive Impairment and Normal Aging. In L. D. Ravdin & H. L. Katzen (Eds.), *Handbook on the Neuropsychology of aging and dementia* (pp. 239–256). London: Springer.
- Rogalski, E., Stebbins, G. ., Barnes, C. ., Murphy, C. ., Stoub, T. ., George, S., ... de Toledo-Morrell, L. (2012). Age-related changes in parahippocampal white matter integrity: A diffusion tensor imaging study. *Neuropsychologia*, *50*(8), 1759–1765. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>
- Roldán-Tapia, M. D., Cánovas, R., León, I., & García-García, J. (2017). Cognitive vulnerability in aging may be modulated by education and reserve in healthy people. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *9*(OCT), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00340>
- Román, G. C., & Royall, D. R. (1999). Executive control function: a rational basis for the diagnosis of vascular dementia. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *13 Suppl 3*, S69-80. <https://doi.org/10.1097/00002093-199912003-00012>
- Rönnlund, M., Nyberg, L., Bäckman, L., & Nilsson, L. G. (2005). Stability, growth, and decline in adult life span development of declarative memory: Cross-sectional and longitudinal data from a population-based study. *Psychology and Aging*, *20*(1), 3–18. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.20.1.3>
- Ropper, A. H., & Samuels, M. A. (2011). Enfermedades degenerativas del sistema nervioso. In A. R. Ropper & M. A. Samuels (Eds.), *Adams y Victor. Principios de neurología* (9th ed.). México: McGraw Hill.
- Rosselli, D., Ardila, A., Pradilla, G., Morillo, L., Bautista, L., Rey, O., ... GENECO. (2000). El examen mental abreviado (Mini-Mental State Examination) como prueba de selección para el diagnóstico de demencia: estudio poblacional colombiano. *Revista de Neurologia*, *30*(5), 428–432.
- Rowe, J. W., & Kahn, R. L. (1997). Successful Aging. *The Gerontologist*, *37*(4), 433–440. <https://doi.org/10.1080/00335635709382252>
- Ruthirakuhan, M., Herrmann, N., Vieira, D., Gallagher, D., & Lanctôt, K. L. (2019). The Roles of Apathy and Depression in Predicting Alzheimer Disease: A Longitudinal

- Analysis in Older Adults With Mild Cognitive Impairment. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 27(8), 873–882. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2019.02.003>
- Ruzafa-Valiente, E. (2015). *Comportamiento de la escala Parkinson's Disease – Cognitive Rating Scale (PD – CRS) en patologías diferentes a la enfermedad de Parkinson* (Universitat Autònoma de Barcelona). Retrieved from <https://www.tdx.cat/handle/10803/378344#page=1>
- Ruzafa-Valiente, E., García-Otero, M. C., García-Sánchez, C., Gich-Saladich, I., Fernández-Bobadilla, R., & Kulisevsky, J. (2015). *Validity of Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale (PD-CRS) in pathologies other than Parkinson's Disease*.
- Sachdev, P. S., Lipnicki, D. M., Crawford, J., Reppermund, S., Kochan, N. A., Trollor, J. N., ... Brodaty, H. (2013). Factors Predicting Reversion from Mild Cognitive Impairment to Normal Cognitive Functioning: A Population-Based Study. *PLoS ONE*, 8(3), 1–10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059649>
- Sacuiu, S. F. (2016). Dementias. *Handbook of Clinical Neurology*, 138, 123–151. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802973-2.00008-2>
- Salmon, D. P. (2019). Neuropsychological Assessment of Dementia. In *The Cambridge Handbook of Clinical Assessment and Diagnosis* (pp. 416–430). <https://doi.org/10.1017/9781108235433.030>
- Salthouse, T. A. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological Review*, 103(3), 403–428.
- Salthouse, T. A. (2009). Decomposing age correlations on neuropsychological and cognitive variables. *Journal of International Neuropsychological Society*, 15(5), 650–661. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>
- Salthouse, T. A. (2013). *Selective review of cognitive aging - ProQuest*. 16(5), 754–760. <https://doi.org/10.1017/S1355617710000706>. Selective
- Salthouse, T. A., Fristoe, N. M., Lineweaver, T. T., & Coon, V. E. (1995). Aging of attention: Does the ability to divide decline? *Memory & Cognition*, 23(1), 59–71. <https://doi.org/10.3758/BF03210557>
- Sanchez-Catasus, C. A., Stormezand, G. N., van Laar, P. J., De Deyn, P. P., Alvarez Sanchez, M., & Dierckx, R. A. (2017). FDG-PET for Prediction of AD Dementia in

- Mild Cognitive Impairment. A Review of the State of the Art with Particular Emphasis on the Comparison with Other Neuroimaging Modalities (MRI and Perfusion SPECT). *Current Alzheimer Research*, 14(2), 127–142. <https://doi.org/10.2174/1567205013666160629081956>
- Sánchez-Rodríguez, J. L., & Torrellas-Morales, C. (2011). Revisión del constructo deterioro cognitivo leve: Aspectos generales. *Revista de Neurología*, 52(5), 300–305.
- Sánchez Cubillo, I., & Galparsoro Izagirre, N. (2013). Estimulación cognitiva y rehabilitación neuropsicológica del lenguaje. In E. Muñoz Marrón (Ed.), *Estimulación cognitiva y rehabilitación neuropsicológica*. Barcelona: Editorial UOC.
- Saunders, N. L. J., & Summers, M. J. (2010). Attention and working memory deficits in mild cognitive impairment. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 32(4), 350–357. <https://doi.org/10.1080/13803390903042379>
- Saunders, N. L. J., & Summers, M. J. (2011). Longitudinal Deficits to Attention, Executive, and Working Memory in Subtypes of Mild Cognitive Impairment. *Neuropsychology*, 25(2), 237–248. <https://doi.org/10.1037/a0021134>
- Scarmeas, N., & Stern, Y. (2003). Cognitive reserve and lifestyle. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25(5), 625–633. <https://doi.org/10.1076/jcen.25.5.625.14576>
- Schaefer, L. A., & Meager, M. R. (2019). *Neuropsychological Assessment*. 6–8. <https://doi.org/10.1002/9780470061589.fsa506>
- Scheibe, S., & Carstensen, L. L. (2010). Emotional aging: Recent findings and future trends. *Journals of Gerontology - Psychological Sciences*, 65 B(2), 135–144. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbp132>
- Scheibel, A. B. (2013). Aging of the Brain. In P. R. Hof & C. V. Mobbs (Eds.), *Handbook of the Neuroscience of Aging* (pp. 5–9). Londres: Academic Press.
- Sebastián, M. V., & Mediavilla, R. (2015). Amplitud verbal de dígitos en orden directo en población española. *Psicothema*, 27(2), 93–98. <https://doi.org/10.7334/psicothema2014.258>

- Seki, A., & Fishbein, M. . (2016). Age-related cardiovascular changes and diseases. In L. . Buja & J. Butany (Eds.), *Cardiovascular Pathology*. Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Sellbom, K. S., & Gunstad, J. (2012). Cognitive function and decline in obesity. *Journal of Alzheimer's Disease*, *30*(SUPPL.2), 89–95. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-111073>
- Senda, M., Terada, S., Takenoshita, S., Hayashi, S., Yabe, M., Imai, N., ... Yamada, N. (2020). Diagnostic utility of the Addenbrooke's Cognitive Examination – III (ACE-III), Mini-ACE, Mini-Mental State Examination, Montreal Cognitive Assessment, and Hasegawa Dementia Scale-Revised for detecting mild cognitive impairment and dementia. *Psychogeriatrics*, *20*(2), 156–162. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/psyg.12480>
- Serrano Pozo, A., & Gómez Isla, T. (2010). Patogenia y fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer. In R. Alberca & S. López-Pousa (Eds.), *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias* (4th ed., pp. 151–163). Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Shafto, M. A., Burke, D. M., Stamatakis, E. A., Tam, P. P., & Tyler, L. K. (2007). On the Tip-of-the-Tongue: Neural correlates of increased word-finding failures in normal aging. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *19*(12), 2060–2070. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>
- Shankar, S. K. (2010). Biology of aging brain. *Pathology & Microbiology*, *53*(4), 595–604.
- Sheelakumari, R., Kesavadas, C., Lekha, V. S., Justus, S., Sarma, P. S., & Menon, R. (2018). Structural correlates of mild cognitive impairment: A clinicovolumetric study. *Neurology India*, *66*(2), 370–376. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.227298>
- Shimada, H., Doi, T., Lee, S., & Makizako, H. (2019). Reversible predictors of reversion from mild cognitive impairment to normal cognition: A 4-year longitudinal study. *Alzheimer's Research and Therapy*, *11*(1). <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0480-5>
- Shulman, K. I., Shedletsky, R., & Silver, I. L. (1986). The challenge of time: Clock-Drawing and cognitive function in the elderly. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *1*, 135–140.

- Simón, T., Ruiz Gallego-Largo, T., & Suengas, A. G. (2009). Memoria y envejecimiento: recuerdo, reconocimiento y sesgo positivo. In *Psicothema* (Vol. 21). Retrieved from www.psicothema.com
- Simpson, J. E., Ince, P. G., Higham, C. E., Gelsthorpe, C. H., Fernando, M. S., Matthews, F., ... Wharton, S. B. (2007). Microglial activation in white matter lesions and nonlesional white matter of ageing brains. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, *33*(6), 670–683. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2007.00890.x>
- Siqueira, G. S. A., Hagemann, P. de M. S., Coelho, D. de S., Santos, F. H. Dos, & Bertolucci, P. H. F. (2019). Can MoCA and MMSE Be Interchangeable Cognitive Screening Tools? A Systematic Review. *The Gerontologist*, *59*(6), e743–e763. <https://doi.org/10.1093/geront/gny126>
- Smith, C. D. (2010). Neuroimaging through the course of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, *19*(1), 273–290. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-1217>
- Smith, T., Gildeh, N., & Holmes, C. (2007a). The Montreal cognitive assessment: Validity and utility in a memory clinic setting. *Canadian Journal of Psychiatry*, *52*(5), 329–332. <https://doi.org/10.1177/070674370705200508>
- Smith, T., Gildeh, N., & Holmes, C. (2007b). The Montreal Cognitive Assessment: Validity and Utility in a Memory Clinic Setting. *The Canadian Journal of Psychiatry*, *52*(5), 329–332.
- Sohlberg, M. M., & Mateer, C. A. (1987). Effectiveness of an attention-training program. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *9*(2), 117–130. <https://doi.org/10.1080/01688638708405352>
- Solomon, A., Kivipelto, M., Wolozin, B., Zhou, J., & Whitmer, R. A. (2009). Midlife serum cholesterol and increased risk of Alzheimer's and vascular dementia three decades later. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *28*(1), 75–80. <https://doi.org/10.1159/000231980>
- Spencer, J. M. ., Sekuler, A. B., Bennett, P. J., Giese, M. A., & Pilz, K. S. (2016). Effects of aging on identifying emotions conveyed by point-light walkers. *Psychology and Aging*, *31*(1), 126–138. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Spreng, R. N., Wojtowicz, M., & Grady, C. L. (2010). Reliable differences in brain

- activity between young and old adults: A quantitative meta-analysis across multiple cognitive domains. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, Vol. 34, pp. 1178–1194. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.01.009>
- Squire, L. ., & Cohen, N. . (1984). Human memory and amnesia. In G. Lynch, J. . McGaugh, & N. Weinberger (Eds.), *Neurobiology of learning and memory*. New York: Academic Press.
- Stahl, R., Dietrich, O., Teipel, S. J., Hampel, H., Reiser, M. F., & Schoenberg, S. O. (2007). White matter damage in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: Assessment with diffusion-tensor MR imaging and parallel imaging techniques. *Radiology*, *243*(2), 483–492. <https://doi.org/10.1148/radiol.2432051714>
- Stebbins, G. T., & Murphy, C. M. (2009). Diffusion tensor imaging in Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment. *Behavioural Neurology*, *21*(1–2), 39–49. <https://doi.org/10.3233/BEN-2009-0234>
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *8*(May), 448–460. Retrieved from <https://pdfs.semanticscholar.org/33f8/b0c505e51ca3d20951efe4842ecf17326fb1.pdf>
- Stern, Y. (2006). Cognitive Reserve and Alzheimer Disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *20*(2), 112–117.
- Stern, Y., Arenaza-Urquijo, E. M., Bartrés-Faz, D., Belleville, S., Cantilon, M., Chetelat, G., ... Vuoksima, E. (2018). Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimer’s and Dementia*, (September), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.07.219>
- Subirana-Mirete, J., Bruna, O., Virgili, C., Signo, S., & Palma, C. (2014). Processing speed in the aging process: Screening criteria for the Spanish quick test of cognitive speed. *Perceptual and Motor Skills*, *119*(2), 417–429. <https://doi.org/10.2466/22.PMS.119c22z2>
- Subirana Mirete, J. (2016). Valoració del deteriorament cognitiu a través de la velocitat de processament. Adaptació de la prova “Quick Test of Cognitive Speed” (QTCS) (Universitat Ramon Llull). Retrieved from <http://tdx.cat/handle/10803/350811>

- Tapiola, T., Pennanen, C., Tapiola, M., Tervo, S., Kivipelto, M., Hänninen, T., ... Soininen, H. (2008). MRI of hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment: A follow-up study. *Neurobiology of Aging*, 29(1), 31–38. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.09.007>
- Teng, E., Lu, P. H., & Cummings, J. L. (2007). Neuropsychiatric symptoms are associated with progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 24(4), 253–259. <https://doi.org/10.1159/000107100>
- Terry, R. D., & Katzman, R. (2001). Life span and synapses: Will there be a primary senile dementia? *Neurobiology of Aging*, 22(3), 347–348. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(00\)00250-5](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(00)00250-5)
- Tirapu Ustárróz, J. (2013). Estimulación cognitiva y rehabilitación neuropsicológica de las funciones ejecutivas. In E. Muñoz Marrón (Ed.), *Estimulación cognitiva y rehabilitación neuropsicológica*. Barcelona: Editorial UOC.
- Tombaugh, T. (2004). Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19(2), 2013–2214.
- Tombaugh, T. N., & McIntyre, N. J. (1992). The Mini-Mental State Examination: A comprehensive review. *Journal of American Geriatric Society*, 40, 922–935.
- Tran, M., Bédard, M., Dubois, S., Weaver, B., & Molloy, D. W. (2013). The influences of psychotic symptoms on the activities of daily living of individuals with Alzheimer disease: A longitudinal analysis. *Aging and Mental Health*, 17(6), 738–747. <https://doi.org/10.1080/13607863.2013.770446>
- Traykov, L., Raoux, N., Latour, F., Gallo, L., Baudic, S., Bayle, C., ... Hanon, O. (2007). Executive functions deficit in mild cognitive impairment. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 20(4).
- Triadó Tur, C. (2018). Envejecimiento activo, generatividad y aprendizaje. *Aula Abierta*, 47(1), 63–66.
- Tsai, J. C., Chen, C. W., Chu, H., Yang, H. L., Chung, M. H., Liao, Y. M., & Chou, K. R. (2016). Comparing the Sensitivity, Specificity, and Predictive Values of the Montreal Cognitive Assessment and Mini-Mental State Examination When

- Screening People for Mild Cognitive Impairment and Dementia in Chinese Population. *Archives of Psychiatric Nursing*, 30(4), 486–491. <https://doi.org/10.1016/j.apnu.2016.01.015>
- Tulving, E. (1987). Episodic and semantic memory. In E. Tulving & W. Donaldson (Eds.), *Organisation of memory*. New York: Academic Press.
- Valotassiou, V., Malamitsi, J., Papatriantafyllou, J., Dardiotis, E., Tsougos, I., Psimadas, D., ... Georgoulas, P. (2018). SPECT and PET imaging in Alzheimer's disease. *Annals of Nuclear Medicine*, Vol. 32, pp. 583–593. <https://doi.org/10.1007/s12149-018-1292-6>
- Verhaegen, C., & Poncelet, M. (2013). Changes in naming and semantic abilities with aging from 50 to 90 years. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 19(2), 119–126. <https://doi.org/10.1017/S1355617712001178>
- Verhaeghen, P., & Cerella, J. (2002). Aging, executive control, and attention: a review of meta-analyses. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 26, 849–857.
- Vernooij, M. W., & Smits, M. (2012). Structural Neuroimaging in Aging and Alzheimer's Disease. *Neuroimaging Clinics of North America*, 22(1), 33–55. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2011.11.007>
- Vinyoles Bargalló, E., Vila Domènech, J., Argimon Pallàs, J. M., Espinàs Boquet, J., Abos Pueyo, T., & Limón Ramírez, E. (2002). Concordancia entre el Mini-Examen Cognoscitivo y el Mini-Mental State Examination en el cribado del déficit cognitivo. *Atención Primaria*, 30(1), 5–13. [https://doi.org/10.1016/S0212-6567\(02\)78956-7](https://doi.org/10.1016/S0212-6567(02)78956-7)
- Virués-Ortega, J., de Pedro-Cuesta, J., Vega, S., Seijo-Martínez, M., Saz, P., Rodríguez, F., ... del Barrio, J. L. (2011). Prevalence and European comparison of dementia in a ≥ 75 -year-old composite population in Spain. *Acta Neurologica Scandinavica*, 123(5), 316–324. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2010.01398.x>
- Von Elm, E., Altman, D. G., Egger, M., Pocock, S. J., Gøtzsche, P. C., & Vandenbroucke, J. P. (2007). The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies. *PLoS Medicine*, 4(10), 1623–1627.
- Vyhnálek, M., Marková, H., Laczó, J., De Beni, R., & Di Nuovo, S. (2019). Assessment

- of Memory Impairment in Early Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Current Alzheimer Research*, Vol. 16, pp. 975–985. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.2174/1567205016666191113125303>
- Wahl, D., Solon-Biet, S. M., Cogger, V. C., Fontana, L., Simpson, S. J., Le Couteur, D. G., & Ribeiro, R. V. (2019). Aging, lifestyle and dementia. *Neurobiology of Disease*, 130(September), 104481. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104481>
- Walker, K. A., Power, M. C., & Gottesman, R. F. (2017). Defining the Relationship Between Hypertension, Cognitive Decline, and Dementia: a Review. *Current Hypertension Reports*, 19(3). <https://doi.org/10.1007/s11906-017-0724-3>
- Ward, A., Arrighi, H. M., Michels, S., & Cedarbaum, J. M. (2012). Mild cognitive impairment: Disparity of incidence and prevalence estimates. *Alzheimer's and Dementia*, 8(1), 14–21. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.01.002>
- Warren, J. D., Fletcher, P. D., & Golden, H. L. (2012). The paradox of syndromic diversity in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, Vol. 8, pp. 451–464. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.135>
- Wechsler, D. (2012). *WAIS-IV. Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos-IV*. Madrid: Pearson.
- Wecker, N. S., Kramer, J. H., Hallam, B. J., & Delis, D. C. (2005). Mental flexibility: Age effects on switching. *Neuropsychology*, 19(3), 345–352. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.19.3.345>
- Weiner, M. W., Veitch, D. P., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Nigel, J., Green, R. C., ... Trojanowski, Q. (2017). Recent publications from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: Reviewing progress toward improved AD clinical trials. *Alzheimer's & Dementia*, 13(4), 1–164. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.11.007.Recent>
- Weissberger, G. H., Gollan, T. H., Bondi, M. W., Nation, D. A., Hansen, L. A., Galasko, D., & Salmon, D. P. (2019). Neuropsychological Deficit Profiles, Vascular Risk Factors, and Neuropathological Findings in Hispanic Older Adults with Autopsy-Confirmed Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 67(1), 291–302. <https://doi.org/10.3233/JAD-180351>

- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L.-O., ... Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 240–246. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x>
- Wolters, F. J., & Ikram, M. A. (2019). Epidemiology of Vascular Dementia: Nosology in a Time of Epiomics. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 39(8), 1542–1549. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.311908>
- Woods, S. P., Scott, J. C., Sires, D. A., Grant, I., Heaton, R. K., Tröster, A. I., ... Lazzaretto, D. (2005). Action (verb) fluency: Test-retest reliability, normative standards, and construct validity. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 11(4), 408–415. <https://doi.org/10.1017/S1355617705050460>
- World Health Organization. (2015). *Informe Mundial sobre el Envejecimiento y la Salud*.
- Xu, W., Caracciolo, B., Wang, H. X., Winblad, B., Bäckman, L., Qiu, C., & Fratiglioni, L. (2010). Accelerated progression from mild cognitive impairment to dementia in people with diabetes. *Diabetes*, 59(11), 2928–2935. <https://doi.org/10.2337/db10-0539>
- Xue, H., Hou, P., Li, Y., Mao, X., Wu, L., & Liu, Y. (2019). Factors for predicting reversion from mild cognitive impairment to normal cognition: A meta-analysis. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 34(10), 1361–1368. <https://doi.org/10.1002/gps.5159>
- Yaffe, K., Petersen, R. C., Lindquist, K., Kramer, J., & Miller, B. (2006). Subtype of mild cognitive impairment and progression to dementia and death. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 22(4), 312–319. <https://doi.org/10.1159/000095427>
- Yanhong, O., Chandra, M., & Venkatesh, D. (2013). Mild cognitive impairment in adult: A neuropsychological review. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 16(3), 310–318. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.116907>
- Yegla, B., Foster, T. C., & Kumar, A. (2019). Behavior model for assessing decline in executive function during aging and neurodegenerative diseases. In *Methods in Molecular Biology* (Vol. 2011, pp. 441–449). https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9554-7_26

- Yvette, G., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Park, D. C., Deng, W., Aimone, J. B., & Gage, F. H. (2009). Beta-amyloid deposition in the aging brain. *Neuropsychol Rev*, 19(4), 436–450. <https://doi.org/10.1007/s11065-009-9118-x>.Beta-Amyloid
- Zanto, T. P., & Gazzaley, A. (2019). Aging of the frontal lobe. In *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 163, pp. 369–389). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804281-6.00020-3>
- Zheng, D., Dong, X., Sun, H., Xu, Y., Ma, Y., & Wang, X. (2012). The overall impairment of core executive function components in patients with amnesic mild cognitive impairment: A cross-sectional study. *BMC Neurology*, 12(138). <https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-138>
- Zinchenko, A., Obermeier, C., Kanske, P., Schröger, E., Villringer, A., & Kotz, S. A. (2017). The influence of negative emotion on cognitive and emotional control remains intact in aging. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9, 349. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00349>
- Zou, K., Abdullah, M., & Michikawa, M. (2020). Current biomarkers for Alzheimer's disease: From CSF to blood. *Journal of Personalized Medicine*, Vol. 10, pp. 1–15. <https://doi.org/10.3390/jpm10030085>

IV. ANNEXOS

ANNEX 1. DESCRIPCIÓ DE LES SECCIONS DE LES PROVES D'SCREENING

Mini-Mental State Examination

1. *Orientació temporal.* Es formulen 5 preguntes sobre la data actual (dia, mes i any) així com el dia de la setmana i l'estació de l'any.
2. *Orientació espacial.* Es realitzen 5 preguntes referents al lloc on es realitza l'exploració, la localitat, el país...
3. *Memòria (fixació – aprenentatge).* S'avalua la capacitat per fixar i retenir 3 paraules a molt curt termini. Les tres paraules es poden repetir fins a 5 vegades per tal que l'examinat les aprengui.
4. *Atenció i càlcul.* És una tasca de seriació en la qual el pacient ha de realitzar 5 restes consecutives de 7 en 7 començant pel número 100. En cas que no sigui possible realitzar la tasca de càlcul per un baix nivell d'escolarització es demana que lletregin en ordre invers la paraula "MUNDO".
5. *Memòria a llarg termini (de retenció).* Es demana que evoquin les tres paraules que s'han après en la tasca de fixació.
6. *Denominació.* Avalua la capacitat per reconèixer dos objectes comuns, que poden ser un bolígraf o un llapis i un rellotge que es mostren al pacient de manera directa.
7. *Repetició.* Valora la capacitat per repetir una frase complexa articuladòriament.
8. *Ordre.* És una tasca de comprensió ja que es demana al pacient que atengui i executi una tasca complexa de 3 passos.

9. *Lectura.* Es presenta una oració curta i s'avalua la capacitat de lectura i comprensió. Només s'accepta com a correcta si la persona realitza l'acció sol·licitada en l'oració (tancar els ulls).
10. *Esriptura.* Es demana que s'escrigui una frase coherent que sigui comprensible i contingui subjecte, verb i predicat.
11. *Dibuix.* És una tasca de còpia de 2 pentàgons entrelaçats. Només es considera correcta si les dues figures tenen cinc costats i estan entrelaçades formant una figura de quatre costats.

Montreal Cognitive Assessment

1. *Funció visoespaial-executiva.* Aquesta secció té tres parts. En la primera trobem una tasca d'alternança de 10 ítems del Trail Making Test B, en el qual s'han d'unir nombres i lletres alternant la seqüència numèrica i l'abecedari. La segona tasca consisteix en copiar un cub, i la tercera, en dibuixar l'esfera d'un rellotge i marcar una hora determinada (11:10h). La valoració del rellotge depèn de l'esfera, la numeració i la correcta col·locació de les agulles.
2. *Denominació.* Es demana que identifiquin i anomenin tres animals per confrontació visual: lleó, rinoceront i camell.
3. *Memòria – aprenentatge.* L'examinador llegeix dues vegades una llista de 5 paraules que han de repetir. Aquesta prova no té puntuació.
4. *Atenció.* S'avalua l'span atencional a través de la repetició d'uns dígitos en ordre directe (5) i en ordre invers (3). També es fa una prova d'atenció sostinguda en la qual es demana al pacient que colpegi la taula cada vegada que escolti la lletra "A", mentre l'examinador va dient diverses lletres de l'abecedari. Finalment, hi ha una resta seriada de 7 en 7 partint des de 100 que es qualifica amb 3 punts si s'han fet 4 o 5 subtraccions correctes, 2 punts si se n'han fet bé 2 o 3, 1 punt quan només 1 d'elles és correcta i 0 si no n'han encertat cap.
5. *Llenguatge.* Aquest apartat consta de dues proves: la repetició de dues frases gramaticalment complexes i una prova de fluïdesa del llenguatge on s'ha de dir el major nombre de paraules seguint una consigna fonètica durant un minut.
6. *Abstracció.* Es demana al pacient extreure què tenen en comú dues parelles de paraules (tren-bicicleta; rellotge-regle).

7. *Memòria diferida*. S'avalua el record de les 5 paraules apreses anteriorment.

Només es concedeix la puntuació si l'evocació ha estat lliure, és a dir, sense pistes.

8. *Orientació*. Es demana la data i el lloc exacte del moment de l'avaluació.

Parkinson Disease – Cognitive Rating Scale

Pel que fa referència a l'índex *subcortical* trobem les proves següents:

1. *Memòria verbal de fixació.* Es demana a l'examinat que llegeixi en veu alta les paraules escrites en 12 làmines i que recordi el major nombre després de cada lectura. Es realitzen 3 intents i es registra la major puntuació obtinguda.
2. *Atenció mantinguda.* Es llegeix una sèrie de lletres i números i es demana al subjecte que digui el nombre de lletres presents a cada seqüència. Hi ha deu sèries que van en ordre creixent de dificultat.
3. *Working Memory.* Es llegeix una sèrie aleatòria de lletres i números de complexitat creixent. Després de cada seqüència, el pacient ha de repetir primer els números i després les lletres. Es test es deté quan el pacient no dona la resposta correcta en dues seqüències consecutives.
4. *Dibuix d'un rellotge a l'ordre.* Es demana un dibuix espontani de l'esfera d'un rellotge i que situï les agulles del rellotge a les "deu i vint-i-cinc". La puntuació varia en funció de 10 criteris.
5. *Memòria verbal a llarg termini.* A través de l'evocació lliure es demana que recordi el major nombre de paraules de la llista presentada al principi de la prova.
6. *Fluència verbal alternant.* Es demana al pacient que durant 1 minut i alternant d'una categoria a l'altra, digui tantes paraules com pugui que comencin per la lletra "S" , i tantes peces de roba. No es permeten els noms propis ni repetir la mateixa paraula amb finals diferents (sal, saler, salat, saladíssim...). S'atorga un punt per cada paraula correcta sempre que el pacient mantingui l'alternança.
7. *Fluència verbal d'acció.* Es demana al pacient que digui durant 60 segons accions o verbs. Es dona un punt per cada resposta correcta.

Per a l'índex cortical tenim les dues proves següents:

8. *Denominació per confrontació*. Es mostren 20 targetes consecutives amb dibuixos que el pacient ha de denominar. En alguns casos, quan els dibuixos estan integrats en un context (com una *sivella* del cinturó, la *crin* del cavall...), el clínic pot indicar la part del dibuix que cal denominar.
9. *Còpia d'un rellotge*. Es demana al subjecte que copii un dibuix d'un rellotge que marca les 10:25 h i es puntua amb els mateixos criteris que el dibuix a l'ordre.

ANNEX 2. PROTOCOL DE RECOLLIDA DE DADES PERSONALS I CLÍNIQUES

1. **Edat:** _____ anys
2. **Gènere:** dona home
3. **Formació acadèmica**
 Sense estudis Estudis primaris (fins els 14 anys)
 Estudis secundaris (fins els 17 anys) Estudis superiors
4. **Estat civil**
 Solter/a Casat/da Parella Divorciat/da Vidu/a
5. **Ciutat/Poble** de residència: _____
6. Està en **actiu actualment?** Sí No
7. De què **treballa** o ha treballat? _____
8. **Antecedents personals** (marqui totes les que procedeixin):
 Colesterol Diabetis Hipertensió
 Problemes respiratoris Migranya Altres _____
9. Té problemes d'**estat d'ànim**?
 Ansietat Depressió Ambdues Altres _____
10. Hi ha algun membre de la seva família que hagi patit **deteriorament cognitiu**?
 Sí No
Si ha contestat que *sí*, qui? _____
Quin tipus de deteriorament cognitiu? _____
11. Pren algun **psicofàrmac** per dormir o per l'estat d'ànim?
 Dormir → _____
 Estat d'ànim → _____

ANNEX 3. MODEL DE CONSENTIMENT INFORMAT

CONSENTIMENT INFORMAT

Títol de la investigació: Avaluació neuropsicològica i detecció precoç dels canvis cognitius en l'envelliment, el deteriorament cognitiu lleu i la malaltia d'Alzheimer

Investigador Principal: Marta Molins Sauri

Centre d'Investigació: Facultat de Psicologia, Ciències de l'Educació i l'Esport Blanquerna – Universitat Ramon Llull i Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Lloc de realització: Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; Hospital Universitari Quiron-Dexeus

Propòsit de l'estudi:

Estudiar la idoneïtat de tres proves d'screening cognitiu i valorar quina d'elles és la més sensible i específica per a detectar de forma precoç el deteriorament cognitiu. Així mateix es pretén crear i validar noves proves d'avaluació neuropsicològica que permetin fer un seguiment en el procés d'envelliment, el deteriorament cognitiu lleu i la malaltia d'Alzheimer.

Fer recerca en aquest àmbit és quelcom necessari actualment ja la gent gran és una part de la població que va en augment ràpidament i que per tal d'oferir un millor tractament és necessari augmentar la probabilitat de fer una detecció precoç del deteriorament cognitiu.

La finalitat d'aquesta investigació és poder fer un millor diagnòstic temprà així com dotar d'eines d'avaluació alternatives per al seguiment del deteriorament cognitiu en el procés d'envelliment.

Riscs/beneficis: Aquesta investigació no aporta cap risc al participant. Com a benefici, destaquem assolir noves eines basades l'avaluació neuropsicològica per tal d'augmentar les eines de detecció precoç del deteriorament cognitiu.

Cost/compensació: No existeix cap despesa ni compensació econòmica per participar en aquest estudi.

Alternatives a la participació: La participació en aquest estudi és completament voluntària, tenint el dret a abandonar l'estudi en qualsevol moment.

Protecció de dades: Ni els noms, ni qualsevol altra dada que pugui portar a la identificació dels participants a l'estudi seran publicats en cap dels treballs que es derivin d'aquesta investigació. D'acord amb la L.O.15/1999, de 13 de desembre i de Protecció de dades de caràcter personal, declaro haver estat informat/da del registre de dades i de la seva utilització per a la recerca per part de l'investigador/a principal del projecte.

Nom del participant:

Nom de l'investigador:

Signatura del participant

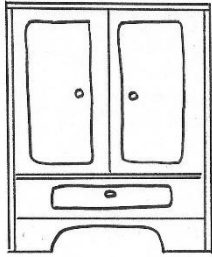
_____ He llegit i entès aquest consentiment informat

_____ La informació d'aquest consentiment informat m'ha estat explicada.

Signatura de l'investigador

Data

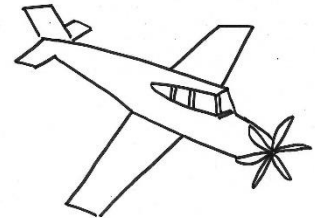
**ANNEX 4. REULL D'IMATGES DEL TEST DE DENOMINACIÓ DE
SANT PAU**



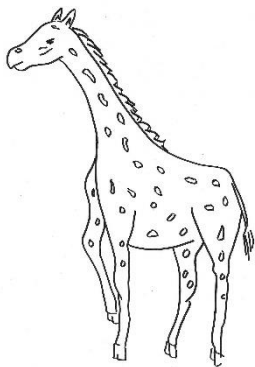
Ítem 1



Ítem 4



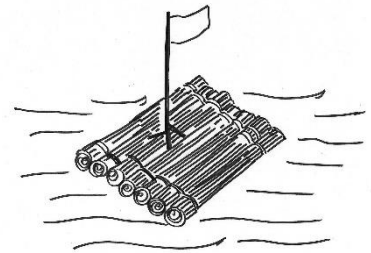
Ítem 11



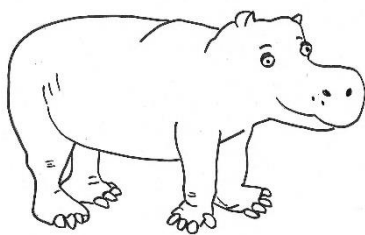
Ítem 17



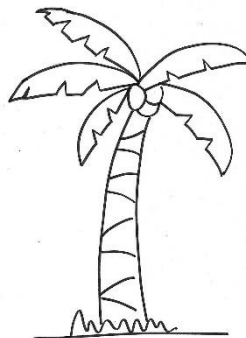
Ítem 20



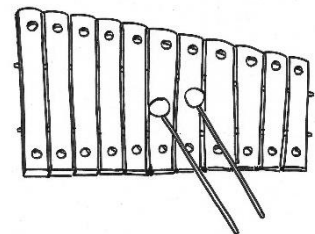
Ítem 26



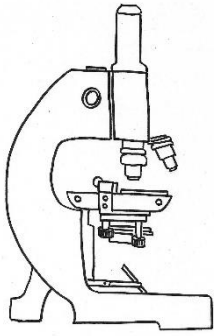
Ítem 31



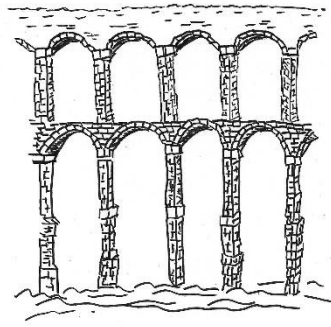
Ítem 36



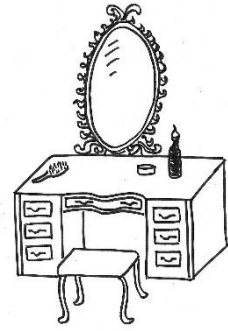
Ítem 38



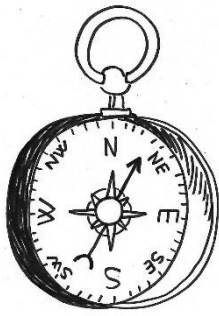
Ítem 42



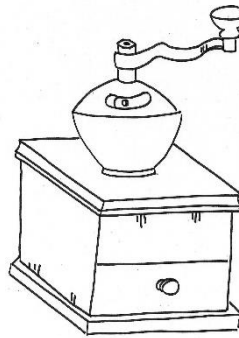
Ítem 43



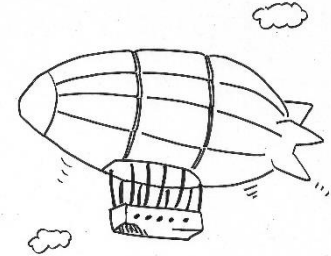
Ítem 49



Ítem 50



Ítem 54



Ítem 60

